

# Untersuchung zur reversiblen Fortpflanzungsunterdrückung beim Meerschweinchen

---

**Christine Forman**



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 Autor dieses Werkes.**

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

1. Auflage 2017

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 Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2017

© 2017 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition linguistique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
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. A. Wehrend

# **Untersuchung zur reversiblen Fortpflanzungsunterdrückung beim Meerschweinchen**

## **INAUGURAL-DISSERTATION**

Zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

**Christine Forman**

Tierärztin aus Berdorf (Luxemburg)

Gießen 2017

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

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter:

Prof. Dr. Wehrend

Prof. Dr. Diener

Tag der Disputation: 20.04 2017

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Literaturübersicht.....	2
2.1	Reproduktion der Meerschweinchen.....	2
2.1.1	Geschlechtsreife.....	2
2.1.2	Reproduktion des weiblichen Meerschweinchens.....	3
2.1.2.1	Zyklus.....	3
2.1.2.1.1	Zyklusdauer und Zyklusphasen.....	3
2.1.2.1.2	Vaginalmembran.....	7
2.1.2.1.3	Paarung.....	9
2.1.2.1.4	Allgemeiner Hormonverlauf im weiblichen Sexualzyklus.....	10
2.1.2.1.4.1	Verlauf der Östrogen- und Progesteronkonzentrationen.....	11
2.1.2.1.4.1.1	Östrogene.....	11
2.1.2.1.4.1.2	Progesteron.....	13
2.1.2.2	Trächtigkeit.....	15
2.1.2.3	Geburt.....	18
2.1.2.3.1	Anatomische Besonderheit beim Meerschweinchen und Geburtsvorgang.....	18
2.1.2.3.2	Neonaten.....	21
2.1.2.3.3	Puerperium.....	23
2.1.3	Reproduktion des männlichen Meerschweinchens.....	25
2.1.3.1	Keimepithelzyklus des Meerschweinchens.....	25
2.1.3.2	Testosteronkonzentrationsverlauf.....	25
2.2	Unterdrückung der Fortpflanzung.....	26
2.2.1	Indikation und Zeitpunkt der Kastration.....	26
2.2.2	Anästhesie und Narkose.....	27
2.2.3	Kastration beim weiblichen Meerschweinchen.....	29
2.2.3.1	Anatomie der Ovarien.....	29
2.2.3.2	Zugangsmöglichkeiten.....	30
2.2.3.3	Operation.....	30
2.2.4	Kastration beim männlichen Meerschweinchen.....	31
2.2.4.1	Anatomie der Hoden.....	31
2.2.4.2	Frühkastration.....	32
2.2.4.3	Kastration von älteren Meerschweinchenböcke.....	33
2.2.4.4	Komplikationen.....	34

2.2.5	Postoperatives Management.....	35
2.2.6	Medikamentöse Unterdrückung der Fortpflanzung.....	36
2.2.7	GnRH-Analogen .....	39
3	Material und Methode .....	41
3.1	Material .....	41
3.1.1	Suprelorin-Implantat (4,7 mg).....	43
3.1.2	Ultraschallgerät.....	43
3.1.3	Labor .....	43
3.2	Tiere .....	44
3.2.1	Probandenkollektiv .....	44
3.2.2	Haltung und Fütterung.....	44
3.2.3	Gruppeneinteilung .....	45
3.3	Behandlungsablauf .....	45
3.4	Untersuchungsverfahren.....	47
3.4.1	Allgemeine Untersuchung .....	47
3.4.2	Spezielle Untersuchung.....	48
3.4.2.1	Gynäkologische Untersuchung.....	48
3.4.2.2	Andrologische Untersuchung.....	48
3.4.3	Blutprobenentnahme .....	49
3.4.4	Sonographische Untersuchung .....	49
3.4.5	Applikation des Suprelorin ® Implantates.....	50
3.4.6	Zusammenführen der Meerschweinchen .....	51
3.4.7	Kastration .....	53
3.4.8	Hoden- und Nebenhodenentnahme .....	54
3.4.9	Bearbeitung der Hoden und Nebenhoden .....	54
3.4.9.1	Probenbearbeitung und Fixierung .....	54
3.4.9.2	Objektträgerbeschichtung.....	56
3.4.9.3	Herstellung der histologischen Schnitte.....	57
3.4.9.4	Färbung der Gewebeschnitte .....	57
3.4.9.5	Lichtmikroskopische Auswertung der Gewebeschnitte .....	58
3.5	Statistische Methoden.....	59
4	Ergebnisse.....	61
4.1	Nebenwirkungen des Implantates .....	61
4.2	Männliche Tiere.....	61
4.2.1	Körperliche Entwicklung .....	61

4.2.2	Adspektion, Palpation und sonographische Darstellung der Hoden .....	62
4.2.3	Testosteronkonzentrationen.....	66
4.2.4	Verhaltensbeobachtung .....	68
4.2.5	Fertilität.....	68
4.2.6	Hodenhistologie.....	68
4.3	Weibliche Tiere.....	69
4.3.1	Körperliche Entwicklung .....	69
4.3.2	Sonographische Untersuchung der Ovarien.....	70
4.3.3	Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteronkonzentrationen.....	74
4.3.4	Verhaltensbeobachtung.....	77
4.3.5	Trächtigkeitsrate .....	77
5	Diskussion .....	79
5.1	Diskussion der Fragestellung.....	79
5.2	Diskussion der Methode.....	80
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	81
5.3.1	Nebenwirkungen des Implantates .....	81
5.3.2	Allgemeinbefinden und körperliche Entwicklung .....	82
5.3.3	Männliche Tiere .....	82
5.3.3.1	Hodenparameter.....	82
5.3.3.2	Testosteronkonzentrationen.....	84
5.3.3.3	Verhaltensbeobachtung und Fertilität .....	85
5.3.4	Weibliche Tiere .....	85
5.3.4.1	Sonographische Untersuchung der Ovarien.....	85
5.3.4.2	Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteronkonzentrationen.....	86
5.3.4.3	Trächtigkeitsrate .....	87
5.4	Wirksamkeit des Deslorelin Implantates .....	87
5.5	Schlussbetrachtung.....	90
6	Zusammenfassung .....	91
7	Summary .....	92
8	Anhang .....	93
8.1	Material und Methode.....	93
8.1.1	Anamnesebogen.....	93
8.1.2	Verhaltensbeobachtungen.....	95
9	Literaturverzeichnis.....	97
10	Abbildungsverzeichnis .....	118

11 Tabellenverzeichnis .....	121
------------------------------	-----

## 1 Einleitung

Die Hausmeerschweinchen (*Cavia aperea porcellus*) gehören zu den beliebtesten Kleintiersäugetern in Deutschland. Sie stammen aus Südamerika und wurden vor etwa 400 Jahren von Seefahrern nach Europa (Spanien) gebracht. Da die Meerschweinchen eine hohe Reproduktionsrate zeigen und leicht zu halten sind, haben sie sich rasch in Europa verbreitet. Anfangs wurden die Meerschweinchen vor allem als Labortiere genutzt, später wurden sie immer mehr als Heimtier gehalten und machten bereits in den 80er Jahren 60 % der Kleinsäuger als Heimtiere in Deutschland aus (ISENBÜGEL, 1985; HAMEL, 2002; WASEL, 2005).

In der Wildbahn leben die Meerschweinchen in Familienverbänden mit einem Bock, mehreren Weibchen und deren Jungtieren. Auf Grund der hohen Reproduktionsleistung und dem Anliegen einer artgerechten Haltung besteht der Wunsch zur Unterdrückung der Fortpflanzung in Gefangenschaft, um die Meerschweinchen in Gruppen mit Böcken und Weibchen gemeinsam halten zu können. Bisher gibt es nur die chirurgische Kastrationsmethode, um unerwünschten Nachwuchs und aggressives Territorialverhalten zu vermeiden (ISENBÜGEL, 1985; HAMEL, 2002; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005). Diese Methode ist jedoch irreversibel und stellt für die kleinen Nager ein nicht unerhebliches Narkoserisiko dar. Ausserdem kommt es immer wieder zu perioperativen Komplikationen.

Seit ein paar Jahren steht für den Rüden und das Frettchen ein zugelassenes Deslorelin-Implantat zur reversiblen hormonellen Kastration zur Verfügung. Hierbei kommt es durch die kontinuierliche Zufuhr des GnRH-Analogons nach anfänglicher Stimulation zur Hemmung der LH- und FSH-Freisetzung und somit zur Ausschaltung der Gonadenfunktion.

In zahlreichen Studien wurde dieses Deslorelin-Implantat bei Katern, Katzen, Hündinnen, Frettchen, Ebern, Kühen, Mutterschafe und einigen Wildtieren erfolgreich eingesetzt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es die Nutzung eines GnRH-Langzeitpräparates als Alternative zur chirurgischen Kastration beim männlichen und beim weiblichen Meerschweinchen zu überprüfen.

## **2 Literaturübersicht**

### **2.1 Reproduktion der Meerschweinchen**

#### **2.1.1 Geschlechtsreife**

Die Meerschweinchen werden im Vergleich zu den anderen Heimtieren früh geschlechtsreif. Sie sind unabhängig vom Geschlecht in einem Alter von 3 bis 12 Wochen fortpflanzungsfähig (PREISSECKER, 1958; COOPER und SCHILLER, 1975; KUNSTYR et al., 1977; ISENBÜGEL, 1985; WILK, 1988; LUMEIJ, 1993; FLECKNELL, 1997; HAMEL, 2002; WASEL, 2005; EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005; QUINTEN und MALKUSCH, 2007; BANKS et al., 2010).

Von der Geschlechtsreife ist die Zuchtreife zu differenzieren, die erst nach der Geschlechtsreife eintritt. Insbesondere bei den weiblichen Meerschweinchen ist der Zeitpunkt des ersten Zuchteinsatzes bedeutend, da dieser weder zu früh (QUINTEN und MALKUSCH, 2007) noch zu spät erfolgen sollte, weil es sonst zu Geburtskomplikationen kommen kann. Die Zuchtreife liegt bei beiden Geschlechtern im Alter von 2,5 – 5 Monaten (ISENBÜGEL, 1985; WILK, 1988; LUMEIJ, 1993; FLECKNELL, 1997; HAMEL, 2002; EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005; WASEL, 2005; QUINTEN und MALKUSCH, 2007; BANKS et al., 2010). HAMEL (2002), EWRINGMANN und GLÖCKNER (2005), GÖBEL und EWRINGMANN (2005) sowie QUINTEN und MALKUSCH (2007) gehen von einer etwas späteren Zuchtreife bei weiblichen Meerschweinchen mit 5 - 8 Monaten aus. Der späteste Zeitpunkt für die Erstbedeckung des weiblichen Meerschweinchens wird zwischen dem 6. und dem 24. Lebensmonat gesehen (Tabelle 1). Bei einer zu späten Bedeckung kommt es zu einer erhöhten Rate von Dystokien, weil die Symphysis pelvis mit zunehmendem Alter weniger elastisch wird und Fettdepots die Passage durch den Beckenkanal erschweren können (LUMEIJ, 1993; BAUMGARTNER und ISENBÜGEL, 1995; HAMEL, 2002). GÖBEL und EWRINGMANN (2005) geben die Zuchtreife für Meerschweinchenböcke mit 6 bis 7 Lebensmonaten an.

Die Zuchtdauer sollte laut WILK (1988) beim Meerschweinchenbock 30 - 36 Monate und beim weiblichen Meerschweinchen 18 - 30 Monate nicht überschreiten.

**Tabelle 1:** Angaben zum spätest möglichen Zeitpunkt der ersten Bedeckung beim weiblichen Meerschweinchen zur Vermeidung einer Dystokie

<b>Lebensalter in Monaten</b>	<b>Autor</b>
6 – 7	LUMEIJ (1993)
7 - 8	QUESENBERRY et al. (2004)
8	BAUMGARTNER und ISENBÜGEL (1995); HAMEL (2002)
11	EWRINGMANN und GLÖCKNER (2005)
12	GÖBEL und EWRINGMANN (2005)
18 - 24	WILK (1988)

## **2.1.2 Reproduktion des weiblichen Meerschweinchens**

### **2.1.2.1 Zyklus**

#### **2.1.2.1.1 Zyklusdauer und Zyklusphasen**

Meerschweinchen gehören in ihrem natürlichen Habitat zu den saisonal polyöstrischen Tieren. In Gefangenschaft sind die Meerschweinchen asaisonal polyöstrisch (PREISSECKER, 1958; KUNSTYR et al., 1977; ISENBÜGEL, 1985; WILK, 1988; FLECKNELL, 1997; HAMEL, 2002; EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005). Ihr Zyklus besteht aus vier Phasen: Proöstrus, Östrus, Metöstrus und Diöstrus (HAMEL, 2002; RIECKEN, 2008).

Die erste Phase, der Proöstrus dauert nach HAMEL (2002) in der Regel  $1 \frac{1}{2}$  ( $\frac{1}{2}$  - 4) Tage und laut RIECKEN (2008) 2 - 4 Tage. Der Proöstrus ist durch eine vaginale epitheliale Proliferation charakterisiert (DEANESLY, 1966). Die Vulva ist ödematisiert (ASDELL; 1964). Das Vaginalsekret ist zu diesem Zeitpunkt von schleimigem Charakter (PREISSECKER, 1958) und besteht hauptsächlich aus Intermediärzellen. Im Verlauf des Proöstrus nehmen die Parabasalzellen in der exfoliativen Vaginalzytologie immer mehr ab. Nur sehr selten sind polymorphkernige Leukozyten, Superfizialzellen und Schollen anzutreffen. Am Ende des Proöstrus ist der vorherrschende Zelltyp in der Vaginalzytologie die Intermediärzelle, welche langsam in ihrer Menge abnimmt. Immer mehr Superfizialzellen und schließlich Schollen treten auf. Parabasalzellen und Leukozyten sind nur noch vereinzelt anzutreffen (RIECKEN, 2008).

Der Östrus, welcher laut HAMEL (2002) vor allem nachts zu beobachten ist, ist die kürzeste Phase des Zyklus. Er dauert insgesamt ca. 1 - 50 Stunden (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Dauer des Östrus beim Meerschweinchen nach Angaben unterschiedlicher Autoren

Dauer des Östrus in Stunden	Autor
1 - 16	FLECKNELL (1997)
9 - 20	WILK (1988)
< 24	RIECKEN (2008)
24	PREISSECKER (1958); KUNSTYR, HEIMANN und GÄRTNER (1977); ISENBÜGEL (1985); HAMEL (2002); EWRINGMANN und GLÖCKNER (2005); QUINTEN und MALKUSCH (2007)
36	WASEL (2005) und EWRINGMANN und GÖBEL (2005)
50	LUMEIJ (1993)

Die Dauer der Hochbrunst liegt zwischen 6 und 12 Stunden (KUNSTYR et al., 1977; HAMEL, 2002; EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005; EWRINGMANN und GÖBEL, 2005). Die Ovulation erfolgt spontan 10 Stunden nach Beginn der Brunst (ASDELL, 1964; KUNSTYR et al., 1977; ISENBÜGEL, 1985; WILK, 1988; HAMEL, 2002; EWRINGMANN und GÖBEL, 2005). Neben den spezifischen Östruskennzeichen wie offene Vaginalmembran, Ödematisierung der Vulva und dem Auftreten von serösem Vaginalsekret gibt es noch unspezifische Brunstsymptome wie Unruhe, Nervosität und Wühlen in der Einstreu (ISENBÜGEL, 1985; HAMEL, 2002; WASEL, 2005; SCHULZE, 2008). Außerdem kann anhand des Verhaltens der Böcke die bevorstehende Hochbrunst der weiblichen Tiere vermutet werden (HAMEL; 2002). WISEL et al. (1991) geben zur Erkennung der Brunst folgende Verhaltensweisen wieder: Dorsoflexion der Wirbelsäule, Anheben des Kopfes und des Rumpfes sowie die Streckung der Hintergliedmaßen.

Die exfoliative Vaginalzytologie zeigt zu Beginn des Östrus vor allem Schollen. Intermediärzellen, welche zunächst noch regelmäßig anzutreffen sind, nehmen im weiteren Verlauf schnell ab. Leukozyten und Parabasalzellen kommen nicht mehr vor. Das Östrusende ist dadurch gekennzeichnet, dass nur noch sehr große Schollen vorhanden sind, welche alle dicht beieinander liegen. Vereinzelt treten kleine Parabasalzellen auf (RIECKEN; 2008). STOCKARD und PAPANICOLAOU (1919) teilen den Östrus in vier Phasen ein. Hierbei wird die erste Phase zusätzlich in zwei Perioden unterteilt. In der

ersten Phase verdickt sich das Uterusepithel und sondert ein schleimiges Sekret ab, welches transzervikal die Vagina in der zweiten Periode der ersten Phase erreicht. Daher erscheint die Mucosa vaginae in der ersten Periode der ersten Phase, welche auch als Vorbereitungsstadium bezeichnet wird, zunächst noch trocken. In der zweiten Periode der ersten Phase findet dann eine Akkumulation des schleimigen Sekretes in der Vagina statt. Zur gleichen Zeit beginnt die Desquamation der Vaginalepithelzellen. Die zweite Phase ist dadurch gekennzeichnet, dass unter dem Uterus- und im Vaginalepithel vermehrt Leukozyten auftreten und die Desquamation des Epithels fortschreitet. In der dritten Phase kommt es zum Exodus der Leukozyten und einer extensiven Destruktion des Epithels. So werden die verhornten Epithelzellen in der vierten Phase abgeschilfert und die Regeneration des Epithels, welche von der Mukosa der Uterindrüsen ausgeht, beginnt.

Die Ovulation erfolgt am Ende der zweiten bzw. am Anfang der dritten Phase. Während der vierten Phase beginnt die Entwicklung des Gelbkörpers aus dem gesprungenem Graaf'schen Follikel (STOCKARD und PAPANICOLAOU, 1919).

Der Metöstrus dauert 2 ½ - 3 (1 ½ - 5) Tage, bzw. 2 - 3 Tage (HAMEL, 2002; RIECKEN, 2008). Zunächst sind vor allem Schollen anzutreffen, welche immer weniger werden und nicht mehr so dicht beieinander liegen. Durch das vermehrte Auftreten von Parabasalzellen und vereinzelt Intermediärzellen kommt es zu einer käsigen Vaginalsekretion. Am Ende des Metöstrus kommt es durch das massenhafte Auftreten von Leukozyten zu einer Verflüssigung des Sekretes (PREISSECKER, 1958; RIECKEN, 2008). In dieser Phase können auch rote Blutkörperchen auftreten (PREISSECKER, 1958). Nach STOCKARD und PAPANICOLAOU (1917, 1919) kann der Metöstrus in drei Phasen eingeteilt werden: die erste zwei- bis vierstündige Phase, in welcher das Vaginalsekret dickflüssig und käseähnlich aussieht, eine zweite vier- bis sechsstündige Phase mit serösem Vaginalsekret und eine dritte zweistündige Phase mit blutigem Vaginalsekret.

Der Diöstrus dauert nach HAMEL (2002) 15 - 16 ½ (14 ½ - 18) Tage und laut RIECKEN (2008) 8 - 10 Tage. Im Diöstrus sind die Vagina und der Uterus klein und deren Schleimhautfarbe blass. Das Vaginalsekret wird weniger, so dass in der ersten Woche nach der Brunst kein Sekret mehr zu beobachten ist. In der zweiten Woche beginnt die Sekretion erneut (STOCKARD und PAPANICOLAOU, 1917/1919). Das wenige, schleimige Sekret besteht in der ersten Woche des Diöstrus nur aus Leukozyten, während in der zweiten Woche immer mehr kernhaltige Epithelzellen auftreten und die Leukozyten verdrängen. Der Charakter des Sekretes ist schleimig (PREISSECKER, 1958). Insgesamt beobachtet RIECKEN (2008) in dieser Phase sehr wenige Zellen. Das Zellbild besteht

hauptsächlich aus Parabasalzellen, Leukozyten und vereinzelt Intermediärzellen. Superfizialzellen kommen nur in Ausnahmefällen vor (Tabelle 3).

Insgesamt dauert der Brunstzyklus der Meerschweinchen je nach Literaturangabe 13 – 21 Tage (Tabelle 4).

**Tabelle 3:** Zyklusphasen beim Meerschweinchen und deren typische Merkmale

<b>Zyklusphase</b>	<b>Dauer</b>	<b>Vaginalzytologisches Bild</b>	<b>Autor</b>
Proöstrus	1 ½ - 4 Tage (HAMEL, 2002)	v. a. Intermediärzellen, selten Leukozyten, Superfizialzellen und Schollen	RIECKEN (2008)
	2 – 4 Tage (RIECKEN, 2008)		
Ende Proöstrus		Intermediärzellen am Abnehmen, immer mehr Superfizialzellen und Schollen, Parabasalzellen und Leukozyten selten	RIECKEN (2008)
Östrus	1 – 50 Stunden (Tabelle 2)	v. a. Schollen, Abnahme von Intermediärzellen, vereinzelt kleine Parabasalzellen	RIECKEN (2008)
Metöstrus	1 ½ - 5 Tage (HAMEL, 2002)	Abnahme der Schollen, Parabasalzellen, vereinzelt Intermediärzellen, Leukozyten, Erythrozyten	PREISSECKER (1958), RIECKEN (2008)
	2 – 3 Tage (RIECKEN, 2008)		
Diöstrus	14½ - 18 Tage (HAMEL, 2002)	Leukozyten, Parabasalzellen, vereinzelt Intermediärzellen, nur selten Superfizialzellen	PREISSECKER (1958), RIECKEN (2008)
	8 – 10 Tage (RIECKEN, 2008)		

**Tabelle 4:** Zyklusdauer beim Meerschweinchen nach Angaben in der Literatur

<b>Zyklusdauer in Tagen</b>	<b>Autor</b>
15 - 17	PREISSECKER (1958)
16 ½	ASDELL (1964)
14 – 18	BUTCHER et al. (1969); ISENBÜGEL (1985)
16 - 19	KUNSTYR et al., (1977); HAMEL (2002)
13 - 18	WILK (1988)
15 – 17	LUMEIJ (1993); FLECKNELL (1997)
16 - 17	EWRINGMANN und GLÖCKNER (2005)
15 - 19	WASEL (2005)
13 - 21	GÖBEL und EWRINGMANN (2005)
18	QUINTEN und MALKUSCH (2007)
13 - 19	RIECKEN (2008)
15 - 17	BANKS et al. (2010)

#### **2.1.2.1.2 Vaginalmembran**

Außerhalb des Östrus und der Geburt befindet sich im Vestibulum vaginae der weiblichen Meerschweinchen eine epitheliale Membran, die so genannte Vaginalmembran (Abbildung 1 und 2). Diese Membran entsteht durch Wachsen und Verkleben zweier Schleimhautleisten im Vestibulum vaginae (STOCKARD und PAPANICOLAOU, 1919; PREISSECKER, 1958; KUNSTYR et al., 1977; ISENBÜGEL, 1985; LUMEIJ, 1993; FLECKNELL, 1997; HAMEL, 2002; WASEL, 2005; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005; QUINTEN und MALKUSCH, 2007; SCHULZE, 2008). Die Vaginalmembran besteht aus einer sehr dünnen Schicht gefäßlosem squamösem Epithel. Durch leichtes Auseinanderziehen der Labien mit den Fingern kann die Membran einreißen. In dem Fall verschließt sie sich jedoch wieder innerhalb weniger Tagen und bleibt bis zum Östrus verschlossen. Die Membran wölbt sich am Ende des Proöstrus durch das Vaginalsekret vor bzw. reißt durch das Anschwellen der Vulva ein (STOCKARD und PAPANICOLAOU, 1919) und gibt das Orificium vaginae für die Brunstperiode frei (GRUBER, 1906; KELLY und PAPANICOLAOU, 1927; RUTH, 1934; PREISSECKER, 1958; HAMEL, 2002). So ist ein Coitus nur während dieser Phase möglich. Bald nach Ablauf des Östrus bildet sich die Membran erneut. Dies kann zwischen 2 - 4 Tage dauern (FLECKNELL, 1997; RIECKEN, 2008). Laut WESTFAHL und VEKASY (1988) kann die Vaginalmembran während des

ersten Zyklus 6 - 7 Tage offen sein.

RIECKEN (2008) fand in ihrer Studie heraus, dass in nur 50 % der untersuchten Brunstzyklen sich diese epitheliale Membran während des Östrus geöffnet hat und nur bei 4 der 76 untersuchten Meerschweinchenweibchen dies regelmässig der Fall war. Persistiert diese Membran während der Brunst, wölbt sie sich durch das angestaute Vaginalsekret hervor (COOPER und SCHILLER, 1975). Daher ist die Vaginalmembran allein kein zuverlässiges Zeichen für die Feststellung der Brunst. Nur wenn diese offen erscheint und zusätzlich Vaginalsekret zu sehen ist, welches außerdem die typischen Zellen des Östrus beinhaltet, kann davon ausgegangen werden, dass der Ovulationszeitpunkt nah ist (STOCKARD und PAPANICOLAOU, 1919). Während der Gravidität reißt die Vaginalmembran in der Regel kurz vor der Geburt durch das Anschwellen der Labien ein (STOCKARD und PAPANICOLAOU, 1919). FORD et al. (1951) stellten zusätzlich fest, dass die Vaginalmembran auch um den 20. – 25. Tag der Trächtigkeit geöffnet sein kann.



**Abbildung 1:** Geschlossene Vaginalmembran während eines Brunstzyklus bei einem Meerschweinchen



**Abbildung 2:** Offene Vagina während des Östrus bei einem Meerschweinchen

### **2.1.2.1.3 Paarung**

Die Meerschweinchenböcke beginnen zwei Tage vor der Paarung an den Weibchen durch Aufspringen und Balzen, welches sich hauptsächlich durch gurrende Lauten äußert, Interesse zu zeigen. Weibchen, die zum ersten Mal brünstig sind, werden noch intensiv genital berochen. Befindet sich das Weibchen in der Hochbrunst, wehrt es das Männchen zunächst ab (GÖBEL und EWRINGMANN, 2005). Anschließend antwortet dieses ebenfalls durch Gurren und bietet sich durch Hochwölben des Hinterteils an (HAMEL, 2002; QUINTEN und MALKUSCH, 2007). Nach kurzer Zeit legt sich das Weibchen auf den Bauch und es kommt zur Bedeckung, welche nur Sekunden lang andauert (GÖBEL und EWRINGMANN, 2005).

Laut STOCKARD und PAPANICOLAOU (1919) erfolgt die Begattung in der zweiten Periode der ersten Phase des Östrus, 12 Stunden vor Beginn der zweiten Phase. So findet die Paarung vor dem Leukozyteneinstrom in die Uteruswand und der Destruktion der Epithelzellen statt.

Nach der Paarung folgt ein Stadium der Relaxation, in welcher die männlichen und die weiblichen Meerschweinchen sich am äußeren Genitale putzen (STOCKARD und PAPANICOLAOU, 1919).

In der Vagina des weiblichen Meerschweinchens entsteht durch Koagulation des Seminalplasmas ein im Durchmesser bis zu 3,75 cm großer Vaginalpfropf (COOPER und SCHILLER, 1975; LUMEIJ, 1993; FLECKNELL, 1997; HAMEL, 2002; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005; BANKS et al., 2010). Um diesen Koagulationspfropf bildet die

Vaginalschleimhaut eine Hülle, welche das Herausfallen zunächst verhindern soll (STOCKARD und PAPANICOLAOU, 1919).

Der Koagulationspfropf, welcher auch als Vaginalpfropfen bezeichnet wird, verhindert das Herausfließen des Spermas aus der Vagina und stellt sich als helle, feste Masse dar. Der Pfropfen bleibt einige Stunden (HAMEL, 2002; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005) bzw. einen Tag (FLECKNELL, 1997) oder sogar mehrere Tage bestehen (WALKER 1910a und b; ENGLE, 1926b; LUMEIJ, 1997). Das Herausfallen des Vaginalpfropfes erfolgt während der vierten Phase des Östrus, in welcher es durch den auflösenden Effekt der Leukozyten zu Abschilferungen der Epithelzellen kommt. Somit wird die den Koagulationspfropfen umgebende Hülle abgestoßen, welches ein Herausfallen des gesamten Kopulationspfropfes ermöglicht (STOCKARD und PAPANICOLAOU, 1919).

Der Vaginalpfropfen stellt ein sicheres Anzeichen einer vollzogenen Paarung dar (WALKER 1910a und b; ENGLE, 1926b; LUMEIJ, 1993; FLECKNELL, 1997; HAMEL, 2002; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005).

#### **2.1.2.1.4 Allgemeiner Hormonverlauf im weiblichen Sexualzyklus**

Im Hypothalamus wird ein Dekapeptid, das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), pulsatil ausgeschüttet, welches wiederum im Hypophysenvorderlappen die pulsatile Freisetzung vom Follikelstimulierenden Hormon (FSH) und Luteinisierenden Hormon (LH) stimuliert. Diese beiden Gonadotropine gelangen anschließend über das Blut zu den Gonaden (MEINECKE, 2005). FSH und LH sind für die Synthese von Östrogen verantwortlich (PINEDA, 2003). In den Theca-interna-Zellen, welche LH-Rezeptoren besitzen, werden zunächst Androgene synthetisiert. Von da aus werden die Androgene zu den Granulosazellen des Ovars, welche FSH-Rezeptoren besitzen, transportiert, wo sie zu Östrogenen aromatisiert werden. Das Östrogen bewirkt zunächst einen positiven Feedback auf die Ausschüttung von GnRH und dadurch von FSH und LH (MEINECKE, 2005). Durch FSH kommt es zum Heranwachsen der Follikel und zusammen mit LH bewirken die beiden Gonadotropine die Follikelreifung. Die heranreifenden Follikel produzieren und sezernieren immer mehr Östrogene. Durch die steigenden Östrogenkonzentrationen im Blut kommt es zu einer verminderten FSH- und einer vermehrten LH-Ausschüttung (PINEDA, 2003). Zusätzlich produziert der heranreifende Follikel steigende Konzentrationen von Inhibin. Inhibin hemmt die FSH-Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen, so dass bei der präovulatorischen Gonadotropinfreisetzung überwiegend LH sezerniert wird. Außerdem induziert Östrogen in

der Endphase der Reifung des Follikels die Ausbildung von LH-Rezeptoren an den Granulosazellen. Das vermehrt sezernierte LH bindet an die Theca-interna- und Granulosazellen, wodurch es mit Hilfe von Enzymsystemen zur Luteinisierung der Zellen und dadurch zur Ovulation kommt. Durch die Vermittlung ansteigender Konzentrationen von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  und  $\text{PGE}_2$  in der Follikelflüssigkeit wird ein kleiner Follikelwandbereich zunächst gefäßlos. Anschließend wird dieser Bereich durch Enzyme abgebaut, wodurch ein Riss entsteht und die Eizelle zusammen mit dem Cumulus oophorus ovuliert. Die Theca-interna- und Granulosazellen bilden sich in Luteinzellen um. Aus den Theca-interna-Zellen entstehen kleine und aus den Granulosazellen große Luteinzellen, welche Progesteron bilden. Das Progesteron bewirkt wiederum ein negatives Feedback auf die GnRH-Sekretion (MEINECKE, 2005).

Beim Meerschweinchen müssen zwischen dem Progesteronabfall bzw. der Gelbkörperregression und der Freisetzung des ovulationsinduzierenden Hormon LH vier bis fünf Tage verstreichen (DONOVAN und LOCKHART, 1972).

#### **2.1.2.1.4.1 Verlauf der Östrogen- und Progesteronkonzentrationen**

##### **2.1.2.1.4.1.1 Östrogene**

Laut KALLOO und BHAVNANI (1978) können beim Meerschweinchen nur die Ovarien Östradiol- $17\beta$  produzieren. Daher sind beim Meerschweinchen vor der ersten Ovulation keine Östrogenkonzentrationen im Serum messbar (WESTFAHL und VEKASY, 1988).

Vom Tag 2 bis Tag 14 (RIECKEN, 2008) bzw. 9 bis 13 (GARRIS und FOREMAN, 1984) des Brunstzyklus befinden sich die Östradiol- $17\beta$ -Konzentrationen auf einem niedrigen, aber konstanten Level. Auch GARRIS und MITCHELL (1979) beobachten einen konstanten Level der Östradiol- $17\beta$ -Konzentrationen um Tag 2 bis 5 und 8 bis 14. Jedoch verzeichnen diese Autoren um Tag 6 einen ersten plötzlichen Östradiol- $17\beta$ -Peak, welcher anschließend wieder bis Tag 8 auf Basalwerte zurückfällt. Danach kommt es zu einem allmählichen Anstieg der Östradiol- $17\beta$ -Konzentrationen bis zum präovulatorischen Peak am Zyklusende, welcher den Östrus kennzeichnet (GARRIS und FOREMAN, 1984; WISEL et al., 1991; RIECKEN, 2008). Die maximale Östradiol- $17\beta$ -Konzentration befindet sich bei GARRIS und MITCHELL (1979), im Gegensatz zu den anderen Autoren, noch im Proöstrus. Nach dem präovulatorischen Peak fallen die Konzentrationen wieder ab (GARRIS und MITCHELL, 1979; GARRIS und FOREMAN, 1984; WISEL et al., 1991; RIECKEN, 2008) (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationsverlauf im Zyklus weiblicher Meerschweinchen in pg/ml

<b>Autor</b>	<b>RIECKEN (2008)</b>	<b>WISEL et al. (1991)</b>	<b>GARRIS und FOREMAN (1984)</b>	<b>GARRIS und MITCHELL (1979)</b>
<b>Tag 1</b>	Stetiger Abfall	Stetiger Abfall	Abfall auf < 10	12,9 $\pm$ 7,1
<b>Tag 2</b>	konstant bei 5			4,2 $\pm$ 2,7 bis 11,6 $\pm$ 1,0
<b>Tag 3</b>				
<b>Tag 4</b>				
<b>Tag 5</b>				
<b>Tag 6</b>				
<b>Tag 7</b>			15,8 $\pm$ 4,2	
<b>Tag 8</b>			Konstant bei 10	
<b>Tag 9</b>				
<b>Tag 10</b>				4,2 $\pm$ 2,7 bis 11,6 $\pm$ 1,0
<b>Tag 11</b>				44 $\pm$ 2,05
<b>Tag 12</b>	Anstieg			
<b>Tag 13</b>	Anstieg			
<b>Tag 14</b>				
<b>Tag 15</b>		Anstieg		
<b>Tag 16</b>	Anstieg			
<b>Tag 17</b>	Präovulatorischer Peak 19,68 $\pm$ 8,54	Präovulatorischer Peak 85 $\pm$ 5,05	Präovulatorischer Peak > 40	Proöstrus 98,2 $\pm$ 3,3

Tag 1: Tag der Ovulation

RIECKEN (2008), WISEL et al. (1991) und GARRIS und MITCHELL (1979) teilen den Zyklus nach definierten Hormonkonzentrationen ein (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Zuordnung der Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen zu den verschiedenen Zyklusphasen

Zyklusphase	Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen		
	RIECKEN (2008)	WISEL et al. (1991)	GARRIS und MITCHELL (1979)
Proöstrus	6,57 – 11,0 pg/ml	60,0 pg/ml	98,2 $\pm$ 3,3 pg/ml
Östrus	10,28 pg/ml	85,0 $\pm$ 5,5 pg/ml	43,0 $\pm$ 6,1 pg/ml
Metöstrus	5,55 – 6,09 pg/ml	> 75 pg/ml (Diöstrus I)	15,3 $\pm$ 8,4 bis 12,9 $\pm$ 7,1 pg/ml
Diöstrus	5,14 – 5,68 pg/ml	44,0- ca. 75,0 pg/ml (Diöstrus II)	Keine Angaben

SASAKI und HANSON (1974) und HUTZ et al. (1990) beschreiben, entgegengesetzt zu den vorherigen Autoren, keine signifikanten Veränderungen der Östradiol-17 $\beta$ -Werte während des Brunstzyklus. Der Grund hierfür lag bei HUTZ (1990) wahrscheinlich an einer inadäquaten Sensitivität der Messmethode.

Zur Bestimmung von Östradiol-17 $\beta$  ist die am häufigsten benutzte Methode der Radioimmuno-Assay (GARRIS und FOREMAN, 1984; GARRIS und MITCHELL, 1979; SASAKI und HANSON, 1974; HUTZ et al., 1990; WISEL et al., 1991). RIECKEN (2008) verwendete einen Enzymimmuno-Assay.

#### 2.1.2.1.4.1.2 Progesteron

Nach der Ovulation steigen die Progesteronkonzentrationen im peripheren Blut der Meerschweinchen bis zu einem Maximalwert langsam an. Anschließend fallen diese Werte auf Basalwerte herab (CHALLIS et al., 1971; SASAKI and HANSON, 1974; HOSSAIN et al., 1979; HUTZ et al., 1990; WISEL et al., 1991; RIECKEN, 2008).

GARRIS und MITCHELL (1979) beschreiben einen etwas anderen Verlauf der Progesteronkonzentrationen. Schon am Tag 1, während des Östrus, kommt es zu einem ersten kurzen Peak mit einem anschließenden Abfall und einem erneuten Anstieg bis Tag 2. Vom Tag 2 bis zum Tag 7 kommt es zu einer Plateauphase der Progesteronkonzentration. Danach zeigt sich ein Abfall bis zum 8. Tag. Schließlich bleiben die Konzentrationen für Progesteron relativ konstant bis zum erneuten Peak am Tag 1 des nächsten Zyklus.

Angaben zum Progesteronverlauf sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

**Tabelle 7:** Progesteronkonzentrationsverlauf im Zyklus weiblicher Meerschweinchen in ng/ml

<b>Autor</b>	<b>CHALLIS et al. (1971)</b>	<b>SASAKI und HANSON (1974)</b>	<b>HOSSAIN (1979)</b>	<b>GARRIS und MITCHELL (1979)</b>	<b>WISEL et al. (1991)</b>	<b>RIECKEN (2008)</b>
<b>Tag 1</b>	Anstieg	0,6 – 0,84	0,74 ± 0,5	Peak von 1,25 ± 0,19, anschließender Abfall auf 0,17 ± 0,07	Anstieg	0,25 ± 0,12
<b>Tag 2</b>		Keine Angaben	Anstieg	1,7 ± 0,2 bis 1,4 ± 0,13		Gleich-mäßiger Anstieg
<b>Tag 3</b>						
<b>Tag 4</b>						
<b>Tag 5</b>	2,8 ± 0,33	3,28 bis 4,82	Anstieg	0,17 ± 0,07 bis 0,47 ± 0,09	10 ± 5	
<b>Tag 6</b>	Abfall					2,26 ± 0,4
<b>Tag 7</b>	Abfall				Anstieg	
<b>Tag 8</b>					3,21 ± 1,0	
<b>Tag 9</b>						Anstieg
<b>Tag 10</b>	< 0,5				Abfall auf ≤ 1,0	3,66 ± 1,1
<b>Tag 11</b>						
<b>Tag 12</b>						
<b>Tag 13</b>		Abfall				
<b>Tag 14</b>		2,11 ± 1,4	4,2 ± 0,6			
<b>Tag 15</b>	Abfall	0,32 ± 1,6	Anstieg			

<b>Tag 16</b>			1,09 ± 0,8			0,12 – 0,14
<b>Tag 17</b>			Abfall	0,48 ± 0,11		

RIECKEN (2008) ordnet den Zyklusphasen bestimmte Progesteronkonzentrationen zu (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Progesteronkonzentrationen im Verlauf der verschiedenen Zyklusphasen beim Meerschweinchen (RIECKEN, 2008)

<b>Zyklusphasen</b>	<b>Progesteronkonzentrationen (ng/ml)</b>
Proöstrus	0,33 – 0,75
Östrus	0,5
Metöstrus	0,4 – 0,54
Diöstrus	1,49 – 2,58

Die Progesteronkonzentrationen im ersten Zyklus sind laut WESTFAHL und VEKASY (1988) etwas niedriger als in den Folgezyklen.

Die am häufigsten genutzte Methode zur Bestimmung der Progesteronkonzentration ist der Radioimmuno-Assay (SASAKI und HANSON, 1974; BLATCHLEY et al., 1976; HOSSAIN et al, 1979; GARRIS und FOREMAN, 1984; WESTFAHL und VEKASY, 1988; HUTZ et al., 1990; WISEL et al, 1991). CHALLIS et al. (1971) und GARRIS und MITCHELL (1979) haben einen kompetitiven Protein-Binding-Assay benutzt. RIECKEN (2008) bestimmte Progesteron mittels eines sequentiellen kompetitiven Immunoassay.

### **2.1.2.2 Trächtigkeit**

Die Nidation findet sechs Tage nach der Befruchtung statt (KUNSTYR et al., 1977; HAMEL, 2002). Anschließend erfolgt die Implantation, welche als interstitiell bezeichnet wird, an der antimesometralen Seite in einer Schleimhautfurche (PREISSECKER, 1958). Das Meerschweinchen entwickelt eine Placenta haemochorialis (PREISSECKER, 1958; HAMEL, 2002; SCHULZE, 2008).

Die Trächtigkeit dauert zwischen 56 - 75 Tage, im Durchschnitt 68 Tage, abhängig von der Anzahl der Jungtiere (Tabelle 9). Je höher die Wurfgröße, desto kürzer die Gravidität (LUMEIJ, 1993; FLECKNELL, 1997; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005).

**Tabelle 9:** Trächtigkeitsdauer beim Meerschweinchen

<b>Trächtigkeitsdauer in Tagen</b>	<b>Autor</b>
60	PREISSECKER (1958)
58 - 75	KUNSTYR et al. (1977)
65	ISENBÜGEL (1985)
59 - 72	WILK (1988); FLECKNELL (1997); QUESENBERRY et al. (2004)
68	HARKNESS und WAGNER (1989); QUINTEN und MALKUSCH (2007)
56 - 74	LUMEIJ (1993)
64 - 72	HAMEL (2002)
64 - 69	GÖBEL und EWRINGMANN (2005)
65 - 67	EWRINGMANN und GLÖCKNER (2005)

QUESENBERRY et al. (2004) beschreiben die Möglichkeit der Fruchtpalpation als Umfangsvermehrung in den Uterushörner schon ab Tag 15 der Trächtigkeit. Andere Autoren (LUMEIJ, 1993; BAUMGARTNER und ISENBÜGEL, 1995) führen die Fruchtpalpation erst am Tag 16 bzw. 20 der Trächtigkeit aus, zu welchem Zeitpunkt die Früchte als 1 cm große Ampullen zu fühlen sind. Am 25. Trächtigkeitstag erreichen die Früchte einen Durchmesser von 2 cm (BAUMGARTNER und ISENBÜGEL, 1995). Es ist jedoch sicherer die Trächtigkeit durch Abdomenpalpation erst ab der 4. Trächtigungswoche durchzuführen (KUNSTYR et al., 1977; HARKNESS und WAGNER, 1989; HAMEL, 2002; QUESENBERRY et al., 2004; QUINTEN und MALKUSCH, 2007). Sonographisch kann ab dem 11. - 19. Tag der Trächtigkeit erstmals der embryonale Herzschlag dargestellt werden (HARKNESS und WAGNER, 1989; LUMEIJ, 1993). Die Verknöcherung des Skeletts ist ab der 6. Trächtigungswoche mittels Röntgen zu visualisieren (QUESENBERRY et al., 2004). Die Jungtiere im Mutterleib sind ab der 7. Trächtigungswoche zu spüren und 6 - 7 Wochen ante partum beginnen die Zitzen anzuschwellen. Auch die Gewichtskontrolle des Muttertieres kann ein Hinweis auf eine Trächtigkeit sein. Vor allem bei Mehrlingsträchtigkeiten kann sich das Gewicht des Muttertieres bis zum Ende der Gravidität verdoppeln (FLECKNELL, 1997; HAMEL, 2002). Zwei Wochen vor der Geburt ist die Umfangsvermehrung sehr deutlich (HAMEL, 2002). Außerdem geht die Haarproduktion 4 - 5 Wochen ante partum, vermutlich durch einen Östrogenanstieg, zurück. So kann es vier Wochen post partum durch einen vermehrten Haarwuchs zu

einem bilateralen Haarausfall an Flanken, Bauch und Innenschenkel kommen, da die alten Haare von den neuen verdrängt werden (WASEL, 2005).

Mittels sonographischer Untersuchung können Fruchtbewegungen des Fetus beobachtet werden. In einer Studie von VAN KAN et al. (2009) wurden diese Bewegungen vom 24. bis zum 63. Tag der Trächtigkeit untersucht. Es wurden folgende Bewegungen ermittelt: Seitwärts beugen, allgemeine Bewegungen, Rotationen, Schreckreaktionen, Zuckungen der Gliedmaßen, Atembewegungen, Schluckauf, isolierte Kopfbewegungen, isolierte Gliedmaßenbewegungen, Kieferbewegungen, Wirbelsäulenbewegungen und schnelle rhythmische Muskelkontraktionen. Dabei konnte festgestellt werden, dass seitwärts Beugebewegungen, allgemeine und Atembewegungen am häufigsten auftraten. Die Häufigkeit von seitwärts Beugebewegungen, welche vom 24. Tag der Trächtigkeit bereits vorhanden waren, stieg bis zum 29. – 32. Tag der Trächtigkeit stetig an und fiel danach schnell herab. Die Frequenz der allgemeinen Bewegungen nahm bis zur Mitte der Trächtigkeit zu mit einem Peak nahe dem 43. Trächtigkeitstag. Auch diese Bewegungen nahmen anschließend bis zur Geburt hin ab. Ebenso erhöhte sich das Auftreten der Atembewegungen im Laufe der Trächtigkeit mit einem Abfall mit zeitlicher Annäherung an die Geburt.

Eine andere Studie beschäftigte sich ausschließlich mit den seitwärts Beugebewegungen (FELT et al., 2011). Diese wurden in Abwesenheit anderer Bewegungen zwischen dem 25. und dem 28. Trächtigkeitstag nachgewiesen. Das mittlere Zeitintervall lag bei fünf bis sechs Sekunden. Dabei nahmen die kurzen Intervalle (1 – 9 Sekunden) im Laufe der Trächtigkeit zu und die längeren Intervalle ab.

In der Studie von SEKULIC (2009) wurden die tragenden Meerschweinchen vom 25. bis zum 38. Graviditätstag sonographisch untersucht. Hier konnten in aufsteigender Reihenfolge folgende Bewegungen nachgewiesen werden: gesamte Körperbeugung, gesamte Körperstreckung, Kopfbeugung, Kopfstreckung, Vordergliedmaßenbeugung, -streckung, Stammrotation, Wechsel von Vordergliedmaßenbeugung und -streckung, Hintergliedmaßenstreckung, -beugung und Wechsel von Hintergliedmaßenstreckung und -beugung.

### **2.1.2.3 Geburt**

#### **2.1.2.3.1 Anatomische Besonderheit beim Meerschweinchen und Geburtsvorgang**

Trotz eines kleinen Beckens bringen die Meerschweinchen in Relation zu ihrer Körpergröße relativ große Früchte zur Welt. Dies wird durch eine starke Erweiterung des Beckenringes während der Vorbereitungsphase zur Geburt ermöglicht (HAMEL, 2002). So stellt die bei Meerschweinchenweibchen zeitlebens bandartige anpassungsfähige Beckensymphyse die wichtigste Voraussetzung für das Austreiben der Früchte dar (BAUMGARTNER und ISENBÜGEL, 1995). Ab dem 30. Tag der Trächtigkeit (MATTEI, 1966; EWRINGMANN und GÖBEL, 2005) beginnt die Beckensymphyse sich unter Relaxineinfluss zu öffnen (HARKNESS und WAGNER, 1989; EWRINGMANN und GÖBEL, 2005). Ab dem 40. Trächtigkeitstag ist nur noch eine schmale knorpelartige Brücke zwischen den beiden Schambeinhälften zu spüren. Bei der Geburt ist kein Knorpel mehr vorhanden (MATTEI, 1966). HAMEL (2002) spricht von einer Lockerung des Symphysenspaltes ab dem letzten Drittel der Trächtigkeit. In dieser Lücke ist eine elastische, breite Bandmasse fühlbar. Andere Autoren beschreiben eine Erweiterung des knöchernen Geburtsweges erst 10 Tage (LUMEIJ, 1993; BAUMGARTNER und ISENBÜGEL, 1995), eine Woche (WASEL, 2005) bzw. nur einige Tage (BANKS et al., 2010) vor dem Partus.

RODRIGUEZ et al. (2003) fanden zusätzlich heraus, dass die Östrogenkonzentration im Serum von Meerschweinchen und der Abstand zwischen den Ossa pubica positiv miteinander korrelieren.

Kurz vor der Geburt weicht die Symphyse auf ein Maximum von 1,5 - 2 cm (LUMEIJ, 1993; BAUMGARTNER und ISENBÜGEL, 1995; FLECKNELL, 1997; HAMEL, 2002; SCHULZE, 2008) bzw. 2,5 - 3 cm (HARKNESS und WAGNER, 1989; QUESENBERRY et al., 2004) auseinander. Die Weitung der Symphyse lässt sich durch die so genannte „Daumenprobe“ feststellen, da sich ein Finger bequem in diesen Spalt legen lassen kann (KUNSTYR et al., 1977; HARKNESS und WAGNER, 1989; FLECKNELL, 1997; HAMEL, 2002; QUESENBERRY et al., 2004; EWRINGMANN und GÖBEL, 2005; SCHULZE, 2008) (Abbildung 3 – 5).



**Abbildung 3:** Beckensymphyse eines Meerschweinchens kurz vor der Geburt



**Abbildung 4:** Beckensymphyse eines nicht trächtigen Meerschweinchens



**Abbildung 5:** Daumenprobe bei einem Meerschweinchen: Mit Hilfe des Daumens wird die Aufweitung der Beckensymphyse kontrolliert

Weiterhin kommt es zu einer vermehrten passiven Beweglichkeit durch die Lockerung der Kreuz-Darmbein-Verbindung (HARKNESS und WAGNER, 1989; HAMEL, 2002). Sobald sich die Beckensymphyse fingerbreit geöffnet hat, erfolgt die Geburt meistens innerhalb der nächsten 24 Stunden (KUNSTYR et al., 1977), bzw. 47 Stunden (LUMEIJ, 1993). Kurz vor der Geburt kommt es zu einer Leukozyteninfiltration mit Entzündungszellen in der Beckensymphyse. Eosinophile Granulozyten erreichen zum Geburtszeitpunkt ihre höchste Konzentration in der „Symphysis pelvis“, wohingegen die neutrophilen Granulozyten und Monozyten diese erst einen Tag danach erlangen (RODRIGUEZ, 2003).

Während der Geburt variiert der Abstand zwischen den Schambeinknochen zwischen 1,8 und 2,2 cm (LUMEIJ, 1993). Das Auseinanderweichen der Schambeinknochen ist der wichtigste Hinweis für die nahende Geburt, da es sonst nur wenige andere Anzeichen gibt. Die Meerschweinchen zeigen keinerlei Unruhe oder Nestbauverhalten vor der Geburt, da es sich um Nestflüchter handelt (HARKNESS und WAGNER, 1989; HAMEL, 2002; EWRINGMANN und GÖBEL, 2005; QUINTEN und MALKUSCH, 2007). Die Geburt erfolgt meistens nachts (HAMEL, 2002; BANKS et al., 2010) innerhalb von 10 bis 30 Minuten (HARKNESS und WAGNER, 1989; EWRINGMANN und GÖBEL, 2005), wobei die Pause zwischen den Feten 3 - 7 (HARKNESS und WAGNER, 1989), bzw. 5 - 7 Minuten (QUINTEN und MALKUSCH, 2007) beträgt. Das Meerschweinchenweibchen nimmt während der Geburt eine hockende Stellung ein, wobei die Hinterbeine gespreizt auf den Boden aufgesetzt werden. Eine intensive Beinarbeit trägt zur aktiven Erweiterung des Beckenringes bei. Die Jungtiere werden in der Regel in Vorderendlage geboren. Danach

werden sie zwischen den Beinen hindurch nach vorne gezogen, von den Eihäuten befreit und sauber geleckt (HAMEL, 2002).

#### **2.1.2.3.2 Neonaten**

Die Neonaten kommen als Nestflüchter voll entwickelt zur Welt (HAMEL, 2002; BANKS et al., 2010; FLECKNELL, 1997; KUNSTYR et al., 1977; EWRINGMANN und GÖBEL, 2005; WASEL, 2005; QUINTEN und MALKUSCH, 2007; SCHULZE, 2008). Die Augen öffnen sich schon zwei Wochen vor der Geburt. Auch der Milchzahnwechsel erfolgt intrauterin (ISENBÜGEL, 1985). Nur die hinteren Backenzähne durchbrechen erst ein paar Tage nach der Geburt das Zahnfleisch (QUINTEN und MALKUSCH, 2007). So sind die Neonaten schon ab dem ersten Tag (KUNSTYR et al., 1977; ISENBÜGEL, 1985; FLECKNELL, 1997; HAMEL, 2002; EWRINGMANN und GÖBEL, 2005; WASEL, 2005; QUINTEN und MALKUSCH, 2007; SCHULZE, 2008) bzw. am Ende der ersten Woche (BANKS et al., 2010) in der Lage, feste Nahrung zu sich zu nehmen. Trotz allem ist die Milchaufnahme in den ersten Tagen für die Körperentwicklung der Jungtiere wichtig (TRILLMILCH, 2000). Auch Frühgeburten können überleben, wenn sie maximal eine Woche vor dem errechneten Termin zur Welt kommen (ISENBÜGEL, 1985).

Die Anzahl der Jungtiere liegt im Durchschnitt bei drei pro Wurf (Tabelle 10). In Ausnahmefällen können es bis zu acht Jungtiere sein (LUMEIJ, 1993). Rasseunterschiede (EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005) und das Alter (HAMEL, 2002) spielen eine entscheidende Rolle. Erstgebärende und ältere Muttertiere ab drei Jahren haben meistens eine geringere Wurfgröße (HAMEL, 2002). EWRINGMANN und GÖBEL (2005) sprechen jedoch von einer Zunahme der Wurfgröße mit zunehmendem Alter der Eltern, geben aber kein genaues Alter an. Laut PREISSECKER (1958) gebären die Meerschweinchenweibchen bei ihrer ersten Geburt im Durchschnitt nur ein bis zwei und danach drei bis vier Jungtiere. Muttertiere, die regelmäßig und in nicht zu großen Zeitabständen gedeckt werden, besitzen zudem eine höhere Reproduktionsleistung (HAMEL, 2002).

**Tabelle 10:** Wurfgröße beim Meerschweinchen nach verschiedenen Autoren

<b>Anzahl</b>	<b>Autor</b>
1 – 6	FLECKNELL (1997)
4,4 im Durchschnitt	KUNSTYR et al.,(1977)
2 – 5	ISENBÜGEL (1985)
3 – 5	WILK (1988)
1 – 3	LUMEIJ (1993)
2 – 3	HAMEL (2002); WASEL (2005); QUINTEN und MALKUSCH (2007)
1- 5	EWRINGMANN und GLÖCKNER (2005)
1 – 4	EWRINGMANN und GÖBEL (2005)
2 – 4	BANKS et al. (2010)

Obwohl das Gewicht der Feten am 31. Tag der Trächtigkeit erst 2 g beträgt, wiegen die Feten um den 40. Tag schon 10 g und am 50. Tag 30 g (EWRINGMANN und GÖBEL, 2005). Das Geburtsgewicht schwankt je nach Wurfgröße zwischen 45 und 115 g (KUNSTYR et al., 1977; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005) (Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Geburtsgewicht der Meerschweinchenwelpen in Abhängigkeit zur Wurfgröße

<b>Wurfgröße (Anzahl Tiere)</b>	<b>Geburtsgewicht in Gramm</b>	
	KUNSTYR et al., 1977	GÖBEL und EWRINGMANN, 2005
1	75 - 100	95 - 115
2	50 - 70	/
3 - 4	/	80 - 95
6	45 - 50	60 - 70

Nach anderen Autoren, welche keine direkte Relation des Geburtsgewichtes und der Wurfgröße angeben, variieren die Angaben zum Geburtsgewicht (Tabelle 12). ISENBÜGEL (1985) gibt ein minimales Geburtsgewicht von 40 g an. Nach WASEL (2005) ist bei einem Gewicht unter 50 g bzw. nach KUNSTYR et al. (1977) unter 45 g die Prognose zum Überleben als ungünstig zu bezeichnen. Innerhalb der nächsten 2 (HAMEL, 2002) bzw. 3 (QUINTEN und MALKUSCH, 2007) Wochen verdoppeln die Jungtiere ihr Gewicht.

**Tabelle 12:** Geburtsgewicht der Meerschweinchenwelpen ohne Bezug zur Wurfgröße

<b>Geburtsgewicht in Gramm</b>	<b>Autor</b>
40 – 100	ISENBÜGEL (1985)
85 – 90	WILK (1988)
70 – 100	LUMEIJ (1993)
60 – 80	HAMEL (2002)
50 – 100	WASEL (2005); QUINTEN und MALKUSCH (2007)
60 – 110	BANKS et al. (2010)

Die Säugezeit liegt im Mittel bei 3 Wochen (ISENBÜGEL, 1985; BAUMGARTNER und ISENBÜGEL, 1995; FLECKNELL, 1997; HAMEL, 2002; WASEL, 2005; QUINTEN und MALKUSCH, 2007; SCHULZE, 2008; BANKS et al., 2010). Einige Autoren wie KUNSTYR et al. (1977), WILK (1988) und LUMEIJ (1993) gehen von einer Säugezeit von 2 Wochen und EWRINGMANN und GLÖCKNER (2005) bzw. EWRINGMANN und GÖBEL (2005) von einer Säugeperiode von 4 - 5 Wochen aus.

### **2.1.2.3.3 Puerperium**

Ein Tag nach der Geburt ist die Infiltration der neutrophilen Granulozyten und Monozyten in der Beckensymphyse am höchsten (RODRIGUEZ, 2003). Die Beckenveränderungen des Muttertieres bilden sich innerhalb der ersten 10 - 12 Tagen nach der Geburt zurück (HAMEL, 2002).

Meerschweinchenweibchen können schon relativ schnell post partum wieder bedeckt werden (Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Angaben zum Zeitpunkt der ersten Brunst nach der Geburt beim Meerschweinchen

<b>Dauer zwischen Geburt und erstem Östrus post partum</b>	<b>Autor</b>
20 – 24 Stunden	WILK (1988)
6 – 15 Stunden	HARKNESS und WAGNER (1989)
24 – 48 Stunden	FLECKNELL (1997)
1,5 – 13 Stunden	HAMEL (2002)
2 – 10 Stunden	BANKS et al. (2010)

Unmittelbar nach dem Partus kommt es zu einer Epithelisierung der Plazentarstelle. Die Wundfläche im Uterus ist schon wenige Stunden nach Ende der Austreibungsphase nicht mehr nachzuweisen. Ausserdem kommt es nach der Geburt zur Kontraktion der uterinen Muskulatur, so dass die Plazentarstelle auf ungefähr die Hälfte verkleinert wird. Die vollkommene Regeneration des Epithels ist nach etwa 70 Stunden abgeschlossen. Die Veränderungen im Bindegewebe sind jedoch noch bis zu 120 Stunden nach dem Wurf zu erkennen. Die Zeit, die die befruchtete Eizelle auf ihrem Weg zur Implantationsstelle benötigt, entspricht ungefähr der Dauer für die vollständige Epithelialisierung der Plazentarstelle (PREISSECKER, 1958).

An der schnellen Involution des Myometriums sind drei verschiedene Zelltypen beteiligt. Die glatten Muskelzellen haben sich schon fünf Tage nach der Geburt signifikant verkleinert und zwischen ihnen befinden sich nur noch wenig kollagene Fasern und Grundsubstanz. Nach der Geburt steigt die Anzahl der Makrophagen im Uterusepithel schnell an. Sie beteiligen sich durch Phagozytose an der Uterusinvolution. Zusätzlich sind die vaskulären Endothelzellen an den Abbauvorgängen in der Gebärmutter beteiligt (DESSOUKY, 1971).

### 2.1.3 Reproduktion des männlichen Meerschweinchens

#### 2.1.3.1 Keimepithelzyklus des Meerschweinchens

CLERMONT (1972) und SINOWATZ (2000) unterteilen die Spermatogenese in 3 Phasen: Spermatozytogenese, Meiose und Spermio-genese oder Spermiohistogenese. Insgesamt beinhaltet die Spermio-genese des Meerschweinchens laut CLERMONT (1960) 15 Schritte, wobei die ersten 12 Schritte zur Identifizierung der entsprechenden Stadien des Keimepithelzyklus dienen. Die Golgi-Phase beinhaltet Schritt 1 – 4, die Kappenphase 5 – 7, die Akrosomenphase 8 – 12 und die Reifungsphase 13 – 15.

Der Keimepithelzyklus ist vom Spermatogenesezyklus zu unterscheiden. Hierbei wird „der vollständige Ablauf einer Serie bestimmter Zellbilder an einer bestimmten Stelle des Tubulus bis zur nächsten gleichen Zellgemeinschaft“ beschrieben (JOHNSON, 1991). Nach CLERMONT (1960) kann der Keimepithelzyklus beim Meerschweinchen in 12 Stadien eingeteilt werden (Tabelle 14).

**Tabelle 14:** Zellbilder der 12 Stadien des Keimepithelzyklus beim Meerschweinchen

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
A	A	A	A	A	A	A	A	A	AP	A	A
I	I	I	B	B	R	R	L	L	Z	Z	P
P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	Di	II
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
13	13	14	14	14	15	15					

I-XII = Stadium; A = A-Spermatogonien; AP = A-Spermatogonien in der Prophase; B = B-Spermatogonien; R = primäre Spermatozyten; L = Spermatozyten in der Leptotänphase; Z = Spermatozyten in der Zygotänphase; P = Spermatozyten in der Pachytänphase; Di = Diakinese der primären Spermatozyten; II = sekundäre Spermatozyten; 1-15 = einzelne Schritte der Spermio-genese

#### 2.1.3.2 Testosteronkonzentrationsverlauf

Der physiologische Testosteronkonzentrationsverlauf im Plasma beim Meerschweinchen kann in mehrere Phasen eingeteilt werden: die neonatale Phase vom 1. bis zum 16. Lebens-tag, mit einem Peak am 3. Tag (RIGAUDIÈRE et al., 1976), die praepubertale Phase von Tag 16 bis Tag 60, bzw. 50 und eine postpubertale Phase von Tag 60, bzw. 50

bis Tag 90 (ROBERT und DELOST, 1975; RIGAUDIERE et al., 1976). Während die Testosteronkonzentrationen in der praepubertalen Phase sehr schnell ansteigen, sind sie in der postpubertalen Phase mit dem Erreichen der Maximalwerte am Tag 60 stabil, aber sehr hoch (ROBERT und DELOST, 1975; RIGAUDIERE et al., 1976). Die hormonelle Pubertät ist mit dem Auftauchen der ersten Spermien bereits am Tag 50 erreicht. Vom 3. Monat bis zum 6. Monat fallen die Plasmakonzentrationen vom Testosteron wieder ab. Erst im Adultstadium (6. bis 24. Monat) bleiben sie stabil und sind niedriger als in der Pubertät. Ab dem 24. Monat beginnt das Stadium der Seneszenz. Hier fallen die Testosteronkonzentrationen bis zum 35. Monat weiter ab. Ab dem 28. Monat sind sie bereits sehr niedrig. Das Hodengewicht nimmt ab und es kommt zur Degeneration des Epitheliums der Tubuli seminiferi (RIGAUDIERE et al., 1976).

## **2.2 Unterdrückung der Fortpflanzung**

### **2.2.1 Indikation und Zeitpunkt der Kastration**

Zur Unterdrückung der Fortpflanzung steht in der Praxis momentan nur die Kastration zur Verfügung. Die Kastration erfolgt nicht nur zur Fortpflanzungsunterdrückung, sondern auch, um das ausgeprägte Territorial- und Sexualverhalten, gekennzeichnet durch Harnmarkieren und Aggressivität gegenüber Artgenossen, der geschlechtsreifen Böcke zu unterbinden. Dieses Verhalten bedeutet psychischen Stress für das Tier. So ist eine artgerechte Haltung der geselligen Tiere in einem Familienverband oder wenigstens zu zweit oft nur nach Kastration möglich (HAMEL, 2002; EWRIGMANN UND GLÖCKNER, 2005; EWRINGMANN und GÖBEL, 2005). Die Kastration ist bei beiden Geschlechtern möglich. Beim männlichen Tier wäre eine Frühkastration zur Minimierung des Inzuchtrisikos ab der zweiten Lebenswoche denkbar, wird jedoch wegen des hohen Narkoserisikos abgelehnt (HAMEL, 2002). Im Gegensatz dazu findet MORGENEGG (1995) die Frühkastration bei Böcken eine sinnvolle Art die Isolation der männlichen Meerschweinchen, welche oft Folge ihrer erhöhten Aggressivität und ihres aufdringlichen Kopulationsverhaltens ist, zu verhindern. Die Narkose stellt nach MORGENEGG (1995) keine Schwierigkeit dar. Bei 200 g schweren Tieren, welche diese ungefähr im Alter von zwei bis drei Wochen erreichen, ist die Kastration laut MORGENEGG (1995) immer möglich. Laut HAMEL (2002) soll die Kastration frühestens ab dem zweiten Lebensmonat durchgeführt werden. Besser ist es sogar, wenn bis zum sechsten Lebensmonat gewartet wird, um die Tiere in ihrer Entwicklung nicht ungünstig zu beeinflussen (HAMEL, 2002). Doch auch hier konnte MORGENEGG (1995) keine signifikanten Unterschiede in der

Entwicklung der Tiere und auch keine Unterschiede in den Gewichtszunahmen zwischen früh kastrierten und kastrierten Böcken im vierten bzw. sechsten Lebensmonat erkennen. HATT und ISENBÜGEL (2001) empfehlen eine Kastration der männlichen Meerschweinchen ab einem Alter von sechs Wochen.

Die Ovariectomie beim weiblichen Tier sollte wegen des hohen operativen Aufwands nur bei pathologischen Veränderungen, zum Beispiel bei Ovarialzysten oder Uterustumoren, erfolgen (SCHALL, 1984; ISENBÜGEL, 1985). Eine Kastration beim Weibchen wegen ausgeprägtem, aggressivem Territorialverhalten ist selten indiziert (EWRINGMANN und GÖBEL, 2005).

### 2.2.2 Anästhesie und Narkose

Die Kastration ist unter Allgemeinanästhesie durchzuführen. Nach KRAMER (1998) ist das Toleranzstadium erreicht, wenn der Lidreflex erloschen ist, der Kornealreflex erhalten, der Zwischenzehenreflex teilweise erhalten, die Atemtätigkeit regelmäßig und gleichmäßig tief und die Atemfrequenz wenig unter dem Wachzustand liegt.

Vor dem Eingriff sollten die Meerschweinchen nicht fasten und Zugang zu Wasser haben. Bei Nahrungskarenz und Wasserentzug besteht die Gefahr der Hypoglykämie und des Absterbens der Darmflora, wobei es zur Freisetzung von Endotoxinen kommen kann, welche wiederum nach Resorption Intoxikationen mit Anorexie bewirken können (KUNTZE, 1996).

Es gibt die Möglichkeit einer Isofluran-Inhalationsnarkose, einer reinen Injektionsnarkose oder einer Kombination aus beiden. In Tabelle 15 sind Vorschläge zur Injektionsanästhesie beim Meerschweinchen aus der Literatur zusammengefasst.

**Tabelle 15:** Anästhesiemethoden beim Meerschweinchen (HENKE und ERHARDT, 2012)

<b>Wirkstoff</b>	<b>Dosis (mg/kg Körpergewicht)</b>	<b>Applikation</b>
Fentanyl + Midazolam + Xylazin	0,05 2,0 2,0	i. m. (evtl. s. c.)
Fentanyl + Midazolam + Medetomidin	0,025 1,0 0,2	i. m. (evtl. s. c.)

Diese Kombinationen erreichen eine chirurgische Toleranz nach etwa 15 Minuten, welche dann circa 30 Minuten anhält. Zur Vertiefung und Verlängerung kann problemlos 2/3 der Ausgangsdosis i. m. oder i. p. nachdosiert werden. Bei subkutaner Applikation kann die Einschlafphase sehr lange dauern (HENKE und ERHARDT, 2012). Auch können diese Kombinationen antagonisiert werden. Dies erfolgt durch subkutane Applikation von Naloxon (0,03 mg/kg), Flumazenil (0,1 mg/kg) und Atipamezol (1,0 mg/kg). Allerdings ist die Antagonisierung relativ teuer (HENKE et al., 1996; HAMEL, 2002; HENKE, 2010). Durch eine Kombination mit einem  $\alpha$ 2-Agonist und Ketamin wird eine chirurgische Toleranz von etwa 30 (HAMEL, 2002) bzw. 40 Minuten (SCHALL, 1984) erreicht. Eine Verlängerung ist mit 1/5 der Ketamindosis möglich (SCHALL, 1984). Eine Teilantagonisierung mit Atipamezol in gleicher Dosierung wie Medetomidin ist möglich. Sie sollte wegen der kataleptischen Wirkung des Ketamins erst 45 - 60 Minuten nach Ketaminapplikation erfolgen (HAMEL, 2002). FLECKNELL (1997) beschreibt eine Kombination mittels Fentanyl/Fluanison (Hypnorm® = 1 ml/kg i. m.) und Diazepam (2,5 mg/kg i. p.) als Mittel der Wahl.

Die reine Inhalationsnarkose sollte nur für kleinere, kurze Eingriffe wie Hautbiopsien, Operationen im Hautbereich, Kastration männlicher Tiere und für Zahnkorrekturen oder als Substitution zu einer Injektionsanästhesie in geringer Konzentration genutzt werden (HAMEL, 2002; HENKE und ERHARDT, 2012). Zur Inhalationsnarkose ist das Mittel der Wahl laut HAMEL (2002) Isofluran. Isofluran hat eine geringe Blutlöslichkeit und daher eine rasche An- und Abflutungsdauer. Es wird nahezu vollständig abgeatmet. Seine Toxizität ist von allen Inhalationsanästhetika am geringsten und die Nebenwirkungen auf Herz- und Kreislaufsystem sind nur minimal. Jedoch kann es beim Einatmen des reizauslösenden Gases zu Bronchosekretion oder Speicheln kommen. Daher ist es wichtig auch während der Narkose die Freiheit der Atemwege zu kontrollieren (HAMEL, 2002). ISENBÜGEL (1985) und FLECKNELL (1997) beschreiben Methoxyfluran, welches keine vermehrte Broncho- oder Speichelsekretion verursacht, als Mittel der Wahl für die Inhalationsnarkose beim Meerschweinchen. Jedoch ist Methoxyfluran für die Tiermedizin nicht mehr zugelassen (HENKE und ERHARDT, 2004).

Vor der Inhalationsnarkose sollte laut ISENBÜGEL (1985), HAMEL (2002) und HEIDE et al. (2003) Atropin (0,04 mg/kg i. m) als anticholinergen Prämedikation verabreicht werden. Die Atropinapplikation sollte 10 Minuten vor der Narkoseeinleitung erfolgen (HAMEL, 2002; HENKE und ERHARDT, 2012). Auch wird eine Prämedikation als Neuroleptanalgesie mittels Fentanyl und Fluanison (Hypnorm: 0,5 - 1 ml/kg KGW) beschrieben (SCHALL, 1984). Über eine Narkosemaske werden zur Einleitung 5,8 % (3

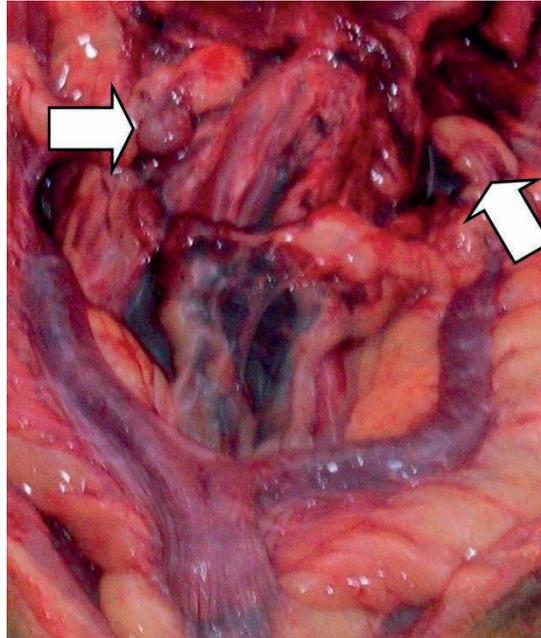
Minuten) (HAMEL, 2002), 5,0 – 6,0 % (HENKE und ERHARDT; 2012) bzw. 2,5 – 3 % Isofluran (FLECKNELL, 1997) und zur Aufrechterhaltung 2 – 4 % bzw. 3,0 – 4,2 % bzw. 1,5 – 2 % Isofluran appliziert. Je nach Inhalationskammer beschreiben HENKE und ERHARDT (2012) eine Inhalationsnarkose mit 5 – 6 % in der Körperkammer und 3 - 4,2 % in der Nasenkammer. Bei Jungtieren sollte nur 2 % Isofluran verwendet werden. Als Trägergas wird bei einer Isofluraninhalationsnarkose meistens reiner Sauerstoff verwendet (HENKE und ERHARDT, 2012).

MORGENEGG (1995) nutzte für die Frühkastration beim Meerschweinchenbock eine Kombinationsnarkose mit 80 mg/kg Ketamin und 4 mg/kg Xylazin. Eine Stammlösung mit 16 ml Ketaminol-10 und 4 ml Narcoxyl wurde hergestellt. Davon wurde 0,1 ml /100 g KGW i. m. oder s. c injiziert. Bei der intramuskulären Applikation waren die Tiere nach 10 Minuten operationsbereit, bei der subkutanen Applikation nach 15 - 20 Minuten.

## **2.2.3 Kastration beim weiblichen Meerschweinchen**

### **2.2.3.1 Anatomie der Ovarien**

Die 3 - 5 mm langen längsovalen Ovarien liegen hochdorsal unmittelbar kaudal des hinteren Nierenpols und besitzen ein sehr kurzes Gekröse (Mesovarium, Lig. suspensorium ovarii) (PREISSECKER, 1958; HAMEL, 2002; EWRINGMANN und GÖBEL, 2005; SCHULZE, 2008), welches oft starke Fetteinlagerungen aufweist (WASEL, 2005) (Abbildung 6). Die Blutgefäße und Nerven ziehen von dem am hinteren Ovarialrand verankerten Mesovarium in das Ovarialstroma und bilden mit dem zellreichen Stroma die zentrale Zone (PREISSECKER, 1958; HAMEL, 2002).



**Abbildung 6:** Uterus mit Ovarien eines Meerschweinchens nach Eröffnen der Bauchhöhle in der Linea alba. Die Ovarien sind mit einem Pfeil markiert.

### 2.2.3.2 Zugangsmöglichkeiten

Beim weiblichen Meerschweinchen besteht die Möglichkeit des Zuganges von der Flanke oder von der Linea alba. Für die Ovariectomie junger Weibchen birgt der Zugang von der Flanke, wegen des kurzen Halteapparates, die meisten Vorteile (SCHALL, 1984; HAMEL, 2002; SCHULZE, 2008). Der Zugang von der Linea alba wird hingegen bei älteren Tieren mit Ovarialzysten bevorzugt (HAMEL, 2002).

### 2.2.3.3 Operation

Die Operation mittels Flankenschnitt gestaltet sich einfach. Das Tier wird in rechter Seitenlage so fixiert, dass das Abdomen dem Operateur zugewandt ist. Der Zugang erfolgt durch einen waagerechten Schnitt von etwa 1,5 - 3 cm knapp unter der Rückenmuskulatur, ca. einen fingerbreit unter der Wirbelsäule und einen fingerbreit hinter der letzten Rippe. Danach werden die Muskelschichten stumpf freiparariert und die Bauchhöhle eröffnet. Um den Zugang zum Ovar zu erleichtern kann mit zwei gegenüberliegenden resorbierbaren Zügelfäden durch Muskulatur und Bauchfell die Wunde gespreizt werden. In dem nun sichtbar werdenden Fettkörper befindet sich das rötlich-gelbe Ovar. Der Fettkörper wird vorsichtig hervorgelagert und der Eierstock durch stumpfes Präparieren isoliert. Das Ovar wird beidseitig durch eine Massenligatur

abgebunden und abgesetzt. Der Verschluss des Bauchfells und der Muskulatur erfolgt mittels der bereits gesetzten Zügelfäden und falls erforderlich einem weiteren Heft. Alternativ kann das Peritoneum mit der inneren Bauchmuskelschicht vernäht werden und die äusseren Bauchmuskeln werden nochmals in zwei Schichten adaptiert. Die Haut kann mit rückläufiger Naht oder Einzelheften verschlossen werden (SCHALL, 1984; HAMEL, 2002; WASEL, 2005).

Auf der kontralateralen Seite wiederholt sich der Kastrationsvorgang. Nach zehn Tagen müssen die Fäden gezogen werden (HAMEL, 2002).

Für den Zugang über die Linea alba wird das Meerschweinchen in Rückenlage verbracht und das Operationsfeld rasiert und desinfiziert. Die Bauchhöhle wird im Bereich der Linea alba bis über den Nabel hinaus eröffnet. Nachdem das Caecum und weitere Darmteile zur Seite geschoben sind, werden die Ovarien sichtbar. Wegen des kurzen Mesovars lassen sie sich nicht gut vorlagern. Daher werden die Eierstöcke mit Hilfe eines Deschamps unter Einbeziehung der Gefäße abgebunden und abgesetzt. Der Wundverschluss erfolgt wie bei der Operation in der Flanke (HAMEL, 2002).

## **2.2.4 Kastration beim männlichen Meerschweinchen**

### **2.2.4.1 Anatomie der Hoden**

Die Hoden sind bis zu 25 mm lang und 15 mm breit (COOPER und SCHILLER, 1975), nicht weit von der Niere angelegt. Im Alter von ca. 6 Wochen (HAMEL, 2002) erfolgt der Descensus testis durch den sehr weiten Leistenkanal in die schwach vorgewölbten Skrotaltaschen. Diese liegen im Perineum zwischen After und Präputium (Abbildung 7). Durch den weiten Canalis vaginalis können die Meerschweinchenböcke zeitlebens ihre Hoden temporär in die Bauchhöhle zurückziehen (COOPER und SCHILLER, 1975; ISENBÜGEL, 1985; LUMEIJ, 1993; HATT und ISENBÜGEL, 2001; HAMEL, 2002; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005; SCHULZE, 2008). Für diesen Vorgang benutzen die Böcke den kräftig ausgebildeten Musculus cremaster, der bis zur Extremitas caudata des Hoden reicht. Zur Brunstzeit sind die Hoden deutlich vergrössert (SCHULZE, 2008).



**Abbildung 7:** Hoden eines Meerschweinchens in den Skrotaltaschen liegend

Der Epididymus besteht aus einem Caput epidymidis, einem Corpus epidymidis und einer Cauda epidymidis, wobei der Kopf den Hoden kranial kappenartig umhüllt, der Körper am medialen Rand des Hodens liegt und der Schwanz sich fest an den kaudalen Hodenpol schmiegt (JAFFÉ und GAVALLER, 1958; SCHULZE, 2008). Hoden mit Nebenhodenkopf und einem Teil des Plexus pampiniformis werden bei erwachsenen Tieren von einem mächtig ausgebildeten Fettkörper (Corpus adiposum epididymalis s. testis) kappenartig umhüllt (HATT und ISENBÜGEL, 2001; HAMEL, 2002; WASEL, 2005; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005 SCHULZE, 2008) (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Hoden mit Corpus adiposum epididymalis s. testis nach Eröffnung des Processus vaginalis. Der Pfeil markiert den mächtig ausgebildeten Fettkörper eines ausgewachsenen Meerschweinchens

#### 2.2.4.2 Frühkastration

Als Frühkastration wird die Gonadektomie vor Eintritt der Geschlechtsreife, bei einem Gewicht von ca. 200 g oder ein Alter von zwei bis drei Wochen, bezeichnet. Bei der Frühkastration wird die Harnblase durch Druck auf das Abdomen zunächst entleert, damit die Hoden in die Skrotaltaschen fallen. Anschließend werden die narkotisierten

Meerschweinchenböcke in Rückenlage gebracht und die Operationsfläche rasiert und desinfiziert. Es erfolgt ein 3 - 4 mm großer Hautschnitt oberhalb des Hodens. Der Processus vaginalis wird dabei sichtbar. Dieser wird mit einer ersten Moskitoklemme gefasst und herausgezogen. Danach wird der Processus vaginalis eröffnet, welcher mit einer zweiten Moskitoklemme körperwärts weggestreift und mit den Hodengefäßen möglichst körpernah abgeklemmt wird. Diese zweite Klemme wird möglichst ruhig und körpernah weiterhin gehalten, während die erste Klemme vorsichtig weggezogen wird, bis die Gefäße und der Samenleiter reißen. Der kleine Fettkörper wird entfernt. Das Zurückschnurren der Gefäße und der Druck der Klemme genügen zur Blutstillung. Die Haut wird anschließend mit einem Einzelheft verschlossen und mit Streptaminpuder abgedeckt (MORGENEGG, 1995). Auf der anderen Seite wiederholt sich der Vorgang.

#### **2.2.4.3 Kastration von älteren Meerschweinchenböcke**

Die Kastration älterer Meerschweinchen erfolgt in Rückenlage am narkotisierten Tier. Es handelt sich hierbei um eine „halbbedeckte“ Kastration (EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005). Die Lokalisation des 1,5 - 2 cm großen Hautschnittes kann entweder in der Regio inguinalis parallel zur Medianebene, 1 cm neben dem Penis erfolgen (WIßDORF und SCHÄFER, 1978; FLECKNELL, 1997; HAMEL, 2002) oder nach manueller Fixierung des Hodens in kraniokaudaler Richtung über den Skrotaltaschen (ISENBÜGEL, 1985; HATT und ISENBÜGEL, 2001; EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005; WASEL, 2005). Der Vorteil der erstgenannten Methode ist die Verlagerung des Operationsfeldes, weg vom After und Präputium (WIßDORF und SCHÄFER, 1978; HAMEL, 2002). Ausserdem kann der Processus vaginalis hierbei weit kranial abgebunden und abgesetzt werden, so dass der Leistenring kontrolliert verschlossen werden kann (HAMEL, 2002). Es muss zunächst das subkutane Fettgewebe zur Seite geschoben und je nach Alter des Meerschweinchens der kaudale Hodenpol stumpf vom Musculus praeputialis getrennt werden. Danach kann der Processus vaginalis mit dem anhaftendem Musculus cremaster ebenfalls dorsal und kaudal stumpf aus seiner Verbindung gelöst und aus der Operationswunde vorgelagert werden (WIßDORF und SCHÄFER, 1978; HAMEL, 2002). Die Tunica vaginalis wird ventral eröffnet und Hoden, Nebenhoden und Fettkörper vorgelagert (WIßDORF und SCHÄFER, 1978; FLECKNELL, 1997; HATT und ISENBÜGEL, 2001; HAMEL, 2002; EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005). Die Tunica vaginalis wird mit einer Mosquitoklemme fixiert (HAMEL, 2002) bzw. körpernah mit einem Pean oder Arterienklemme

wieder verschlossen (HATT und ISENBÜGEL, 2001; EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005). Mit einer doppelten Ligatur werden Samenstrang, Gefäße und Fettkörperstumpf einschließlich des sie umgebenden Processus vaginalis proximal des Peans mit einem resorbierbaren Faden der Stärke 3/0 oder 4/0 USP abgebunden (FLECKNELL, 1997; HAMEL, 2002; EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005). Nach WIßDORF und SCHÄFER (1978) werden Hoden, Nebenhoden und Fettkörper ohne Processus vaginalis abgebunden. Dieser wird mit einer Naht verschlossen. Nach Absetzen des Hodens, Nebenhodens und Fettkörpers distal der Ligatur gleitet der Stumpf durch den Zug des Musculus cremasters zurück (HAMEL, 2002; EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005). Die Hautnaht erfolgt mit Einzelheften (WIßDORF und SCHÄFER, 1978; FLECKNELL, 1997; HAMEL, 2002; EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005). Die Fäden werden nach 10 Tagen entfernt (HAMEL, 2002; WASEL, 2005). Laut HATT und ISENBÜGEL (2001) bleibt der Hautschnitt offen, damit Seromflüssigkeit abfließen kann. Auch ISENBÜGEL (1985) lässt die Hautwunde unverschlossen, weil die Erfahrung gezeigt hat, dass sich die meisten Meerschweinchenböcke die Fäden innerhalb von fünf Tagen selbst ziehen und sich auch bei den Böcken ohne Hautnaht keine Komplikationen ergaben. Der Operationsvorgang wiederholt sich auf der kontralateralen Seite.

#### **2.2.4.4 Komplikationen**

Eine der schwerwiegendsten Komplikationen nach Kastration ist der so genannte Kastrationsabszess, ein postoperativer Abszess in der Skrotaltasche. Daher ist eine Nachkontrolle nach fünf bis zehn Tagen empfehlenswert (HAMEL, 2002). Ein Kastrationsabszess entsteht entweder durch eine Unverträglichkeit gegenüber dem Nahtmaterial oder aufgrund einer Fettgewebsnekrose. Daher ist es wichtig den Fettkörper so weit wie möglich hervorzulagern (EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005).

Erfolgte die Ligatur bedeckt auf Samenstrang, Fettkörperstumpf und Processus vaginalis, so kann der gesamte Stumpf im Falle eines Kastrationsabszesses mit allen Strukturen leicht wieder aufgefunden werden. Wurden Samenstrang und Fettkörperstumpf jedoch ohne Processus vaginalis ligiert und in die Skrotaltaschen bzw. in dem Fall in die Bauchhöhle zurückverlagert, ist der Stumpf für eine Wundrevision kaum zugänglich. Ausserdem liegen dann Fadenfisteln frei in der Bauchhöhle, wodurch sich das Risiko von

Komplikationen wie einer Peritonitis oder Septikämie deutlich erhöht (EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005).

Eine andere Kastrationskomplikation ist ein Darm- oder Harnblasenvorfall in den weiten Canalis vaginalis. Obwohl der Leistenkanal häufiger nicht verschlossen wird, kommt es nur selten zu Darm- und Harnblasenvorfällen. Dies kann möglicherweise durch die den Leistenkanal teilweise verschließenden großen Samenblasendrüsen bedingt sein. Durch das Zunähen des Leistenkanals wird das Risiko eines Vorfalls ausgeschlossen (FLECKNELL, 1997).

### **2.2.5 Postoperatives Management**

Nach der Operation sollten die Tiere in einen abgedunkelten, ruhigen Raum verbracht werden, um Exzitationen zu vermeiden. Um ein Absinken der Körpertemperatur während der Aufwachphase zu vermeiden, sollten die Meerschweinchen entweder in eine Wärmebox verbracht werden oder Wärmeflaschen, Wärmematten verwendet werden (HAMEL, 2002; WASEL, 2005). Bei der Wärmezufuhr über eine Rotlichtlampe ist auf eine mögliche Überhitzung durch Wärmestau und auf Verbrennungen zu achten (HAMEL, 2002).

Eine regelmäßige Temperaturkontrolle bis zur ersten Futteraufnahme ist empfehlenswert (HAMEL, 2002; WASEL, 2005). Des Weiteren sollten auch in der Aufwachbox Wasser und Heu bereitstehen, um den Meerschweinchen nach dem Aufwachen eine rasche Futter- und Wasseraufnahme zu ermöglichen (HAMEL, 2002).

HAMEL (2002) empfiehlt in der Nachschlafphase 20 ml/kg einer körperwarmen Elektrolyt- oder Ringerlösung als Flüssigkeitsdepot und Anregung der Nierentätigkeit subkutan zu applizieren. Nach HENKE und ERHARDT (2012) sollte die warme Flüssigkeitszufuhr schon vor der Operation erfolgen.

Die Tiere werden erst bei vollem Bewusstsein entlassen (HAMEL, 2002).

Eine postoperative antibiotische Versorgung ist nicht notwendig (HATT und ISENBÜGEL, 2001). Eine Verabreichung eines Analgetikums, zum Beispiel Metamizol, sollte noch vor dem Aufwachen erfolgen. Da die Wirkungsdauer von Metamizol beim Meerschweinchen nur vier Stunden beträgt, sollte dieses auch nach dem Aufwachen weitergegeben werden (HAMEL, 2002).

Das Meerschweinchen sollte nach der Kastration mindestens zwei Tage auf einer sauberen, glatten, häufiger gewechselten Unterlage gehalten (Papier, Handtuch) und Heu sowie Saftfutter z. B. in Futternäpfen angeboten werden, um das Risiko einer

Verschmutzung und Infektion der Wunde zu reduzieren (ISENBÜGEL, 1985; HAMEL, 2002). Laut HATT und ISENBÜGEL (2001) sollten die kastrierten Meerschweinchen bis zu zehn Tage nach der Operation nicht auf Stroh oder Heu gehalten werden.

Der Besitzer muss darüber informiert werden, dass das männliche Meerschweinchen noch bis zu 6 Wochen deckfähig sein kann. In diesem Zeitraum können noch lebende Spermien in den ableitenden Samenwegen gespeichert sein (HAMEL, 2002; EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005; WASEL, 2005).

### **2.2.6 Medikamentöse Unterdrückung der Fortpflanzung**

Es gibt verschiedene Untersuchungen zur medikamentösen Unterdrückung der Fortpflanzung. Die wirksamste ist die Immunisierung von männlichen und weiblichen Meerschweinchen mit dem Sperma-Protein PH-20. Das PH-20 Protein befindet sich an zwei Stellen: an der Plasma- und Akrosomalmembran des Spermiums. Dieses Protein besitzt eine besondere Bedeutung in der Bindung zwischen Spermium und Zona pellucida der Eizelle (PRIMAKOFF et al., 1985; MYLES et 1987). Durch die Hyaluronidase-Aktivität von PH-20 wird die Penetration des Spermiums durch die Cumulus-Zellschicht, welche die Eizelle umgibt, ermöglicht (LIN et al., 1994). Bei beiden Geschlechtern konnte eine 100%ige Unterdrückung der Fortpflanzung laut PRIMAKOFF et al. (1988) ermittelt werden. Je nach Dosierung von PH-20 konnte die Fertilität bei den Weibchen nach 6 – 15 Monaten und bei vier von sechs Böcken nach sieben Monaten wiedererlangt werden. PRIMAKOFF (1997) stellte fest, dass eine Dosierung von 5 µg von PH-20 ausreicht um eine 100 % Infertilität der Böcke zu erreichen. Bei einer Dosierung von 0,25 – 2 µg wurden nur 33 % der Böcke infertil. Die Wiedererlangung der Fertilität hing vom Alter bzw. Gewicht der Meerschweinchen bei der Erstinjektion von PH-20 ab. Lag das Ausgangsgewicht bei 300 g, wurden vier von sechs Böcken nach 6 – 7 Monaten bzw. alle 6 Böcke nach 11 – 13 Monaten wieder fertil. Wenn das Körpergewicht 650 g betrug, so erlangte nur ein Bock von fünf seine Fertilität zurück (PRIMAKOFF, 1997). Die Infertilität der Meerschweinchenböcke beruht laut TUNG et al. (1997) darauf, dass sich in den Nebenhodenschwänzen nach PH-20-Immunisierung keine oder nur abnormale Spermien befinden. Ausserdem wird durch die Immunisierung eine autoimmune Orchitis hervorgerufen. Je höher die Dosierung von PH-20, desto stärker ausgeprägt ist die Orchitis. Bei schweren Orchitiden sistiert die Spermatogenese. Um das PH-20-Antigen als kontrazeptive Impfung nutzen zu können, müsste es insofern verändert werden, dass keine Orchitis mehr bei den behandelten Böcken vorkommt (TUNG et al., 1997).

Bei weiblichen Meerschweinchen existieren Untersuchungen zur Unterdrückung der Fortpflanzung mittels humanen Choriongonadotropin (hCG) und einem fraktionierten (low molecular weight = LMW) FSH-(Follikel-stimulierendes-Hormon)-Rezeptor (FSHR)-Agonist (WESTFAHL, 1993; VAN DE LAGEMAAT et al., 2011). Durch die Gabe dieser Gonadotropine zu einem bestimmten Zeitpunkt entstehen luteinisierte nicht-rupturierte Follikel (luteinized unruptured follicles = LUF). Der Zeitpunkt für die einmalige Gabe von hCG zur Entstehung von LUF's wurde von WESTFAHL (1993) am 14. Tag des Brunstzyklus ermittelt. VAN DE LAGEMAAT et al. (2011) fanden heraus, dass der bestmögliche Zeitpunkt zur Gabe vom LMW FSHR Agonist vom 10. – 12. Tag des Meerschweinchenzyklus (Tag 1 = 1. Tag der offenen Vaginalmembran), wenn sich antrale oder Graaf'sche Follikel am Ovar befinden, lag. Durch die Entstehung von LUF's kommt es nicht zur Ovulation, jedoch ist die Progesteronproduktion ungestört (WESTFAHL, 1993; VAN DE LAGEMAAT et al., 2011). VAN DE LAGEMAAT et al. (2011) stellten ausserdem fest, dass die Fertilität sofort nach Beendigung der Behandlung mit LMW FSHR Agonisten wieder vorhanden war. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die FSH-Rezeptoren sich vor allem in den Granulosazellen von großen Follikeln befinden. Dadurch bleiben kleinere Follikel von der Behandlung und deren Auswirkung verschont und können weiterhin wachsen.

Auch exogene Progesteron - und Testosteronapplikationen verhindern die Ovulation. Eine tägliche Progesteronabsorptionsmenge von 0,1 mg oder mehr führt zur Ovulationsinhibition, wobei die Follikel und die bestehenden Gelbkörper weiterwachsen und sich zurückbilden. Jedoch entstehen durch diese Behandlung pathologische Veränderungen an einer vergrößerten Gebärmutter (Zysten, Ödematisierung des Endometriums) auf Grund der weiteren Stimulation der von den Ovarien ausgeschütteten Östrogene und des Ausbleibens des natürlichen Zyklus (DEANESLY, 1967).

Wurden die Meerschweinchenweibchen mit 5 mg Progesteron nur an den Tagen zwei bis fünf oder vier bis sieben des Zyklus behandelt, so kam es zu keiner Verlängerung des Zyklus und somit zu keiner Unterdrückung der Fortpflanzung (BLAND und DONOVAN, 1970).

Laut GREGOIRE et al. (2012) konnte mit einer 15-tägigen Behandlung mit Altrenogest, einem Progesteronanalogon, eine temporäre Zyklusunterdrückung und damit eine Zyklussynchronisation erreicht werden. Diese Methode hatte weder eine negative Auswirkung auf die Trächtigkeitsrate noch auf die Wurfgröße.

Bei den Meerschweinchenböcken führt die Progesterontherapie zu keiner Kontrazeption (DEANESLY, 1967).

Auch durch die Applikation von Testosteron-Propionat wird eine Unterdrückung der Ovulation hervorgerufen. Eine subkutane Implantatapplikation von Testosteron-Propionat mit einer täglichen Absorptionsmenge von 0,8 – 1,59 mg erfolgte zu Beginn des Östrus für 7 bis 24 Tage. Die Vaginalmembran blieb verschlossen und neue Ovulationen wurden durch diese Behandlung verhindert. Im Gegensatz zur Gestagenbehandlung kam es hier zu einer Reduktion der Follikel- und Ovargröße (DEANESLY, 1967).

Zusätzlich gibt es Studien über den Einsatz von verschiedenen Präparaten zum Trächtigkeitsabbruch. MEHROTRA et al. (1991) beschreiben eine Methode mittels Gabe von 3-Amino-6,7-Dimethoxy-1H-Pyrazolo [3,4-b] Quinoline (compound 85/83), welches nur bei einer Dosierung von mindestens 20 mg/kg vom 4. – 10. Tag post conceptionem in 100 % der Fälle zu einem Trächtigkeitsabbruch führt. Wenn dieses Präparat nur an den Tagen der Peri - bzw. Postimplantation (6. – 9. und 7. – 10. Tag p. c.) injiziert wird, ist der Trächtigkeitsabbruch nur partiell.

SINGH et al. (1995) beschreiben die Wirkung von Onapriston, einem Antiprogesteron. Dabei konnte festgestellt werden, dass es durch Onapriston, welches am 8. – 11. Tag p. c. injiziert wurde, zur Resorption und zu vaginalen Blutungen bei den Meerschweinchenweibchen kam. Wurden diese Tiere zusätzlich am 7. – 13. Tag p. c. mit Progesteron oder synthetischen Gestagenen behandelt, so kam es zur Reversibilität der Antigestagen-Wirkung von Onapriston. Bei der Sektion dieser Tiere am Tag 14 p. c. konnten in den meisten Fällen intakte Implantationen beobachtet werden.

Bei männlichen Meerschweinchen gibt es von ETRIBI (1976) Untersuchungen zur Wirksamkeit von Ambilhar (Niridazole) zur Unterdrückung der Fortpflanzung. Ambilhar ist ein Nitrothiazolderivat und bewirkt bei einer Dosierung von 50 mg/kg an fünf aufeinander folgenden Tagen eine Zerstörung der Tubuli seminiferi und Inhibition der Spermatogenese. Jedoch schon am 15. Tag kommt es zu einer kompletten Regenerierung vereinzelter Tubuli und dem Wiedervorhandensein von Spermien. Ab der dritten Woche ist die Regeneration von fast allen Tubuli komplett. Diese kurze Wirkspanne kann durch die niedrige Dosierung bedingt sein. Jedoch sind die Meerschweinchen scheinbar sehr intolerant gegenüber Ambilhar, da schon bei der eingesetzten Dosierung 50 % der Tiere verstorben sind.

### 2.2.7 GnRH-Analogen

Das GnRH-Langzeitpräparat wirkt kontinuierlich an den GnRH-Rezeptoren. Dadurch kommt es zunächst zu einer initialen Stimulation der Steroidhormonproduktion. Erst danach führt die kontinuierliche exogene Zufuhr des synthetischen GnRH-Analogons, welche die körpereigene GnRH-Freisetzung maskiert, zu einer Desensibilisierung und Downregulierung der hypophysären GnRH-Rezeptoren (CLAYTON, 1982; VICKERY et al., 1984; JÄGER, 2006; GOBELLO, 2007). Infolge dieser sistiert sowohl die Bildung als auch die Sekretion des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und des luteinisierenden Hormon (LH), welche physiologischerweise die Produktion und Sekretion der Sexualsteroid stimulieren. So kommt es zu einer reversiblen Ausschaltung der endokrinen und germinativen Gonadenfunktion (RIESENBECK et al., 2002; GOERICKE-PESCH und WEHREND, 2009; LUDWIG et al., 2009).

GnRH-Implantate werden vor allem bei geschlechtsreifen Rüden eingesetzt. In den Studien von JUNAIDI et al. (2003) und RIESENBECK et al. (2002) konnte bereits nach 21 – 42 Tagen kein Ejakulat mehr von den Rüden gewonnen werden. Es kam zu einer signifikanten Größenreduktion der Hoden und der Prostata. Jedoch bewirkt eine kontinuierliche Freisetzung eines GnRH-Analogons nicht nur beim Rüden eine Unterdrückung der Fortpflanzung sondern auch bei bereits läufig gewesenen Hündinnen (ROMAGNOLI, 2009). Hierbei kann es jedoch bei Applikation des Implantates während des Anöstrus zur Läufigkeitsinduktion kommen, welches bereits WALTER et al. (2011) feststellen konnte. Andererseits kann das Alter der ersten Läufigkeit bei präpubertären Hündinnen mit einem GnRH-Agonisten ohne klinische Nebenwirkungen von  $11,9 \pm 2,7$  auf  $25,5 \pm 5$  Monate verschoben werden (RUBION et al., 2006).

Die reversible Ausschaltung der Fortpflanzung mit Hilfe eines GnRH-Agonisten (3 – 12 mg Deslorelin-, bzw. Buserelin-Implantat, Minipumpe mit  $2,5 \mu\text{g/h}$  Deslorelin oder Buserelininjektion, Dauerinfusion über 8 Stunden von  $12,5$ ,  $50$  und  $200 \mu\text{g}$  GnRH-Agonist, einmalige Injektion von  $10$ ,  $12,5$ ,  $50$  und  $200 \mu\text{g}$  GnRH-Agonist, bzw. tägliche Injektionen von  $25 \text{ mg}$  eines GnRH-Agonisten) konnte ebenfalls bei Katzen und Katern (GOERICKE-PESCH, 2010; TOYDEMIR et al., 2012; GOERICKE-PESCH et al., 2013; GOERICKE-PESCH et al., 2011), bei weiblichen und männlichen Frettchen (PROHÁCZIK et al., 2010; GOERICKE-PESCH und WEHREND, 2012; SCHOEMAKER et al., 2008), bei männlichen und weiblichen Schafen (BREMNER et al., 1976; WILSON und LAPWOOD, 1978; Mc NEILLY and FRASER, 1987; DOBSON, 1985), beim Eber (KAUFFOLD et al., 2010), bei

der Stute (MONTOVAN, 1990), bei weiblichen Rindern bzw. Kühen (GONG et al., 1996; D'OCCHIO et al., 1996; D'OCCHIO et al., 2002), beim weiblichen Känguru (HERBERT et al., 2004), bei der weiblichen Giraffe (Patton et al., 2006) und bei einigen wilden Carnivoren (BERTSCHINGER, 2001) festgestellt werden. TOYDEMIR et al. (2012) verwendete ein 9,5 mg Deslorelin Implantat. Der Zyklus der Hauskatzen konnte damit 18,5 Monate ausgeschalten werden. GOERICKE-PESCH et al. (2013) konnten mit einem 4,7mg GnRH-Agonisten, welcher bei den Katzen während oder nach dem Östrus appliziert worden ist, eine Unterdrückung der Fortpflanzung zwischen 483 bis 1025 Tagen feststellen. Laut klinischen Erfahrungen beträgt die Wirkungsdauer beim Kater zwischen 6 und 18 Monaten (GOERICKE-PESCH, 2010). Zusätzlich hilft das GnRH-Implantat bei vollständig chirurgisch kastrierten Katern das Harnmarkieren zu unterdrücken (GOERICKE-PESCH und WEHREND, 2009). Durch die Applikation eines GnRH-Implantates beim männlichen Frettchen konnte neben der reversiblen Fortpflanzungsunterdrückung auch eine stärkere Reduktion des spezifischen Frettchengeruchs im Vergleich zu chirurgisch kastrierten Frettchen festgestellt werden (SCHOEMAKER et al., 2008). Die Wirkungsdauer beim Eber beträgt mit einem 4,7 mg Deslorelin-Implantat 29 Wochen (KAUFFOLD et al., 2010), bei weiblichen Rindern bzw. Kühen, ca. 200 Tagen bei einem niedrig dosierten (8mg) GnRH-Implantat, bis 300 Tagen bei einem hoch dosierten (12mg) GnRH-Implantat (D'OCCHIO et al., 2002), beim weiblichen Känguru mit einem 5 mg Deslorelin-Implantat etwas weniger als ein Jahr (HERBERT et al., 2004) und bei weiblichen Giraffen mit einem 9,4 mg Deslorelin-Implantat bis zu 472 Tagen (PATTON et al., 2006).

GOERICKE-PESCH et al. (2012) konnten aufzeigen, dass beim Rüden mit einer vollständigen Reversibilität der Spermatogenese, welche während der Downregulation bis zur Spermatogonienphase herunterreguliert ist, nach maximal 29 Wochen nach GnRH-Implantat Entfernung zu rechnen ist. In einer anderen Studie von GOERICKE-PESCH et al. (2013) wurde gezeigt, dass Katzen, welche vor Behandlung mit einem GnRH-Analogon gedeckt worden sind, lebende, gesunde Welpen zur Welt gebracht haben, jedoch die mütterliche Fürsorge durch die hormonelle Umstellung etwas beeinträchtigt ist.

Der gewünschte Effekt einer vollständigen Unterdrückung der Fortpflanzung mittels eines GnRH-Analogons konnte beim Bullen mit einem 5 mg Deslorelin-Implantat (D'OCCHIO und ASPDEN, 1996), beim Hengst mit täglichen Injektionen von steigender Dosierung von 12,5 (5 Tage), 25 (10 Tage) und 50 mg (15 Tage) eines GnRH-Analogons (MONTOVAN et al., 1990) sowie beim Rammler mit einem 4,7 mg Deslorelin-Implantat (SCHÜTZENHOFER, 2011) nicht erreicht werden.

### 3 Material und Methode

Außer den endokrinen Laborbestimmungen wurden alle Tätigkeiten durch die Doktorandin selbst durchgeführt. Bei den statistischen Berechnungen erfolgte die Hilfe von Dr. Failing.

#### 3.1 Material

In der Tabelle 16 sind alle Verbrauchsmaterialien und Geräte mit ihren Herstellerangaben aufgelistet.

**Tabelle 16:** Verbrauchsmaterialien und Geräte mit Herstellerangaben

Geräte/Verbrauchsmaterial	Herstellerangaben
Alkohol	UN 1993 Ethanol/Isopropanol
ALU Spray	Selectavet, Dr. Otto Fischer GmbH, Weyarn-Holzolling
Anaesthesie-GME 3 Gerät	Stefan GmbH Medizintechnik, Gackenbach
Digitalkamera	Mavica, MCV-FD95, Sony, Köln
ECOLAB Spitacid ®	46 % Ethanol 96 %, 27 % 2-Propan, 1,0 % Benzylalkohol, Zul.nr. 6118782.00.00, ECOLAB Deutschland GmbH, Düsseldorf
ECOLAB Skinsept®	46 g Ethanol 96 %, 27 % 2-Propanol, Azofarbstoff E110 & E124, Wasserstoffperoxid, Zul. Nr. 6118836.00.00, ECOLAB Deutschland GmbH, Düsseldorf
Einmalkanüle	Sterican®, Braun, Melsungen, Gr. 1, 0,90 x 40 mm BL/LB bzw. Gr. 2 0,8x40mm BL/LB
Einmalklinge	(Disposable Microtom Blade, Model 81950 PCS, Leica, Wetzlar
Faden	Safil®, 3 metric, Braun, Tuttlingen
Fixierkleber	ENTELAN, Merck, Darmstadt
Histoembeeder	Leica EG 1160, Leica Biosystem GmbH, Nussloch
IDL Deckgläser	24 x 50 mm, Art. Nr. 190002450, MAGV, Rabenau-Londorf
Isofluran	100ml/100ml, Isoflo, Zul.nr. 400136.00.00,

	Albrecht GmbH, Aulendorf
Lichtmikroskop	Leitz, Laborlux 12, Ernst Leitz Wetzlar GmbH, Wetzlar
Objektträger	76 x 26 mm, Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig
Rimadyl®	Injektionslösung 20 ml, Carprofen (50mg/ml), Zul.Nr. : 400684.00.00, Pfizer GmbH, Karlsruhe
Rotationsmikrotom	Leica RM 2125 RT, Fabr.Nr. 8493/09 2004, Kat.Nr. 04573987, Leica Microsystems Nussloch GmbH, Nussloch
Stethoskop	Littmann® Classic 2, 3M Medica Corporate Headquarters, St Paul, MN, USA
Suprelorin Implantat	Suprelorin® 4,7 mg Deslorelinacetat-Implantat, Virbac Animal Health, 06516 Carros, Frankreich
Trockenfutter	Cavia Crispy mit extra Vit. C, VERSELELAGA, Futterplatz GmbH, Diez
Ultraschallgel	echosono®; Sonogel Vertriebs GmbH, Bad Camberg
Ultraschallgerät	Zonare z.one ultra (Zonare Medical Systems GmbH, Henkelstraße 91, 91052 Erlangen)
Vitamin C Supplementierung	Primal Vital Vitamin C, SUNLIFE Produktions- und Vertriebsgesellschaft mbH, Hövelhof
Waage	KORONA Küchenwaage max. 5 kg, d = 1 g; KORONA Haushaltswaren GmbH & Co. KG
Wasserbad	Tissue Flotation Bath TFB 45.000, Medite Medizintechnik, S N 902 995 124, Burgdorf
Zentrifuge	Rotina, 35 R Zentrifuge Hettich,

### 3.1.1 Suprelorin-Implantat (4,7 mg)

Das verwendete Slow release GnRH-Implantat enthält als Wirkstoff 4,7 mg Deslorelin, ein synthetisches GnRH-Analogon. Das Implantat ist von weißer bis blassgelber Farbe und von einer zylinderartigen Form. Das Suprelorin® 4,7 mg Implantat ist für die Indikation der Herstellung einer „vorübergehenden Unfruchtbarkeit bei gesunden, nicht kastrierten, geschlechtsreifen Rüden“ zugelassen. Da für Meerschweinchen kein Präparat zur temporären Fortpflanzungsunterdrückung zugelassen ist, erfolgte eine Umwidmung von der Tierart Hund auf die Tierart Meerschweinchen, um eine unkontrollierte Fortpflanzung der Tiere bei Gemeinschaftshaltung zu verhindern.

### 3.1.2 Ultraschallgerät

Zur Ultraschalluntersuchung der Gonaden und zur Trächtigkeitsuntersuchung bei den weiblichen Tieren wurde das Ultraschalldiagnosesystem *Zonare z.one ultra* mit einem Multifrequenz-Linearschall-(L 14-5w) sowie einem Multifrequenz-Konvexschallkopf (C 9-3) verwendet. Zur Darstellung der Hoden, Ovarien und des Uterus wurde beim Linearschallkopf eine Frequenz von 12 - 13 MHz eingesetzt. Zusätzlich wurde bei der Untersuchung der Ovarien eine Frequenz von 21 MHz mit dem Konvexschallkopf, der zur Orientierung diente, genutzt. Die Untersuchungen erfolgten im B-Mode.

Die Ultraschallbilder wurden im Ultraschallgerät gespeichert, um sie jederzeit wieder aufzurufen und bearbeiten zu können. Zusätzlich wurden die Bilder auf einen USB-Stick und auf der Festplatte eines Personalcomputers der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie für Groß- und Kleintiere mit Tierärztlichen Ambulanz in Gießen, archiviert.

### 3.1.3 Labor

Die Bestimmung der Testosteron-, Progesteron und Östrogenkonzentrationen erfolgte im Endokrinen Labor der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie für Groß- und Kleintiere mit Tierärztlichen Ambulanz in Gießen vom Laborpersonal. Dabei kamen etablierte und evaluierte Radioimmunoassays (RIA) zum Einsatz (RÖCKEN et al., 1995; HOFFMANN und LANDECK, 1999). Der Intraassayvariationskoeffizient und der Interassayvariationskoeffizient lagen für die Testosteronbestimmung zwischen 4,0 % und 7,0 % (RÖCKEN et al., 1995). Für die Bestimmung der Progesteron-, bzw.

Östrogenkonzentrationen lag der Intraassayvariationskoeffizient bei 8,8 %, bzw. 7,1 % und der Interassayvariationskoeffizient bei 8,9 %, bzw. 17,6 % (KLEIN et al., 2003).

Bei den Intra- und Interassayvariationskoeffizienten gibt es keine tierartspezifischen Angaben, da es sich um eine direkte Messung der Steroide handelt und sie deshalb für alle Tierarten verwendbar sind (Mitteilung Professor Dr. Schuler).

## **3.2 Tiere**

### **3.2.1 Probandenkollektiv**

Die Untersuchungen erfolgten an den Meerschweinchen der Klinik im Rahmen der studentischen Ausbildung an dieser Tierart. Die Nummern der Genehmigungen durch das Regierungspräsidium Gießen lauten GI 18-14 Nr. A10/2010, GI18/14 Nr.A27/2012. Zehn Tage vor der Vermittlung der Tiere an Privathalter erfolgte die Kastration der Meerschweinchenböcke.

Die Untersuchungen erfolgten an 17 Meerschweinchen (11 Glatthaarmeerschweinchen, 3 US Teddy, 1 Peruaner, 1 Peruaner-Mix und 1 Sheltie-Mix). Diese kamen zum einen Teil aus Pflegestellen, zum anderen Teil aus dem Zoo. Hiervon waren neun Tiere weiblich und acht männlich. Das Alter der Meerschweinchen lag zwischen vier Monate und einem Jahr (Median 9 Monate).

### **3.2.2 Haltung und Fütterung**

Die Meerschweinchen wurden während den Frühling- und Sommermonaten in getrennt geschlechtlichen Gruppen (9 Weibchen und 8 Böcke) in je einem Außengehege von 4 x 3 x 2 m gehalten. Die zwei Meerschweinchen, welche zunächst noch Welpen hatten, wurden gemeinsam mit ihren insgesamt 6 Welpen noch 2 Wochen nach Implantatapplikation separat in einem Käfig von 93 x 73 x 76 cm gehalten. In den Herbst- und Wintermonaten wurden die Meerschweinchen wie zuvor in zwei getrennt geschlechtlichen Gruppen in Pferdeboxen von je 385 x 348 cm Grundfläche auf Sägespänen und Stroh untergebracht. Am Ende der Studien wurden kleinere Gruppen in Innenboxen von 93 x 73 x 76 cm bzw. 59 x 73 x 75 cm gehalten.

Die Tiere bekamen täglich frisches Obst und Gemüse sowie Heu ad libitum vom Pflegepersonal der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie für Groß- und Kleintiere mit Tierärztlichen Ambulanz in Gießen. Zusätzlich erfolgte regelmässig eine Vitamin C – Substitution über das Futter. Wasser stand ad libitum zur Verfügung.

Ausserdem erhielten die Tiere einmal pro Woche handelsübliches Meerschweinchenfutter.

### 3.2.3 Gruppeneinteilung

Mittels Losverfahren wurden die weiblichen und männlichen Meerschweinchen in Gruppen eingeteilt. Die Gruppe 1 bestand aus vier weiblichen Tieren mit Implantat (Altersmedian 9 Monate), Gruppe 2 aus fünf weiblichen Tieren ohne Implantat (Altersmedian 6 Monate), Gruppe 3 aus fünf Böcken mit Implantat (Altersmedian 9 Monate) und Gruppe 4 aus drei Böcken ohne Implantat (Altersmedian 6 Monate) (Tabelle 17).

**Tabelle 17:** Einteilung der Meerschweinchen in Gruppen mittels Losverfahren

<b>Gruppennummer</b>	<b>Anzahl der Tiere</b>	<b>Implantat</b>
1	4 Weibchen	Ja
2	5 Weibchen	Nein
3	5 Böcke	Ja
4	3 Böcke	Nein

### 3.3 Behandlungsablauf

Während der gesamten Studie wurden das Allgemeinverhalten und die Futteraufnahme der Tiere täglich überprüft.

Vor der Applikation des Implantates wurden alle Meerschweinchen gewogen und allgemein untersucht. Bei den Weibchen wurde eine klinisch gynäkologische und bei den Böcken eine andrologische Untersuchung durchgeführt. Unmittelbar im Anschluss erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung der Östradiol-17 $\beta$  und Progesteron- bzw. der Testosteronkonzentrationen.

Des Weiteren wurden die Ovarien bzw. die Hoden sonographisch untersucht, um ihre Größe, bzw. ihr Volumen zu ermitteln und Veränderungen zu erkennen.

Nach der Implantatapplikation wurde die Injektionsstelle eine Woche lang täglich auf Entzündungsreaktionen kontrolliert und die rektale Körpertemperatur vormittags um die gleiche Uhrzeit mit einem digitalen Thermometer erhoben. Die bereits vor Implantatapplikation durchgeführten Untersuchungen erfolgten acht Wochen nach Implantatapplikation sowie danach im fünf wöchigen Abstand, insgesamt viermal. Für die Verhaltensdokumentation wurden die Meerschweinchen in den gleichen Abständen (insgesamt dreimal) eine Woche lang paarweise (Implantat- und nicht Implantat-Tiere) jeweils drei Stunden täglich zusammengesetzt (Tabellen 37 – 40 im Anhang). Am

Ende wurden die Meerschweinchenweibchen mit Implantat und die Böcke ohne Implantat sowie die Böcke mit Implantat zu je einem Weibchen ohne Implantat für 21 Tage ohne Unterbrechung zusammengesetzt, um später die Wirksamkeit des Implantates durch das „nicht – Vorhandensein“ einer Trächtigkeit zu überprüfen. Zwei Wochen später erfolgte die sonographische Trächtigkeitsuntersuchung bei den Weibchen und die Böcke wurden kastriert. Im Falle einer nicht vorhandenen Trächtigkeit bei den Weibchen würde der Vorgang des dreiwöchigen Zusammensetzens wiederholt werden.

Die Hoden wurden nach der Kastration histologisch untersucht.

In den Tabellen 18 und 19 sind die verschiedenen Untersuchungen im Zeitablauf dargestellt.

**Tabelle 18:** Art und Zeitpunkt der Untersuchungen bei den Böcken. Das Symbol „X“ kennzeichnet die Durchführung der jeweiligen Untersuchungen

Tag*	Klinische Untersuchung	Andrologische Untersuchung	Blut-entnahme	Sono.	Zusammen-führen	Kastration
0	X	X	X	X	-	-
56	X	X	X	X	X	-
91	X	X	X	X	X	-
126	X	X	X	X	X	-
161	X	X	X	X	X (3 Wochen)	-
196	X	X	X	X	Evtl. (3 Wochen)	X

\* bezogen auf die Implantatapplikation; Sono: Sonographische Untersuchung

**Tabelle 19:** Art und Zeitpunkt der Untersuchungen bei den Weibchen. Das Symbol „X“ kennzeichnet die Durchführung der jeweiligen Untersuchungen

Tag*	Klinische Untersuchung	Gyn. Untersuchung	Blut-entnahme	Sono.	Zusammen-führen	TU
0	X	X	X	X	-	-
56	X	X	X	X	X	-
91	X	X	X	X	X	-
126	X	X	X	X	X	-
161	X	X	X	X	X (3 Wochen)	-
196	X	X	X	X	Evtl. (3 Wochen)	X

\* bezogen auf die Implantatapplikation

Gyn.: Gynäkologische Untersuchung; Sono: Sonographische Untersuchung; TU: sonographische Trächtigkeitsuntersuchung

### 3.4 Untersuchungsverfahren

#### 3.4.1 Allgemeine Untersuchung

Vor dem Einfangen der Meerschweinchen wurde das Verhalten der Tiere beurteilt. Anschließend wurden die Meerschweinchen mit einer Hand unter der Brust und einer Hand das Becken unterstützend aufgehoben und in eine Transportbox (46 x 31 x 30 cm) gesetzt, um sie so in den Untersuchungsraum zu bringen, wo sie gleichermaßen wieder hochgehoben wurden. Die Allgemeinuntersuchung der Meerschweinchen umfasste die Erhebung des Allgemeinbefindens, die Erhebung des Ernährungs- und Pflegezustandes, die Betrachtung der Haut und des Haarkleides, das Vorhandensein eines eventuellen Nasen- oder Augenausflusses, die Adspektion der Maulhöhle und der Zähne, die Palpation der regionalen Lymphknoten und des Abdomens, die Auskultation von Herz und Lunge sowie die Ermittlung der rektalen Körpertemperatur mit einem digitalen Thermometer. Ausserdem wurde das Gewicht der Meerschweinchen erhoben.

## **3.4.2 Spezielle Untersuchung**

### **3.4.2.1 Gynäkologische Untersuchung**

Im Anschluss an die Allgemeinuntersuchung wurde bei den weiblichen Meerschweinchen eine gynäkologische Untersuchung durchgeführt. Ziel dieser Untersuchung war es eventuell vorhandene Krankheiten der Geschlechtsorgane festzustellen. Außerdem diente es der Feststellung der Wirksamkeit des Implantates. Zur gynäkologischen Untersuchung wurde das äussere Genitale betrachtet und vor allem auf Zeichen einer Brunstsymptomatik wie geschwollene Vulva, seröser Ausfluss, Vorhandensein der Vaginalmembran, geachtet. Ausserdem wurde eine sonographische Untersuchung der Ovarien durchgeführt, wobei die Größe der Ovarien ermittelt wurde und auf eventuelle Funktionsgebilde oder zystische Veränderungen geachtet wurde.

### **3.4.2.2 Andrologische Untersuchung**

Bei den männlichen Meerschweinchen wurde im Anschluss an die Allgemeinuntersuchung eine andrologische Untersuchung durchgeführt. Die Untersuchung diente der Feststellung von eventuell vorhandenen Krankheiten der Geschlechtsorgane. Zur Untersuchung wurden die Böcke auf den Rücken gelegt und von einer Hilfsperson fixiert. Zur extraabdominalen Darstellung der Hoden musste teilweise leichter Druck auf das Abdomen ausgeübt werden, um die Hoden in die Skrotaltaschen vorzulagern.

Es erfolgte eine adspektorische und palpatorische Untersuchung von Skrotaltaschen, Hoden, Nebenhoden und Penis. Form und Symmetrie beider Hoden wurden beurteilt und die Hodenkonsistenz palpatorisch ermittelt. Außerdem wurde bei der Palpation der Hoden auf deren Verschiebbarkeit in den Skrotaltaschen, eventuelle Schmerzhaftigkeit oder vermehrte Wärme geachtet, da es laut Beipackzettel vom Hersteller „in sehr seltenen Fällen (< 0,01%) unmittelbar nach Implantation zu einem vorübergehenden gesteigerten sexuellen Interesse, einer Größenzunahme des Hodens und Hodenschmerzen“ kommen kann. Zusätzlich wurde eine sonographische Untersuchung der Hoden durchgeführt, um einerseits Veränderungen im Hodengewebe feststellen zu können und die Hodenlänge, -breite und -tiefe zu ermitteln. Derzeit gibt es in der gängigen Literatur noch keine Angaben zur Berechnung des Hodenvolumens beim Meerschweinchenbock. Daher wurde in dieser Arbeit das Volumen der Hoden mit Hilfe der empirischen Formel nach Lambert: Länge (l) x Breite (w) x Höhe(h) x 0,71 (GOULETSOU et al., 2008) errechnet, da die Form der Hoden von Hunden und Meerschweinchen sehr ähnlich sind.

### **3.4.3 Blutprobenentnahme**

Zur Ermittlung der Testosteron- und Progesteron- und Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen wurde den Meerschweinchen 6x Blut abgenommen (Tabelle 18 und 19). Die Blutprobenentnahme erfolgte an der Vena saphena, wo Ramus cranialis und Ramus caudalis zusammenfließen. Die Meerschweinchen wurden von einer Hilfsperson auf dem Schoß so fixiert, dass der Kopf zur Hilfsperson zeigte und das Hinterteil zum Blutabnehmer. Das rechte oder linke Hinterbein wurde vorsichtig nach hinten herausgezogen und fixiert. Es wurde an der Kaudalfläche auf einer Fläche von 1,5 x 1 cm geschoren und mit Alkohol desinfiziert. Die Vene wurde von der fixierenden Hilfsperson gestaut. Mit einer sterilen 20 G bzw. 21 G Einmalkanüle mit abgebrochenem Konus wurde das Blut in einem Lithium-Heparin-Röhrchen (4,5ml) der Firma Sarstedt AG. & Co. in Nümbrecht aufgefangen. Anschließend wurde die Punktionsstelle mit einem Druckverband versorgt, der eine Stunde später abgenommen wurde. Die Blutproben wurden anschließend für maximal 4 Stunden bei 7° Celsius in einen Kühlschrank verbracht und im Anschluss für fünf Minuten mit 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Das gewonnene Plasma wurde in entsprechend gekennzeichnete Plastikröhrchen pipettiert und die Proben bei -20° im Gefrierschrank bis zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen eingefroren.

### **3.4.4 Sonographische Untersuchung**

Die sonographische Untersuchung der Gonaden und die sonographische Trächtigkeitsuntersuchung wurde mit dem Ultraschall Diagnosegerät *Zonare z.one ultra* Gerät zu den in Tabellen 18 und 19 aufgeführten Zeitpunkten durchgeführt. Zur Untersuchung der Ovarien wurden die weiblichen Meerschweinchen auf beiden Flanken direkt hinter den Rippen auf einer Fläche von ca. 3 x 2 cm geschoren. Danach wurde die geschorene Stelle mit ECOLAB Spitacid®-Lösung als Kontaktmittel befeuchtet und Ultraschallgel aufgetragen. Für die Untersuchung wurden die Meerschweinchen in sitzender Haltung leicht von einer Hilfsperson fixiert. Zunächst wurde die Niere aufgesucht. Anhand dieser konnte dann das weiter kaudodorsal liegende Ovar dargestellt werden. Zur Orientierung wurde zunächst ein Multifrequenz-Konvexschallkopf (C 9-3) verwendet. Anschließend wurde mit einem Multifrequenz-Linearschallkopf (L 14-5 w) geschallt. Das Ovar wurde in Längs- und Querachse sonographisch untersucht und abgemessen. Die Bilder wurden in einem gerätinternen Speicherplatz archiviert.

Zur Untersuchung der Hoden und Nebenhoden wurden die männlichen Meerschweinchen

von einer Hilfsperson auf den Rücken gelegt und fixiert. Die Skrotaltaschen sowie die Kaudalregion des Abdomens wurden auf einer Fläche von ca. 4 x 2 cm geschoren. Anschließend wurde diese Fläche mit ECOLAB Spitacid® Lösung befeuchtet und Ultraschallgel aufgetragen. Die Hoden wurden paramedian in der kaudalen Abdomenregion aufgesucht oder wurden direkt im Bereich der Skrotaltaschen sonographisch erfasst. Die Hoden wurden in der Längs-, Sagittal- und Querebene geschallt, vermessen und die Bilder in einem gerätinternen Speicherplatz archiviert.

Zur sonographischen Trächtigkeitsuntersuchung wurden die weiblichen Meerschweinchen von einer Hilfsperson in Rückenlage verbracht und fixiert. Das Abdomen wurde auf einer Fläche von 5 x 5 cm geschoren. Anschließend wurde das Abdomen mit ECOLAB Spitacid® Lösung befeuchtet und Ultraschallgel aufgetragen. Danach wurde zunächst die Harnblase aufgesucht und von dort ausgehend wurde das Abdomen durch Kippen und Drehen des Schallkopfes entlang der Linea alba in kranialer Richtung bis beidseits lateral zu den Ovarien nach dem Uterus und den vermutlichen Fruchtblasen abgesucht.

#### **3.4.5 Applikation des Suprelorin® Implantates**

Den Meerschweinchen aus den Gruppen 1 und 3 wurde je ein slow release GnRH-Analogon Implantat (Suprelorin® 4,7 mg) ohne Sedation im Nabelbereich subkutan appliziert. Hierfür wurden die Meerschweinchen auf den Rücken gelegt und von einer Hilfsperson festgehalten. Am Bauch wurde eine Fläche von ca. 4 x 4 cm frei geschoren. Die frei geschorene Stelle wurde zur Entfettung mit in medizinischem Alkohol getränkten Mullkompressen dreimal desinfiziert. Anschließend wurde dreimal mit ECOLAB Skinsept® G auf die Stelle aufgetragen. Die lose Haut im Nabelbereich wurde ein kleines Stück angehoben und das Implantat mit Hilfe der vorgegebenen Kanülengröße (Länge 7 cm und Durchmesser 3 mm) und dem mitführendem Applikator (Abbildung 9) injiziert.



**Abbildung 9:** Kanüle mit Applikator eines Suprelorin® 4,7 mg Implantates

Der Applikator wurde vollständig abgedrückt und die Nadel langsam aus der Haut herausgezogen. Die Haut wurde danach für mindestens 30 Sekunden manuell im Bereich der Implantationsstelle zusammengedrückt. Die Injektionskanüle wurde auf das eventuelle Vorhandensein des Implantates kontrolliert. Ausserdem wurde das Implantat unter der Haut ertastet. Anschließend wurde die Stelle mit ALU-SPRAY besprüht. Die Meerschweinchen wurden für die folgenden drei Stunden separat zu den Kontrolltieren der Gruppen 2 und 4 in eine Innenbox von 59 x 73 x 75 cm auf ein Handtuch gesetzt, um eine Kontamination der Injektionsstelle zu vermeiden und eventuell auftretende Blutungen nachzuweisen. Schließlich wurde vor dem Zurücksetzen zu den Kontrolltieren die Implantationsstelle durch Ertasten des Implantates erneut überprüft.

### **3.4.6 Zusammenführen der Meerschweinchen**

Das erste Mal wurden die Meerschweinchen acht Wochen nach Implantatapplikation zusammengeführt. Die Zusammenführung wurde wie folgt durchgeführt: die Meerschweinchenweibchen mit einem GnRH-Implantat wurden entweder zu zweit oder einzeln täglich dreistündig jeweils zu einem unbehandelten Bock gesetzt. Die fünf Meerschweinchenböcke mit einem GnRH-Implantat wurden täglich drei Stunden mit je einem unbehandelten Weibchen zusammengesetzt. Die Böcke wurden jeden Tag so

ausgetauscht, dass jeder Bock mindestens einmal in dieser Woche bei jedem Weibchen war. Vor dem Zusammensetzen wurde auf eine offene Vagina bei den Weibchen geachtet. Verschiedene Verhaltensparameter wurden während der Zusammensetzung erfasst (Tabelle 20).

**Tabelle 20:** Verhaltensparameter bei den Meerschweinchen während des Zusammenführens

<b>Bei den Böcken:</b>	<b>Bei den Weibchen:</b>
- Aufspringen	- Tolerieren des Aufspringens
- Balzen	- Anharnen
- Anharnen der Weibchen	
- Blitzen	

Erklärung zum Begriff Blitzen: Blitzen stellt das Hervordrücken der Hoden bei den Böcken dar. Dabei lassen sie in kurzer Folge die rosaroten Perinealdrüsentaschen als kleine Höcker aufblitzen. Dies geschieht oft in Gegenwart von erwachsenen Weibchen und in Verbindung mit Balzen (HAMEL, 2002).

Nach der Zusammensetzung wurde bei den Meerschweinchenweibchen auf eine offene Vaginalmembran und einen sich in der Vagina befindenden Kopulationspfropf geachtet.

Während des Zusammenführens saßen die Meerschweinchen in einem Käfig von 59 x 73 x 75 cm (bei 2 Tieren) bzw. 93 x 73 x 75 cm (bei 3 Tieren). Als Unterlage diente ein Handtuch.

Diese Zusammenführung erfolgte wie in den Tabellen 18 und 19 beschrieben. Am Ende der Studie wurden die Meerschweinchenweibchen mit Implantat zu den drei unbehandelten Böcken und die Böcke mit Implantat zu je einem unbehandelten Weibchen für 21 Tage ohne Unterbrechung zusammengesetzt. Hier saß die Gruppe mit den behandelten Weibchen und den unbehandelten Männchen in einer Pferdebox von 385 x 348 cm und die einzelnen Pärchen bestehend aus unbehandeltem Weibchen und behandeltem Bock in Innenboxen von 59 x 73 x 75 cm, bzw. 93 x 73 x 75 cm.

### 3.4.7 Kastration

Die Meerschweinchen hatten bis zum Eingriff uneingeschränkten Zugang zu Futter und Wasser.

Die Allgemeinanästhesie erfolgte mittels Isofluran und einem Lachgas-/Sauerstoffgemisch (1:2). Die Isofluranzufuhr erfolgte über eine Trichtermaske. Nach Erreichen des chirurgischen Toleranzstadiums mit Verlust der Spontanaktivität wurden die Meerschweinchen in Rückenlage gebracht und die Vorder- und Hintergliedmaßen ausgebunden. Zur Narkoseeinleitung wurde die Isofluranzufuhr auf 5 %, sowie das Lachgas-/Sauerstoffgemisch auf 1, bzw. 2 % gestellt. Je nach Bedarf wurde danach die Narkose mit 0,2 - 4 % Isofluran aufrechterhalten. Die Skrotaltaschen wurden geschoren und mit Seifenwasser rasiert. Die Entfettung erfolgte dreimal mit in medizinischem Alkohol (UN 1993 Ethanol/Isopropanol) getränkten Mullkompressen. Anschließend wurde die Stelle dreimal mit ECOLAB Skinsept® G desinfiziert.

Mit sterilen Latex-Handschuhen wurde der erste Hoden, gegebenenfalls nach Vorlagerung durch leichten Druck auf den Unterbauch, mit Daumen und Zeigefinger fixiert, so dass die Haut über dem Hoden gespannt war. Es erfolgte ein ca. 1 cm großer Hautschnitt mit einer sterilen Skalpellklinge. Durch leichten Druck konnten Hoden und Samenstrang durch die geöffnete Skrotaltasche vorgelagert werden. Danach wurde dieser vorsichtig von dem umliegenden Bindegewebe stumpf frei präpariert ohne den Processus vaginalis zunächst zu eröffnen. Anschließend wurde der Processus vaginalis mit einer Metzenbaum-Schere eröffnet, um den Fettkörper soweit wie möglich vorlagern zu können. Eine Arterienklemme wurde auf den Samenstrang einschließlich des Processus vaginalis fixiert. Es erfolgte eine Ligatur mit einer Gewebebrücke auf dem Processus vaginalis einschließlich des Samenstranges und der Gefäße mit einem resorbierbaren Faden. Danach wurde der Hoden distal der Arterienklemme mit einer Metzenbaum-Schere abgesetzt und der Stumpf nach Absetzen der Arterienklemme auf Nachblutungen kontrolliert. Waren keine Nachblutungen nachweisbar, wurde die Haut der Skrotaltaschen zusammengedrückt und mit einem U-Heft verschlossen, so dass der Knoten lateral zu liegen kam. In gleicher Weise erfolgte die Entfernung des zweiten Hodens. Nach der Kastration wurde die Wunde mit ALU-SPRAY abgedeckt. Zur Schmerzausschaltung wurde den Meerschweinchen jeweils 0,1 ml Rimadyl® 15 – 30 Minuten vor Kastration subkutan injiziert. Nach Beendigung der Kastration wurde die Isofluranzufuhr eingestellt, während eine finale Oxygenisierung erfolgte. Anschließend kamen die Meerschweinchen in eine mit Rotlicht

aufgewärmte Aufwachbox.

### 3.4.8 Hoden- und Nebenhodenentnahme

Nach der Kastration wurden die in toto entnommenen Hoden und Nebenhoden mit Fettkörper makroskopisch beurteilt. Der Fettkörper, der Processus vaginalis und der Musculus cremaster wurden entfernt und der Samenstrang (Funiculus spermaticus) auf ca. 0,5 cm mit einer Metzenbaum-Schere gekürzt. Anschließend wurden die frisch gewonnenen Organe zum Schutz vor Austrocknung und anderen schädigenden Einflüssen sowie zum Erhalt der Spermien, in entsprechend gekennzeichnete Aufbewahrungsgefäße, welche 0,1 mol Natriumphosphatpuffer enthielten, verbracht.

Zur Herstellung der 0,1 molaren Natriumphosphatpuffer-Lösung wurden vom Laborpersonal 28,3 Teile der Lösung A und 71,7 Teile der Lösung B vermischt (Tabelle 21).

**Tabelle 21:** Zusammensetzung der Natriumphosphatpuffer-Lösung

Lösung A	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> x H <sub>2</sub> O (Merck KGA, Darmstadt)	13,8 g
	Aqua destillata	ad 1000 ml
Lösung B	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> x H <sub>2</sub> O (Merck KGA, Darmstadt)	17,8 g
	Aqua destillata	ad 1000 ml

Die Pufferwirkung ist nur unter gekühlten Bedingungen gegeben. Daher wurden die befüllten Aufbewahrungsgefäße vor und nach dem Verbringen der Hoden in einem Kühlschrank bei 7°Celsius verbracht.

### 3.4.9 Bearbeitung der Hoden und Nebenhoden

#### 3.4.9.1 Probenbearbeitung und Fixierung

Nach Gewinnung der Proben wurden die Nebenhoden auf vorhandene Spermien untersucht. Dafür wurde der Nebenhodenschwanz mit einer Skalpellklinge mit einem kleinen Schnitt eröffnet und das abtropfende Sekret auf einen handelsüblichen Objektträger mit Mattrand aufgetragen und ausgestrichen. Der Objektträger wurde mit Hilfe eines Lichtmikroskops bei 400er Vergrößerung auf das Vorhandensein von Spermien

überprüft. Waren Spermien nachweisbar, wurden die Objektträger mit einer Diff-Quick-Färbung angefärbt. Dabei wurden die Objektträger fünfmal in die erste Fixierlösung, zehnmal in die Lösung 1 und zehnmal in die Lösung 2 getaucht (Tabelle 22). Danach wurde die Rückseite der Objektträger mit Leitungswasser abgewaschen und zum Lufttrocknen abgewinkelt hingestellt. Nach dem Trocknen wurden die Objektträger mit Fixierkleber und IDL Deckgläser eingedeckelt. Nach ca. 20 Minuten wurden die eingedeckelten Objektträger mit Bleiklötzchen für 24 Stunden beschwert.

**Tabelle 22:** Diff-Quick-Färbung zur Darstellung der Spermien aus dem Nebenhoden von Meerschweinchen

Fixierlösung (Microscopy Hemacolor Fixierlösung, Merck KGA, Darmstadt)	Triarylmethane
	Methanol(CH <sub>3</sub> OH)
Lösung 1 (eosinophil) (Microscopy Hemacolor Farbreagenz rot, Merck KGA, Darmstadt)	Xanthen
	Natrium
Lösung 2 (basophil) (Microscopy Hemacolor Farbreagenz blau, Merck KGA, Darmstadt)	Thiazin
	PH Puffer

Anschließend wurde der Nebenhoden vom Hoden getrennt und der Hoden in Querebene halbiert. Die so bearbeiteten Proben wurden in vorbeschrifteten Einbettkassetten überführt und in Formol nach Lillie (Tabelle 23), welches als Fixierungsmittel diente, verbracht. Die Proben wurden mindestens über vier Tage in Formol nach Lillie aufbewahrt. Danach wurden die Proben vom Laborpersonal über mindestens 48 Stunden in 0,1 molare Natriumphosphatpuffer-Lösung überführt, welche zwei bis dreimal gewechselt wurde. Zum Schluss wurden die Proben in einer aufsteigenden Alkoholreihe gewaschen (Tabelle 24).

**Tabelle 23:** Zusammensetzung von Formol nach Lillie zur Fixation der Gewebeproben

Formol (ca. 37 %) (Merck KGA, Darmstadt)	500 ml
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> x H <sub>2</sub> O (Merck KGA, Darmstadt)	20 g
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (Merck KGA, Darmstadt)	32,5 g
Aqua destillata	4500 ml

**Tabelle 24:** Vorgang zur Fixierung der Proben

Lösungsmittel	Dauer der Fixierung
Formol nach Lillie	96 Stunden
Natriumphosphatpuffer	48 Stunden (2 - 3 maliger Wechsel)
Aufsteigend Alkoholreihe: Alkohol 70%, Alkohol 80%, Alkohol 96%, Alkohol 100% (Berckel AHK)	Jeweils 15 Minuten
Xylol (VWR Chemicals)	Zweimal 15 Minuten

Im Institut für Veterinär-Anatomie-Histologie und –Embryologie der Justus-Liebig Universität Gießen erfolgte die Einbettung des Gewebeproben. Ein halbautomatischer Histoembeeder wurde dafür verwendet. Vorher wurde das gewaschene Probematerial dreimal 15 Minuten in 60° warmes Paraffin getaucht. Anschließend wurden die Gewebeproben in Bleiformen gelegt und mit flüssigem, erhitztem Paraffin überschichtet. Im Anschluss wurden die befüllten Bleiförmchen auf eine -4 °C kalte Kühlplatte gestellt, welche eine Aushärtung des Inhaltes verursacht.

### 3.4.9.2 Objektträgerbeschichtung

Vor dem Auftragen der Gewebeschnitte wurden handelsübliche Objektträger mit Matrand mit 3-(triethoxysilyl)-propylamin (APES) beschichtet (Tabelle 25).

**Tabelle 25:** Protokoll der APES-Beschichtung der Objektträger

<b>Schritt</b>	<b>Vorgang</b>	<b>Dauer</b>
1	Waschen mit Aqua destillata	kurz
2	Entfetten mit Ethanol $\geq$ 99,8 %	
3	Trocknen	
4	Eintauchen in APES/Aceton-Mischung (1:50) (Merck KGA, Darmstadt)	20 Sekunden
5	Waschen in Aceton reinst (Merck KGA, Darmstadt)	2x
6	Waschen in Aqua bidestillata	2x
7	Trocknen im Trockenschrank bei 37°C	24 Stunden

### **3.4.9.3 Herstellung der histologischen Schnitte**

Für die Herstellung der 4  $\mu\text{m}$  dicken histologischen Schnitte kam ein Rotationsmikrotom zum Einsatz. Vor dem Schneiden wurden die in Paraffin eingebetteten Gewebestücke auf Gefrierakkus gelegt. Nach dem Einspannen der Paraffinblöcke in das Rotationsmikrotom wurden mit Hilfe einer Einmalklinge 4  $\mu\text{m}$  dicke Gewebeschnitte hergestellt. Zur Glättung und Entfaltung wurden die Gewebeschnitte in ein mit Aqua destillata befülltes 35 - 38°C warmes Wasserbad überführt. Anschließend wurden die Gewebeschnitte auf die vorbeschrifteten APES-Objektträger aufgezogen und zum Trocknen über 24 Stunden in einem Trockenschrank bei 37°C gelagert. Danach wurden die Objektträger bis zur Färbung bei Raumtemperatur aufbewahrt.

### **3.4.9.4 Färbung der Gewebeschnitte**

Es wurde eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung der Gewebeschnitte durchgeführt. Das Färbeprotokoll ist in der Tabelle 26 aufgeführt.

**Tabelle 26:** Technik der Hämatoxylin-Eosin-Färbung

<b>Lösungsmittel</b>	<b>Dauer</b>
Xylol (VWR Chemicals)	20 Minuten
Absoluter Alkohol (Berckel AHK)	5 Minuten
96% Alkohol	5 Minuten
80% Alkohol	5 Minuten
70% Alkohol	5 Minuten
60% Alkohol	5 Minuten
50% Alkohol	5 Minuten
Aqua destillata	5 Minuten
Hämatoxylin nach Meyer (Merck KGA, Darmstadt)	8-10 Minuten
Wässern mit Leitungswasser	10-15 Minuten
Eosin (Merck KGA, Darmstadt)	5 Minuten
Spülen mit Leitungswasser	Kurz
80% Alkohol	Kurz
96% Alkohol	Kurz
Absoluter Alkohol I	2,5 Minuten
Absoluter Alkohol II	2,5 Minuten
Xylol I	10 Minuten
Xylol II	10 Minuten

Anschließend wurden die gefärbten Gewebeschnitte mit Eukitt und IDL Deckgläser eingedeckelt. Nach ca. 20 Minuten wurden die eingedeckelten Objektträger mit Bleiklötzchen für 24 Stunden beschwert.

#### **3.4.9.5 Lichtmikroskopische Auswertung der Gewebeschnitte**

Die histologische Untersuchung der Gewebeschnitte erfolgte mit Hilfe eines Lichtmikroskopes. Ausserdem wurden die Präparate digitalphotographisch erfasst und die Bilder auf einem Computer gespeichert. Die Auswertung erfolgte in 400er Vergrößerung und das Anschauen 10 Gesichtsfeldern. Dabei wurde bei der Untersuchung der Hoden auf

das Vorhandensein von Spermien im Tubuluslumen geachtet. Die Nebenhodenschnitte wurden ebenfalls auf vorhandene Spermien untersucht.

### **3.5 Statistische Methoden**

Die Datenauswertung fand zusammen mit der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen im lokalen Rechnernetzwerk (LAN) statt. Für die statistischen Auswertungen wurde das Statistikprogrammpaket BMDP/Dynamic, Release 8.1 (DIXON, 1993) verwendet.

Die Parameter Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen und die Verhaltensweise der Weibchen, das Anharnen als einzig beobachtetes Verhalten sowie die Parameter Hodenvolumen und Testosteronkonzentrationen wurden mit Hilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen im Faktor „Zeit“ mit dem Programm BMDP2V ausgewertet. Die quantitativen Parameter Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteronkonzentrationen, das Hodenvolumen und die Testosteronkonzentrationen wurden auf Grund der kleinen Gruppenszahl mit Hilfe vom Median und Range tabellarisch wiedergegeben. Die Progesteronkonzentrationen wurden durch den Logarithmus numerisch verändert und dann ebenfalls in einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen im Faktor „Zeit“ ausgewertet.

Die qualitativen Merkmale (Verhaltensweise: Anharnen der Weibchen durch die Böcke) wurden nach Gruppen getrennt ausgezählt und in Form von zweidimensionalen Häufigkeitstabellen (Kontingenztafeln) mit dem Programm BMDP4F dargestellt.

Das Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  wurde bei der Bewertung der statistischen Signifikanzen zu Grunde gelegt. Dem zu Folge wurden Ergebnisse mit  $p \leq 0,05$  als signifikant angesehen. Wenn möglich wird der exakte p-Wert angegeben.

Für die Datenbeschreibung der beiden weiblichen und männlichen Gruppen wurde das gesamte Probandenkollektiv ( $n = 17$ ) herangezogen.

Eine Übersicht über die angewendeten statistischen Methoden zeigt Tabelle 27.

**Tabelle 27:** Angewandte statistische Methoden

<b>Fragestellung</b>	<b>Statistische Methode</b>
Vergleich der Parameter, Hodenvolumina und Testosteronkonzentrationen der Gruppen 3 und 4 zu den Zeitpunkten 1 – 6	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich „Zeit“
Vergleich der Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen der Gruppen 1 und 2 zu den Zeitpunkten 1 - 6	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich „Zeit“
Vergleich der Progesteronkonzentrationen der Gruppen 1 und 2 zu den Zeitpunkten 1 – 6	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich „Zeit“ und logarithmischen Transformation
Vergleich der Verhaltensparameter (Anharnen der Böcke) zu den Zeitpunkten 2 - 4	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich „Zeit“ und Wurzeltransformation

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Nebenwirkungen des Implantates

Ein Bock verlor das Implantat, so dass ein neues zweites gesetzt wurde, das am Ort der Implantation verblieb. Die Körpertemperatur der Tiere lag im Verlauf der ersten Woche nach Implantatapplikation im physiologischen Bereich ( $37,4^{\circ}$  -  $39,7^{\circ}$ ). Bei drei von vier Meerschweinchenweibchen konnte bis zu 12 Tage nach Implantatapplikation eine lokale derbe bis zu drei Zentimeter große Schwellung, welche weder gerötet, noch vermehrt warm oder schmerzhaft war, beobachtet werden. Ein Bock zeigte am ersten Tag nach Implantatapplikation eine geringgradige Schwellung am Applikationsort.

### 4.2 Männliche Tiere

#### 4.2.1 Körperliche Entwicklung

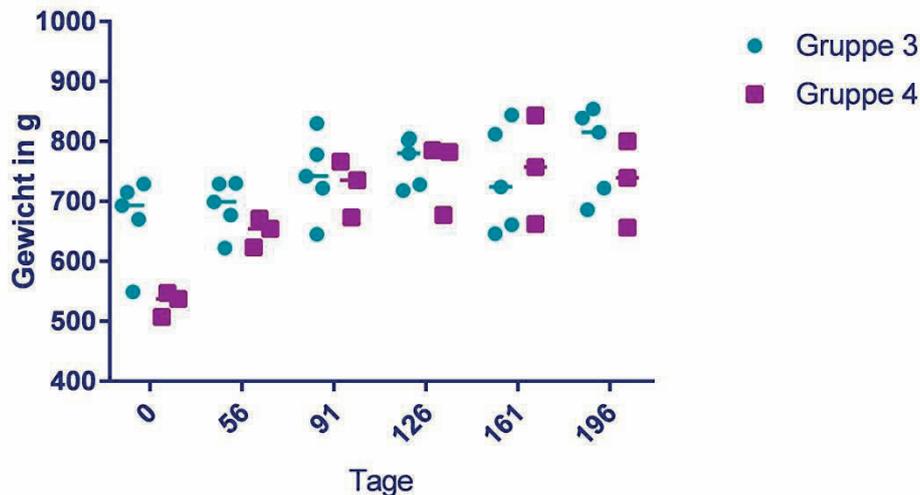
Das Allgemeinbefinden war bei allen Meerschweinchenböcken zu allen Untersuchungszeitpunkten gut. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes war die Futter- und Wasseraufnahme bei allen Tieren normal.

Zwischen der Gewichtsentwicklung der Gruppe 3 und 4 gab es keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 28, Abbildung 10).

**Tabelle 28:** Gewichtsentwicklung der 8 Meerschweinchenböcke der Gruppe 3 und 4 in Gramm Körpergewicht (g KW). Dargestellt sind jeweils der Median und die Range zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 - 196)

Gewicht (g)		Gruppe 3 (n = 5)	Gruppe 4 (n = 3)
Tag 0	Median	693	537
	Range	549 - 729	507 - 547
Tag 56	Median	699	654
	Range	622 - 730	623 - 671
Tag 91	Median	742	735
	Range	645 - 830	673 - 766
Tag 126	Median	780	782
	Range	718 - 805	677 - 784
Tag 161	Median	724	757

	<b>Range</b>	646 - 844	662 - 843
<b>Tag 196</b>	<b>Median</b>	815	739
	<b>Range</b>	686 - 854	656 - 800



**Abbildung 10:** Gewichtsentwicklung der 8 Meerschweinchenböcke der Gruppe 3 und 4 in Gramm Körpergewicht (g KW). Dargestellt sind jeweils die einzelnen Körpergewichte der beiden Gruppen mit dem Median („-“, markiert) zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 - 196)

#### 4.2.2 Adspektion, Palpation und sonographische Darstellung der Hoden

Mit Ausnahme eines Meerschweinchenbockes aus der Gruppe 4, welcher eher eine kugelige Form des Hodens besaß, zeigten alle anderen Tiere eine physiologische, längsovale Form. Die Hoden aller Meerschweinchen waren zu jedem Zeitpunkt symmetrisch. Die Konsistenz der Hoden war stets weich-elastisch und die Verschieblichkeit in den Skrotaltaschen vorhanden. Zu keinem Untersuchungszeitpunkt konnte eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit oder sonstige Entzündungszeichen der Hoden festgestellt werden.

Die Meerschweinchenhoden stellten sich in der sonographischen Untersuchung in der Sagittal- und Longitudinalebene als gut umschriebene längsovale und in der Transversalebene als rundliche Struktur dar. Das Hodenparenchym erschien als homogenes Gewebe, war von mittlerer Echogenität im Vergleich zum Mediastinum testis und einer feinkörnigen Textur. Das Mediastinum stellte sich in der Sagittal- und Longitudinalebene als schmale unterschiedlich starke echogene Linie und in der

Transversalebene als echoreicher Punkt in der Mitte des Organs dar (Abbildung 11,12). Als mittlere bis starke oder auch diffuse Echogenität zeigte sich das Mediastinum testis. Dieses durchzog das Hodenparenchym in der Sagittal- und Longitudinalebene von kranial aus individuell unterschiedlich weit nach kaudal. Der Nebenhodenkopf war vor allem in der Sagittalebene als hypoechogene homogene Struktur kranial des Hodens darstellbar. Dieser war jedoch selten vom umgebenden Gewebe eindeutig abgrenzbar. Zur Darstellung des Nebenhodenschwanzes wurde der Schallkopf in Sagittal- oder Längsebene leicht kaudal gekippt, so dass der gesamte Nebenhodenschwanz zu sehen war. Bei dieser Untersuchung war es möglich, dass der Hoden durch den weiten Inguinalspalt ins Abdomen gedrückt wurde. Der Nebenhodenschwanz zeigte sich ebenfalls im Vergleich zum Hodengewebe eher als eine hypoechogene Struktur. Der große Fettkörper, der kranial des Nebenhodenkopfes liegt, war von höherer Echogenität als das Hodenparenchym (Abbildung 11).

Es konnten in keiner der beiden Gruppen pathologische Veränderungen in der sonographischen Untersuchung beobachtet werden.



**Abbildung 11:** Sonographische Darstellung beider Meerschweinchenhoden in Transversalebene (Test. Par.: Hodenparenchym, Med: Mediastinum, Links: linker Hoden, Rechts: rechter Hoden) eines 14 Monate alten Meerschweinchenbock 5 Monate nach Implantatapplikation (Gruppe 3)



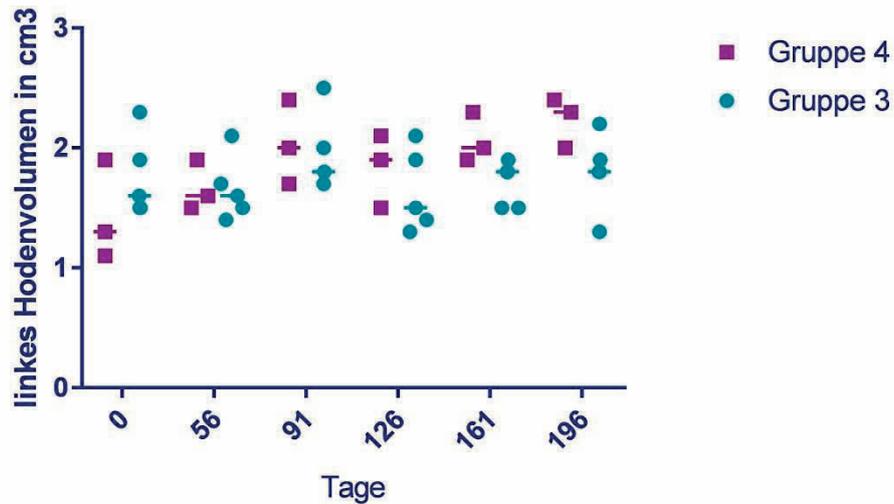
**Abbildung 12:** Sonographische Darstellung eines Meerschweinchenhodens in Longitudinaler Ebene (Corp. ad.: *Corpus adiposum epididymalis s. testis*, Md: Mediastinum, Cap. ep.: *Caput epididymidis*, Test. par.: Hodenparenchym, Caud. ep.: *Cauda epididymidis*) eines einjährigen Meerschweinchenbockes ohne Implantat

Das Hodenvolumen unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (p-Wert links = 0,48; p-Wert rechts = 0,73) (Tabelle 29, 30; Abbildung 13, 14). Jedoch nahm das mittlere Hodenvolumen in beiden Gruppen über den Untersuchungszeitraum signifikant zu (links:  $p = 0,0018$ ; rechts:  $p < 0,0001$ ). Die Veränderungen des Hodenvolumens beider Gruppen verliefen nicht parallel, so dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Hodenwachstum über die Zeit ergab (links:  $p < 0,05$ ; rechts:  $p < 0,05$ ).

**Tabelle 29:** Linkes Hodenvolumen in  $\text{cm}^3$  zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196). Dargestellt sind der Median und die Range

Hodenvolumen ( $\text{cm}^3$ )		Gruppe 3 (n = 5)	Gruppe 4 (n = 3)
Tag 0	Median	1,6	1,3
	Range	1,5 – 2,3	1,1 – 1,9
Tag 56	Median	1,6	1,6
	Range	1,4 -2,1	1,5 -1,9
Tag 91	Median	1,8	2,0
	Range	1,7 - 2,5	1,7 -2,4

<b>Tag 126</b>	<b>Median</b>	1,5	1,9
	<b>Range</b>	1,3 – 1,9	1,5 – 2,1
<b>Tag 161</b>	<b>Median</b>	1,8	2,0
	<b>Range</b>	1,5 – 1,9	1,9 – 2,3
<b>Tag 196</b>	<b>Median</b>	1,8	2,3
	<b>Range</b>	1,3 – 2,2	2,0 – 2,4

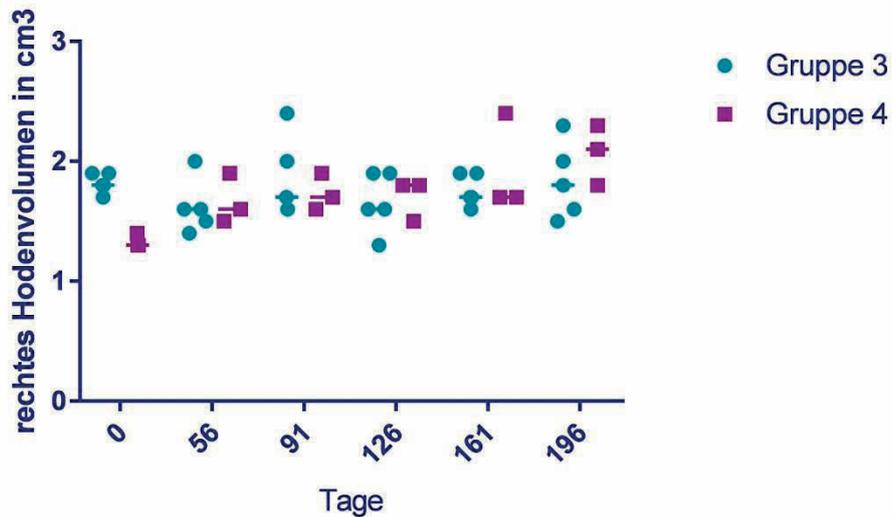


**Abbildung 13:** Linkes Hodenvolumen in cm<sup>3</sup> zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196). Dargestellt sind die einzelnen Werte der männlichen Meerschweinchen beider Gruppen mit dem Median („-“, markiert)

**Tabelle 30:** Rechtes Hodenvolumen in cm<sup>3</sup> zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196). Dargestellt sind der Median und die Range

<b>Hodenvolumen (cm<sup>3</sup>)</b>		<b>Gruppe 3 (n = 5)</b>	<b>Gruppe 4 (n = 3)</b>
<b>Tag 0</b>	<b>Median</b>	1,8	1,3
	<b>Range</b>	1,7 – 1,9	1,3 – 1,4
<b>Tag 56</b>	<b>Median</b>	1,6	1,6
	<b>Range</b>	1,4 – 2,0	1,5 – 1,9
<b>Tag 91</b>	<b>Median</b>	1,7	1,7
	<b>Range</b>	1,6 – 2,4	1,6 – 1,9
<b>Tag 126</b>	<b>Median</b>	1,6	1,8
	<b>Range</b>	1,3 – 1,9	1,5 – 1,8

<b>Tag 161</b>	<b>Median</b>	1,7	1,7
	<b>Range</b>	1,6 – 1,9	1,7 - 2,4
<b>Tag 196</b>	<b>Median</b>	1,8	2,1
	<b>Range</b>	1,5 – 2,3	1,8 – 2,3



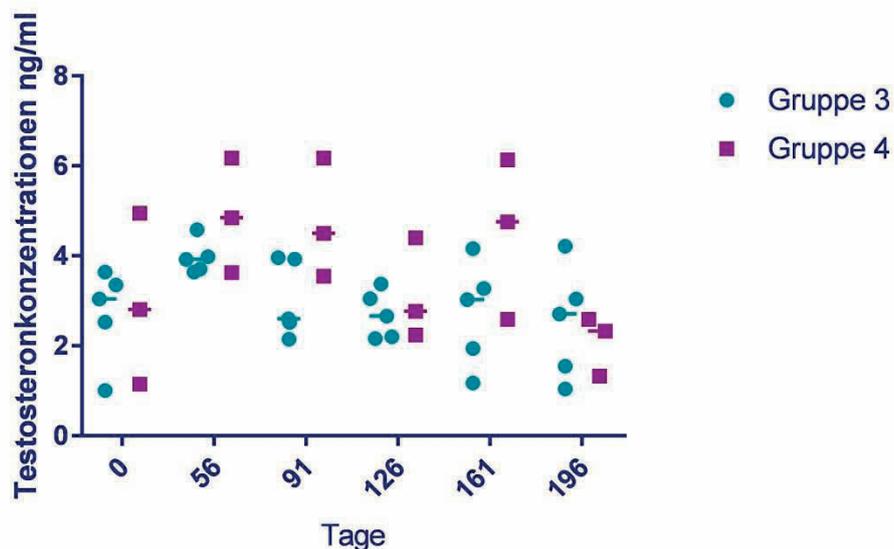
**Abbildung 14:** Rechtes Hodenvolumen in cm<sup>3</sup> zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196). Dargestellt sind die einzelnen Werte der männlichen Meerschweinchen beider Gruppen mit dem Median („-“, markiert)

#### 4.2.3 Testosteronkonzentrationen

Die mittlere Testosteronkonzentration beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant über den Untersuchungszeitraum ( $p = 0,25$ ) (Tabelle 31, Abbildung 15). Auch die Wechselwirkung beider Gruppen und dem Faktor Zeit unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 0,07$ ). Jedoch gab es signifikante Unterschiede der Testosteronkonzentrationen im Laufe der Zeit in beiden Gruppen ( $p = 0,0002$ ).

**Tabelle 31:** Testosteronkonzentrationen in ng/ml im Blut der Meerschweinchen an den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196). Dargestellt sind der Median und die Range

Testosteronkonzentration (ng/ml)		Gruppe 3 (n = 5)	Gruppe 4 (n = 3)
Tag 0	Median	3,0	2,8
	Range	1,0 – 3,6	1,2 – 4,9
Tag 56	Median	3,7	4,4
	Range	2,9 – 4,6	3,9 – 6,2
Tag 91	Median	2,6	4,5
	Range	2,2 – 4,0	3,6 - 6,2
Tag 126	Median	2,7	2,8
	Range	2,2 – 3,4	2,2 – 4,0
Tag 161	Median	3,0	4,8
	Range	1,2 – 4,2	2,6 – 6,1
Tag 196	Median	2,7	2,3
	Median	1,0 – 4,2	1,3 – 2,6



**Abbildung 15:** Testosteronkonzentrationen in ng/ml im Blut der Meerschweinchen beider Gruppen an den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196). Dargestellt sind die einzelnen Werte der männlichen Meerschweinchen beider Gruppen mit dem Median („-“, markiert)

#### 4.2.4 Verhaltensbeobachtung

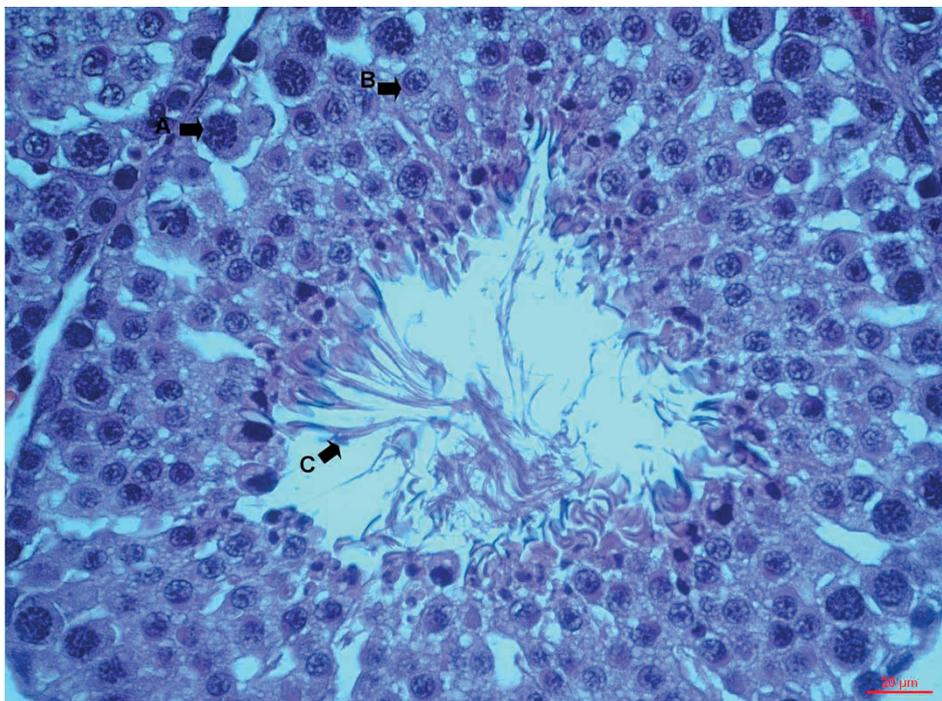
In den Verhaltensparameter konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Böcken mit und ohne Implantat festgestellt werden. Das Blitzen und das Anharnen der Weibchen als Zeichen hoher Erregbarkeit konnte nur sehr selten beobachtet werden. Daher wurden diese beiden Merkmale statistisch nicht ausgewertet.

#### 4.2.5 Fertilität

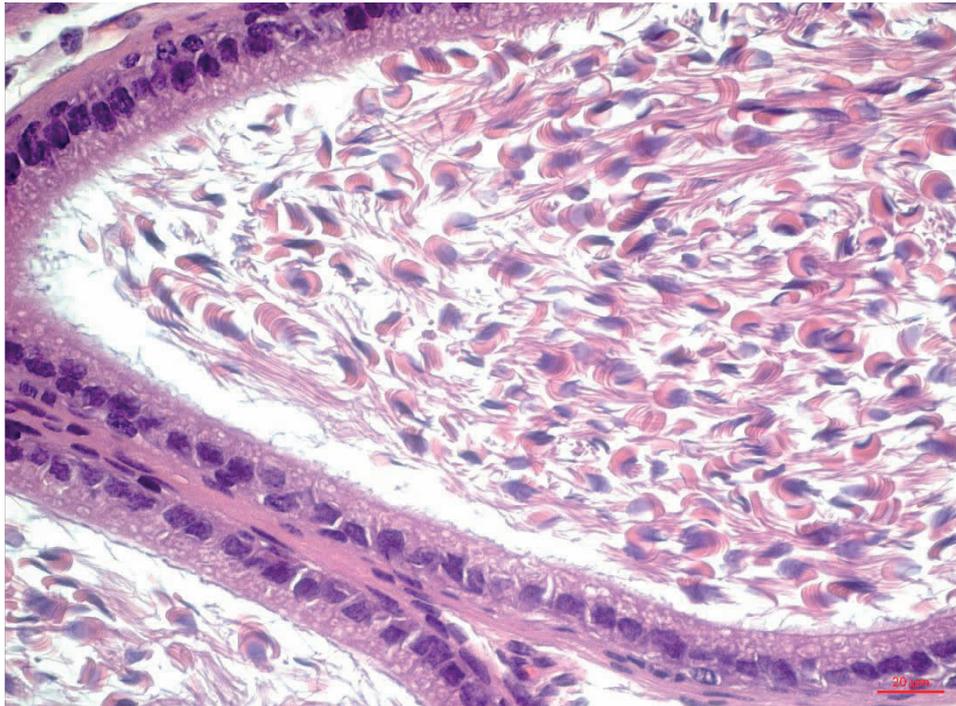
Nach dem Zusammenbringen der Böcke mit Implantat zu den Weibchen ohne Implantat ergaben sich nach 3 Wochen fünf sonographisch nachgewiesene Trächtigkeiten. Bei keinem der fünf Weibchen kam es zu einer Komplikation während der Trächtigkeit. Die Wurfgröße betrug 1 bis 3 Welpen.

#### 4.2.6 Hodenhistologie

In der histologischen Auswertung konnten in allen Hoden- und Nebenhodenpräparaten Spermatozoen nachgewiesen werden (Abbildungen 16, 17).



**Abbildung 16:** Histologischer Schnitt eines Meerschweinchenhodens aus der Gruppe 3. Dargestellt sind A: Spermatogonien, B: Spermatozyten, C: Spermien, alle in einem *Tubulus seminiferus*; HE -Färbung, 400fache Vergrößerung



**Abbildung 17:** Histologischer Schnitt eines Meerschweinchennebenhodens aus der Gruppe 4. Dargestellt sind Abschnitte des *Ductus epididymidis* und agglutinierte Spermien; HE-Färbung, 400fache Vergrößerung

### 4.3 Weibliche Tiere

#### 4.3.1 Körperliche Entwicklung

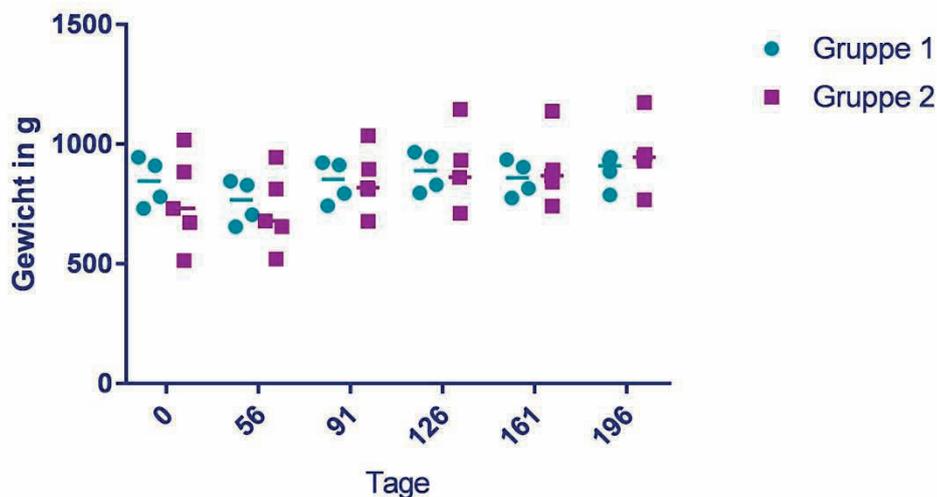
Alle Meerschweinchenweibchen zeigten während der gesamten Zeit ein ungestörtes Allgemeinbefinden.

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gewichtsentwicklung beider Gruppen (Tabelle 32, Abbildung 18).

**Tabelle 32:** Gewichtsentwicklung der Meerschweinchenweibchen der Gruppe 1 und 2 in Gramm Körpergewicht (g KW). Dargestellt sind jeweils der Median und die Range zu den verschiedenen Untersuchungstagen (0 – 196)

Gewicht (g)		Gruppe 1 (n = 4)	Gruppe 2 (n = 5)
Tag 0	Median	845,5	732
	Range	732 - 946	514 - 1018
Tag 56	Median	767	679

	<b>Range</b>	655 - 845	520 - 946
<b>Tag 91</b>	<b>Median</b>	858,5	818
	<b>Range</b>	743 - 972	678 - 1035
<b>Tag 126</b>	<b>Median</b>	889,5	862
	<b>Range</b>	797 - 967	712 - 1145
<b>Tag 161</b>	<b>Median</b>	859,5	868
	<b>Range</b>	775 - 935	742 - 1138
<b>Tag 196</b>	<b>Median</b>	909	946
	<b>Range</b>	788 - 945	768 - 1174



**Abbildung 18:** Gewichtsentwicklung der Meerschweinchenweibchen der Gruppe 1 und 2 in Gramm Körpergewicht (g KW). Dargestellt sind die einzelnen Körpergewichte beider Gruppen mit dem Median („-“, markiert) zu den verschiedenen Untersuchungstagen (0 – 196)

#### 4.3.2 Sonographische Untersuchung der Ovarien

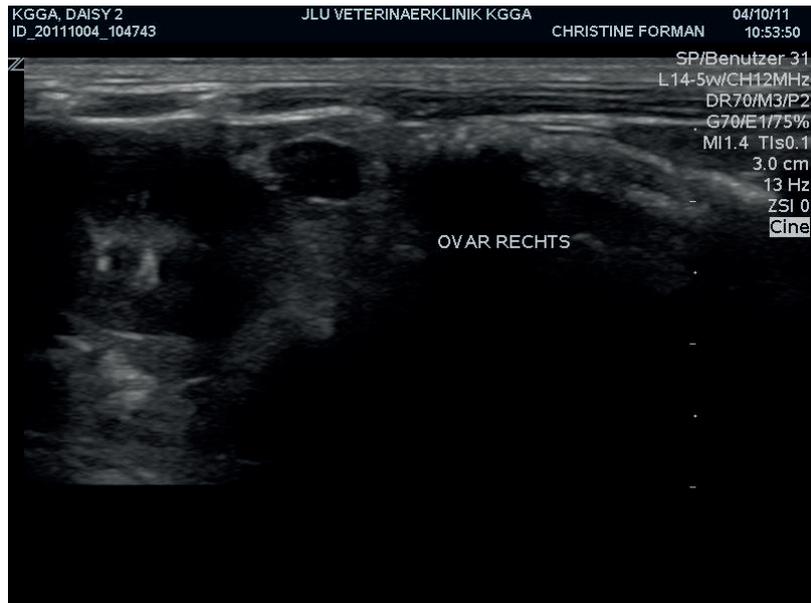
Die Ovarien wurden einer sonographischen Untersuchung unterzogen, wobei die Größe der Ovarien ermittelt (Tabelle 33) und auf Funktionsgebilde oder zystische Veränderungen geachtet wurde. Auf Grund der fehlenden ausmessbaren Tiefe der Ovarien konnte das Ovarvolumen nicht ausgerechnet und daher nicht statistisch ausgewertet werden. Es konnten weder Größenunterschiede noch Veränderungen an den Ovarien im Laufe der Beobachtung festgestellt werden.

**Tabelle 33:** Ovargrößen in cm sonographisch gemessen in longitudinaler Ebene der Weibchen während des gesamten Untersuchungszeitraums (Tag 0 – 196)

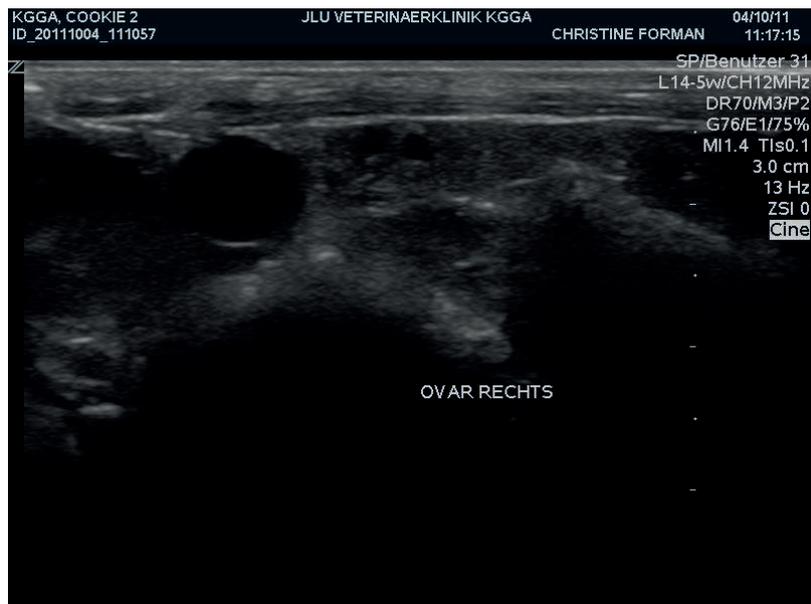
Tag	Gruppe	Meerschweinchen	Ovariengröße in cm	
			Links	Rechts
0	1	1	0,53 x 0,39	0,43 x 0,41
		2	0,58 x 0,44	0,51 x 0,43
		3	0,62 x 0,53	0,91 x 0,89
		4	0,47 x 0,50	0,52 x 0,39
	2	5	0,38 x 0,31	0,41 x 0,37
		6	0,57 x 0,44	0,78 x 0,54
		7	0,56 x 0,38	0,54 x 0,48
		8	0,52 x 0,46	0,43 x 0,37
		9	2,30 x 1,79	1,7 x 1,5
56	1	1	0,60 x 0,47	0,53 x 0,34
		2	0,49 x 0,36	0,52 x 0,52
		3	0,91 x 0,53	1,02 x 0,96
		4	0,53 x 0,46	0,64 x 0,43
	2	5	0,46 x 0,40	0,46 x 0,39
		6	0,52 x 0,60	0,86 x 0,57
		7	0,62 x 0,39	0,46 x 0,47
		8	0,55 x 0,42	0,57 x 0,45
		9	2,70 x 2,52	1,9 x 1,51
91	1	1	0,55 x 0,38	0,44 x 0,41
		2	0,54 x 0,39	0,51 x 0,42
		3	0,81 x 0,57	1,01 x 1,01
		4	0,62 x 0,48	0,62 x 0,44
	2	5	0,53 x 0,42	0,47 x 0,45
		6	0,86 x 0,54	1,11 x 0,55
		7	0,60 x 0,51	0,50 x 0,48
		8	0,73 x 0,38	0,8 x 0,48
		9	2,62 x 2,26	2,33 x 1,41
126	1	1	0,69 x 0,36	0,53 x 0,39
		2	0,47 x 0,43	0,61 x 0,42

		<b>3</b>	0,74 x 0,61	0,99 x 0,98
		<b>4</b>	0,56 x 0,59	0,69 x 0,58
	<b>2</b>	<b>5</b>	0,48 x 0,34	0,34 x 0,29
		<b>6</b>	0,77 x 0,54	1,03 x 0,55
		<b>7</b>	0,62 x 0,5	0,62 x 0,5
		<b>8</b>	0,46 x 0,50	0,48 x 0,43
		<b>9</b>	2,48 x 2,22	2,52 x 1,47
<b>161</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	0,53 x 0,36	0,53 x 0,34
		<b>2</b>	0,62 x 0,43	0,54 x 0,46
		<b>3</b>	0,76 x 0,47	1,54 x 0,79
		<b>4</b>	0,55 x 0,56	0,64 x 0,49
	<b>2</b>	<b>5</b>	0,35 x 0,35	0,44 x 0,41
		<b>6</b>	0,87 x 0,57	1,00 x 0,61
		<b>7</b>	0,63 x 0,37	0,54 x 0,46
		<b>8</b>	0,57 x 0,44	0,51 x 0,51
		<b>9</b>	2,14 x 2,54	2,31 x 1,55
<b>196</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	0,63 x 0,49	0,58 x 0,40
		<b>2</b>	0,59 x 0,53	0,57 x 0,45
		<b>3</b>	0,63 x 0,53	1,07 x 0,88
		<b>4</b>	0,63 x 0,55	0,67 x 0,44
	<b>2</b>	<b>5</b>	0,49 x 0,34	0,44 x 0,39
		<b>6</b>	0,88 x 0,60	1,16 x 0,64
		<b>7</b>	0,66 x 0,50	0,63 x 0,61
		<b>8</b>	0,57 x 0,52	0,71 x 0,49
		<b>9</b>	2,48 x 2,25	2,11 x 1,63

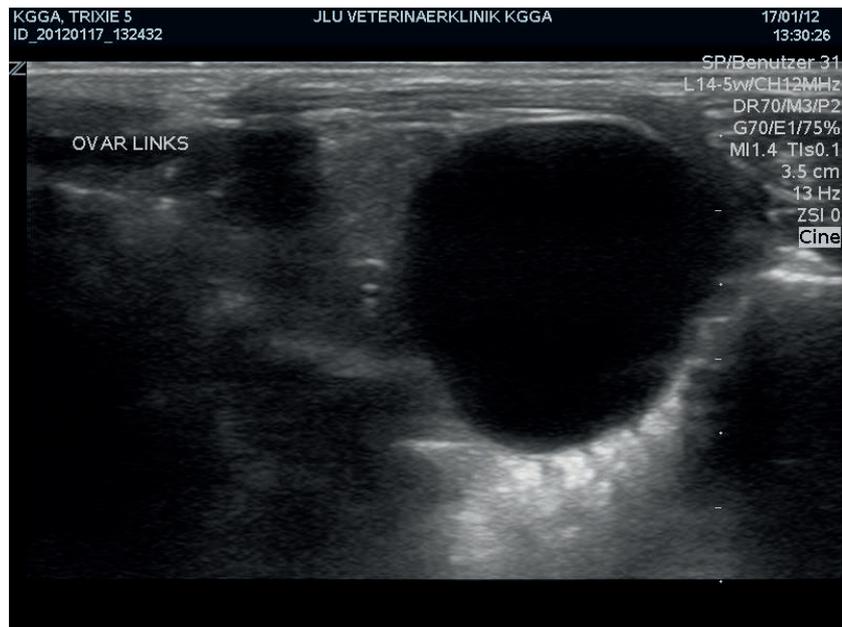
Das Ovar zeigte sich als homogene ovale oder runde echoarme Struktur und lag entweder unmittelbar kaudal an der Niere oder bis zu 1 cm weiter entfernt (Abbildung 19). Ein Weibchen aus der Gruppe 1 zeigte auf dem rechten Ovar Zysten. Ein Weibchen aus der Gruppe 2 wies auf beiden Eierstöcken Zysten auf (Abbildungen 20, 21). Diese Ovarialzysten stellten sich als scharf abgegrenzte rundliche oder ovale echofreie Strukturen dar.



**Abbildung 19:** Sonographische Untersuchung des Ovars eines Meerschweinchenweibchens 3 Monate nach der Implantation (Gruppe 1). Das Ovar befindet sich kaudodorsal der Niere



**Abbildung 20:** Gekammerte Ovarialzyste eines Meerschweinchenweibchens aus der Gruppe 1 mit Implantat, 3 Monate nach Implantation



**Abbildung 21:** Ovarialzyste eines Meerschweinchenweibchens aus der Gruppe 2 ohne Implantat, 6 Monate nach Studienbeginn

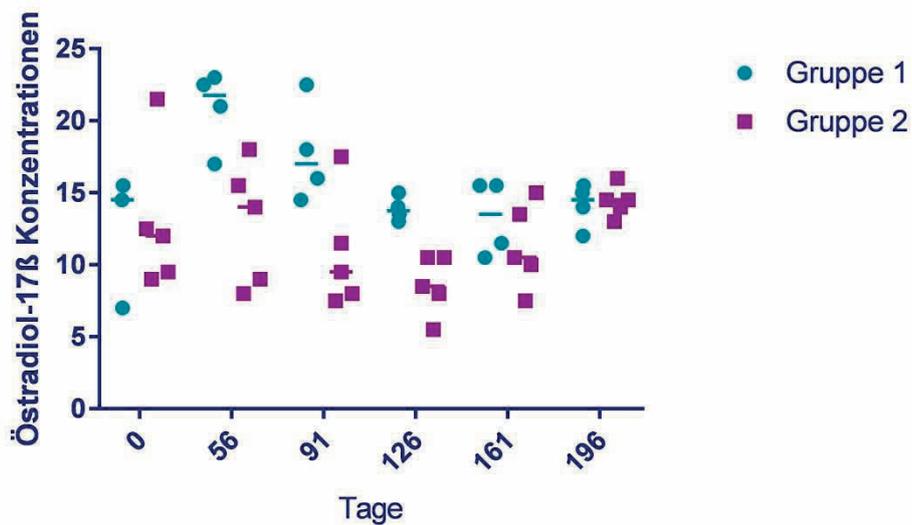
#### 4.3.3 Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteronkonzentrationen

Die mittleren Östrogenkonzentrationen unterschieden sich signifikant ( $p = 0,03$ ) über den Untersuchungszeitraum zwischen beiden Gruppen, wobei Tiere der Gruppe 1 insgesamt höhere Konzentrationen aufzeigten (Tabelle 34, Abbildung 22). Es gab ebenfalls signifikante Unterschiede der Östrogenkonzentrationen über die Zeit ( $p = 0,002$ ) sowie in der Wechselwirkung beider Gruppen und dem Faktor Zeit ( $p = 0,006$ ).

**Tabelle 34:** Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen in pg/ml der Meerschweinchenweibchen der Gruppe 1 und 2 über den Beobachtungsraum. Dargestellt sind der Median und die Range zu den verschiedenen Untersuchungstagen (0 – 196)

Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen (pg/ml)		Gruppe 1 (n = 4)	Gruppe 2 (n = 5)
Tag 0	Median	14,5	12,0
	Range	7,0 – 15,5	9 – 21,5
Tag 56	Median	21,8	14,0
	Range	17 - 23	8,0 – 18,0
Tag 91	Median	15,3	9,5
	Range	16 – 22,5	7,5 - 17,5
Tag 126	Median	13,8	8,5

	<b>Range</b>	13 - 15	5,5 – 10,5
<b>Tag 161</b>	<b>Median</b>	13,5	10,5
	<b>Range</b>	10,5 – 15,5	7,5 - 15
<b>Tag 196</b>	<b>Median</b>	14,5	14,5
	<b>Range</b>	12 – 15,5	13 - 16

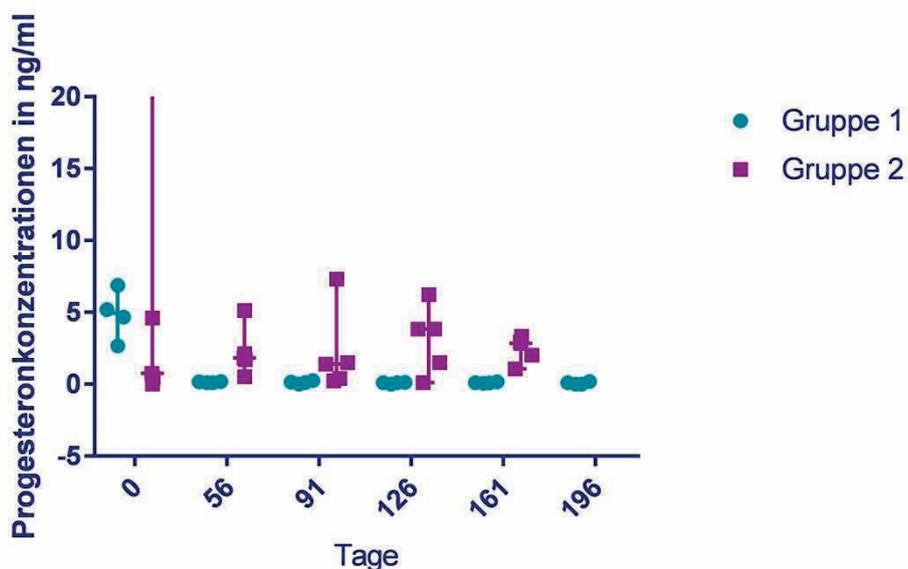


**Abbildung 22:** Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen in pg/ml der Meerschweinchenweibchen der Gruppe 1 und 2 zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196). Dargestellt sind die einzelnen Werte der weiblichen Meerschweinchen beider Gruppen mit dem Median („-“, markiert)

Die mittleren Progesteronkonzentrationen unterschieden sich hochsignifikant ( $p = 0,0004$ ) zwischen beiden Gruppen (Tabelle 35, Abbildung 23). Weiterhin bestanden hochsignifikante Unterschiede der Progesteronkonzentrationen zwischen beiden Gruppen im Laufe des Beobachtungsraumes ( $p < 0,0001$ ) sowie in der Wechselwirkung beider Gruppen und dem Faktor Zeit ( $p < 0,0001$ ). Die Progesteronkonzentrationen der Gruppe 1 sind nach Implantatapplikation gesunken und dann konstant geblieben. Die mittleren Progesteronkonzentrationen der Gruppe 2 waren zunächst konstant und sind dann angestiegen.

**Tabelle 35:** Mittlere Progesteronkonzentrationen in ng/ml der Meerschweinchenweibchen der Gruppe 1 und 2 über den gesamten Untersuchungszeitpunkt (Tag 0 -196). Dargestellt sind der Median und die Range

Progesteronkonzentrationen (ng/ml)		Gruppe 1 (n = 4)	Gruppe 2 (n = 5)
Tag 0	Median	5,0	0,8
	Range	2,7 – 6,9	< 0,1 – 162,6
Tag 56	Median	0,2	1,8
	Range	0,1 – 0,2	0,5 – 5,1
Tag 91	Median	0,2	1,4
	Range	< 0,1 – 0,3	0,2 - 7,3
Tag 126	Median	0,1	3,8
	Range	< 0,1 – 0,1	0,1- 6,2
Tag 161	Median	0,1	2,8
	Range	0,1 – 0,2	1,1 – 3,4
Tag 196	Median	< 0,1	306,4
	Range	< 0,1 – 0,2	90,0 – 789,1



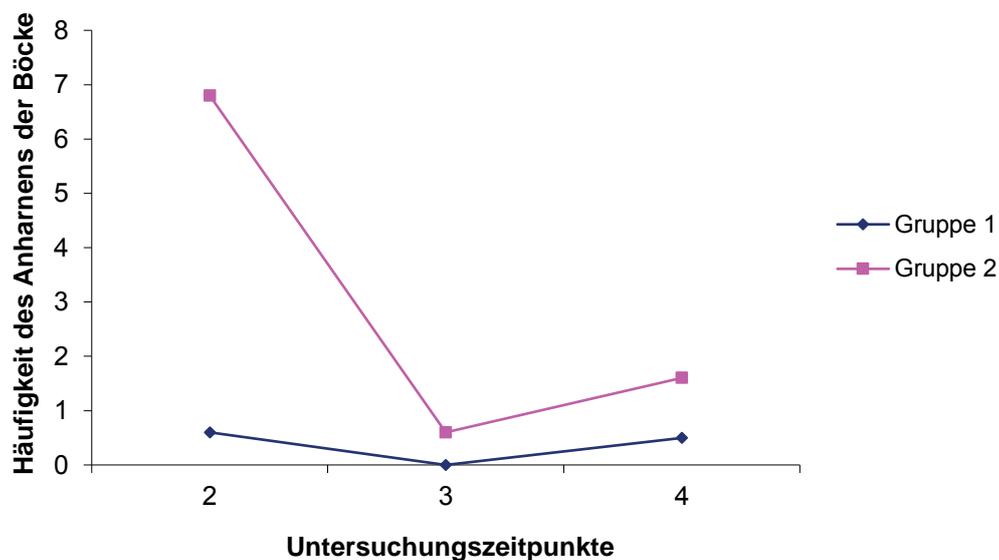
**Abbildung 23:** Progesteronkonzentrationen in ng/ml aller Meerschweinchenweibchen der Gruppe 1 und 2 über den gesamten Untersuchungszeitraum (Tag 0 – Tag 196). Dargestellt sind die einzelnen Werte der weiblichen Meerschweinchen beider Gruppen.

Da die Gruppe 2 am Tag 0 (1 Weibchen) und vor allem am Tag 196 sehr hohe und an den

anderen Untersuchungstagen normal niedrige Progesteronkonzentrationen aufweist, werden diese Progesteronkonzentrationen auf Grund der besseren Visualisierung in der Graphik nicht dargestellt.

#### 4.3.4 Verhaltensbeobachtung

Während der Verhaltensbeobachtung konnte bei den Weibchen nur das Anharnen der Böcke beobachtet werden. Hierbei konnte sowohl ein signifikanter Gruppeneffekt ( $p = 0,02$ ) als auch ein Zeiteffekt ( $p = 0,001$ ) beobachtet werden. Die Gruppe 1 verhielt sich insgesamt etwas ruhiger. Bei der ersten Begegnung mit den Böcken kam es vor allem in der Gruppe 2 zu einem vermehrten Anharnen der Böcke. Danach sank die Häufigkeit dieser Verhaltensweise jedoch in beiden Gruppen. So besteht keine statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen den Gruppen 1 und 2 und der Zeit (Untersuchungszeitpunkte 2 – 4), da sich die Verläufe der beiden Gruppen insgesamt parallel zueinander verhielten (Abbildung 24).



**Abbildung 24:** Verlauf der Häufigkeit der Verhaltensbeobachtung „Anharnen der Böcke“ beider Gruppen 1 und 2 im Beobachtungszeitraum.

#### 4.3.5 Trächtigkeitsrate

Die sonographische Trächtigkeitsuntersuchung (Tag 196, siehe Tabelle 19) ergab bei allen fünf Meerschweinchenweibchen ohne Implantat eine Trächtigkeit in der 3. bis 5. Woche (Abbildung 25).



**Abbildung 25:** Sonographischer Trächtignachweis (ca. 4. Trächtignwoche) eines Meerschweinchenweibchens ohne Implantat zwei Wochen nach dreiwöchigem Zusammensetzen mit einem Bock mit Implantat

Alle Weibchen mit Implantat entwickelten innerhalb von 3 Wochen im Zusammenleben mit den Böcken ohne Implantat, welche bereits im Vorfeld mindestens einmal erfolgreich gedeckt hatten, keine Trächtign. Daher erfolgte erneut ein dreiwöchiges Zusammensetzen der vier Implantatweibchen dieses Mal zusammen mit vier Implantatböcken, welche kurze Zeit vorher nachweislich die Weibchen ohne Implantat gedeckt hatten. Auch hierbei konnte keine Trächtign zwei Wochen nach erneutem Auseinandersetzen (Tag 231) in getrennt geschlechtlichen Gruppen mittels Ultraschall festgestellt werden.

So ergab die Trächtignrate einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,0079$ ) (Tabelle 36).

**Tabelle 36:** Trächtignrate der Gruppe 1 (4 Weibchen mit Implantat) und der Gruppe 2 (5 Weibchen ohne Implantat) ( $p = 0,0079$ )

Implantat	Tragend	
	Ja	Nein
Ja	0/4	4/4
Nein	5/5	0/5

## **5 Diskussion**

### **5.1 Diskussion der Fragestellung**

Die am häufigsten durchgeführte Operation am männlichen Meerschweinchen stellt die Kastration dar. Die Indikationen zur Kastration sind vor allem beim Bock die Fortpflanzungsunterdrückung, um diese sozialen Tiere in gemischt geschlechtlichen Gruppen artgerecht halten zu können. Zusätzliche Indikationen sind das Ausschalten des Revierverhaltens der Böcke (HAMEL, 2002; EWRIGMANN und GLÖCKNER, 2005) und die Prävention und Therapie von Erkrankungen der Geschlechtsorgane (EWRIGMANN und GLÖCKNER, 2005; SCHALL, 1984; ISENBÜGEL, 1985).

Vor allem stellt die Narkose ein hohes Risiko der chirurgischen Kastration dar. Das geringe Körpergewicht und im Gegensatz dazu die hohe Stoffwechselrate führen zu Problemen im Narkosemanagement. Die Tiere neigen während der Narkose zur Hypothermie, Atem- und Kreislaufdepression sowie zur Stoffwechsellage (HENKE und ERHARDT, 2012). Je nach Gesundheitszustand des Tieres liegt die perianästhetische Mortalität beim Meerschweinchen bei 3,8 % und somit höher als bei Hund (0,17 %), Katze (0,24 %), Kaninchen (1,39 %) oder Ratte (2,01 %) (BRODBELT et al., 2008). Ausserdem müssen die individuellen Reaktionen auf die Anästhetika berücksichtigt werden (ISENBÜGEL, 1985).

Auch andere Komplikationen wie Wundheilungsstörungen können nach einer chirurgischen Kastration auftreten.

Auf Grund dieser Risiken wäre eine nicht invasive Methode zur chirurgischen Kastration eine gute Alternative. Einige Untersuchungen zur medikamentösen Unterdrückung der Fortpflanzung beim Meerschweinchen wurden bereits durchgeführt, jedoch konnte sich bisher keine dieser Methoden in der Praxis bewähren. Auch das in dieser Studie verwendete GnRH-Depotpräparat wurde bereits an weiblichen Meerschweinchen mit Ovarialzysten eingesetzt, jedoch wurde dabei nur der Einfluss auf Ovarialzysten überprüft und nicht die Wirkung auf die Fortpflanzung (SCHÜTZENHOFER et al., 2011).

Ziel dieser Arbeit war es daher zu überprüfen, ob ein GnRH-Depotpräparat zur Fortpflanzungsunterdrückung beim Meerschweinchen geeignet ist.

## 5.2 Diskussion der Methode

Die Untersuchungen erfolgten an 9 weiblichen und 8 männlichen Meerschweinchen, welche zur Beginn der Studie vier bis zwölf Monaten alt waren, da die Meerschweinchen zum Zeitpunkt der Applikation des GnRH-Analogons geschlechtsreif sein mussten (PREISSECKER, 1958; COOPER und SCHILLER, 1975; KUNSTYR et al., 1977; ISENBÜGEL, 1985; WILK, 1988; LUMEIJ, 1993; FLECKNELL, 1997; HAMEL, 2002; WASEL, 2005; EWRINGMANN und GLÖCKNER, 2005; GÖBEL und EWRINGMANN, 2005; QUINTEN und MALKUSCH, 2007; BANKS et al., 2010). Laut RIGAUDIÈRE et al. (1976) tauchen die ersten Spermien im Alter von 50 Tagen in den Tubuli seminiferi auf. Ab einem Alter von 22 bzw. 24 Monaten beginnt bereits die Periode der Seneszenz. Es kommt zur Involution der Spermatogenese und zu einem stetigen Abfall der Testosteronkonzentrationen. Auf Grund von Geburtskomplikationen durch eine zu späte Bedeckung sollten die weiblichen Tiere unter einem Jahr sein oder mindestens eine Geburt aufweisen (LUMEIJ, 1993; BAUMGARTNER und ISENBÜGEL, 1995; HAMEL, 2002).

Um sicher zu gehen dass diese erwünschte gonadale Downregulation definitiv stattgefunden hat, wurden die Meerschweinchen erst acht Wochen nach Implantatapplikation untersucht. Diese Zeit wurde anhand der bekannten Daten von anderen Tierarten gewählt. Beim Rüden dauert es je nach verwendetem „Slow release“ GnRH-Agonisten (Deslorelin oder Azagly-Nafarelin) circa 7 – 27 Tage bis die erwünschte gonadale Downregulation eintritt (JUINAIDI et al., 2003; LUDWIG et al., 2009; RIESENBECK et al., 2002). Beim Kater kommt es ab Tag 20 nach Implantatapplikation zu einem signifikanten Testosteronkonzentrationsabfall. Die Testosteronkonzentrationen lagen in der 11. Woche nach Implantatapplikation unter Basalniveau (GOERICKE-PESCH et al., 2011). Katzen zeigen nach einem initialen Anstieg eine Woche nach Implantatapplikation sehr niedrige Östradiolkonzentrationen über einen Zeitraum von circa 18,5 Monaten (TOYDEMIR et al., 2011). Frettchen weisen ab Tag 21 nach Implantatapplikation sehr niedrige Testosteronkonzentrationen auf, welche 28 Tage nach Implantatapplikation signifikant niedriger sind als die der Kontrolltiere. Ab Tag 35 nach Implantatapplikation war das Hodenvolumen der Frettchen wesentlich kleiner als das der Kontrolltiere (SCHOEMAKER et al., 2008).

Das Allgemeinbefinden und die Futteraufnahme wurden täglich erfasst, da das Sistieren der Futteraufnahme ein guter Indikator für ein krankhaftes Geschehen darstellt. An den

Untersuchungszeitpunkten wurden alle Meerschweinchen klinisch und andrologisch bzw. gynäkologisch untersucht. Die Erhebung der rektalen Körpertemperatur diente zur Erkennung einer Entzündung. Daher wurde diese in den ersten sieben Tagen nach Implantatapplikation täglich gemessen. Die Kontrolle des Körpergewichtes diente als Überwachungsindikator einer eventuellen Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens sowie als Parameter eventueller körperlicher unterschiedlicher Entwicklung der einzelnen Gruppen. Ausserdem erfasste die allgemeine klinische Untersuchung die Adspektion der Maulhöhle und der Zähne, die Palpation der regionalen Lymphknoten und des Abdomens und die Auskultation von Herz und Lunge.

Es wurde eine sonographische Untersuchung der Ovarien und der Hoden durchgeführt. Für diese Untersuchung wurde ein Multifrequenz-Linearschallkopf (L 14-5w), mit den Frequenzen 12 - 13 MHz sowie zum Aufsuchen der Ovarien ein Multifrequenz-Konvexschallkopf (C 9-3) mit einer Frequenz von 21 MHz verwendet. Die angewendete Frequenz beim Linearschallkopf hat sich bereits in anderen Studien beim Meerschweinchen als vorteilhaft erwiesen (NIEBERGALL, 2003; BITZINGER 2008; RIECKEN, 2008).

Das Volumen der Hoden wurde mit den im Ultraschall ermittelten Werten (Hodenlänge, -breite und -tiefe) und mit Hilfe der empirischen Formel nach Lambert (GOULETSOU et al., 2008) errechnet. Diese Formel ist für den Meerschweinchenhoden bisher nicht evaluiert. Es war nicht Ziel der Studie das exakte Volumen der Hoden zu erfassen, sondern anhand der Berechnung Angaben zur Hodengröße zu erhalten. Die Fehler, welche mit dieser Formel zur Hodenvolumenberechnung verbunden sind, sind daher bei allen Tieren gleich. In weitergehenden Untersuchungen und einer größeren Fallzahl sollte eine exakte Formel zur Berechnung des Meerschweinchenhodenvolumens entwickelt werden.

### **5.3 Diskussion der Ergebnisse**

#### **5.3.1 Nebenwirkungen des Implantates**

Bei den weiblichen Tieren kam es zu lokalen, aber nicht schmerzhaften Schwellungen am Applikationsort, welche sich schnell zurückbildeten. Auch bei der Applikation des Implantates bei anderen Tierarten, wie Katzen (TOYDEMIR et al., 2012), Kater (GOERICKE-PESCH et al., 2011), Hündinnen (WALTER et al., 2011) und Eber (KAUFFOLD et al., 2010) kam es zu vereinzelt lokalen, schnell abschwelende Entzündungen. Insgesamt wurde nur eine kleine Gruppe mit Implantat behandelt, so dass keine signifikante Aussage zu den Nebenwirkungen gemacht werden kann. Jedoch kam

es zu keiner schweren Entzündungsreaktion.

Eines der Meerschweinchen hatte das Implantat innerhalb von drei Stunden verloren und es musste ein neues Implantat injiziert werden. Daher müsste es mit einer größeren Fallzahl ermittelt werden, ob das Verlieren des Implantates häufiger vorkommen kann und ob dieses Ereignis durch den Applikationsort beeinflusst wird.

### **5.3.2 Allgemeinbefinden und körperliche Entwicklung**

Das Allgemeinbefinden war bei allen Tiere zu jedem Zeitpunkt der Untersuchungen ungestört. Als Orientierung zur Einstufung des Allgemeinbefindens dienten vor allem zwei Parameter: die Gewichtskontrolle und die Erhebung der rektalen Temperatur. Die Ernährungsweise der Meerschweinchen ist herbi- und folivor (WASEL, 2005). Da sie ca. 100 kleine Mahlzeiten benötigen, kann eine regelmäßige Futteraufnahme, welche täglich kontrolliert worden ist bzw. die regelmäßige Gewichtskontrolle während den Untersuchungszeitpunkten, als guter Indikator zur Erhebung des Allgemeinbefindens dienen. Die rektale Innentemperatur lag zu jedem Untersuchungszeitpunkt im physiologischen Bereich zwischen 37,4° und 39,7° (HAMEL, 2002).

### **5.3.3 Männliche Tiere**

#### **5.3.3.1 Hodenparameter**

Die sonographische Untersuchung der Hoden und Nebenhoden wurde durchgeführt, um eventuelle Auswirkungen des Implantates auf diese Organe zu erfassen. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

Insgesamt ähneln die Ergebnisse der sonographischen Untersuchung der Hoden mit denjenigen von BITZINGER (2008).

Das Hodenparenchym vom Meerschweinchen stellte sich wie beim Hund (BARR, 1990; PUGH et al., 1990), Schafbock (GOULETSOU et al., 2003) und Bullen (PECHMAN und EILTS, 1986) als homogenes Gewebe mit mittlerer Echogenität im Vergleich zum Mediastinum testis und feinkörniger Textur dar. Das Mediastinum konnte als unterschiedlich starke echogene Linie in der Longitudinal- und Sagittalebene bzw. als echoreicher Punkt in der Mitte des Hodens in der Querebene identifiziert werden. In der Longitudinal-, bzw. Sagittalebene wurde das Mediastinum testis hauptsächlich mehr im kranialen Bereich des Hodens aufgefunden und selten als eine durchgehende Linie. Dies kann dadurch erklärt werden, dass das Mediastinum testis sich bei Nagern wie auch beim

Pferd vorwiegend in der Hodenperipherie befindet (GILLE und SALOMON, 2008).

Der Nebenhodenschwanz konnte wie beim Hund (BARR, 1990; PUGH et al., 1990), Schafbock (GOULETSOU et al., 2003) und Bullen (PECHMAN und EILTS, 1986) als hypoechogene Struktur kaudal des Hodens identifiziert werden. Der Nebenhodenkopf war schwieriger darzustellen, da dieser physiologischerweise kappenartig kranial dem Hoden aufliegt und von einem großen Fettkörper bedeckt wird (HAMEL, 2002; WASEL, 2005; SCHULZE, 2008). Der Fettkörper konnte jeweils kranial des Hodenparenchyms als hyperechogene Struktur dargestellt werden.

Da der Nebenhodenkörper medial des Hodens liegt (COOPER und SCHILLER, 1975) und die Meerschweinchenhoden sich nicht wie bei anderen Tieren (Hund, Eber, Bulle, Hengst, Ziegen- oder Schafbock) als pendelndes Organ im Hodensack, sondern zwischen Anus und Präputium in den Skrotaltaschen im Perineum befinden (SCHULZE, 2005), konnte der Nebenhodenkörper mittels Ultraschall nicht dargestellt werden. Dies ist auch der Grund, warum zur Bestimmung des Hodenvolumens mit Hilfe der Werte Länge, Breite und Tiefe keine Schublehre wie bei KESSLER (2010) und SCHÜTZENHOFER (2011) benutzt, sondern diese Werte mittels Ultraschall ermittelt wurden. Zudem gestaltet das Vorhandensein eines großen Fettkörpers (HAMEL, 2002; WASEL, 2005; SCHULZE, 2008) die Ermittlung dieser Messungen mit einer Schublehre (HAMEL, 2002; WASEL, 2005; SCHULZE, 2008) als schwierig. Zur Berechnung des Hodenvolumens wurde auf Grund einer fehlenden anerkannten Hodenvolumenberechnung für Meerschweinchen, die für Hunde anerkannte empirische Formel nach Lambert (GOULETSOU et al., 2008) benutzt. GOULETSOU et al. (2008) fanden heraus, dass durch diese Formel, wenn die Messungen mittels Ultraschall vorgenommen wurden, das Hodenvolumen exakter errechnet werden konnte als durch die ellipsoide Formel ( $\text{Volumen} = \text{Länge (l)} \times \text{Breite (w)} \times \text{Höhe (h)} \times 0,5236$ ).

In den Messungen zur Errechnung des Hodens wurde der Nebenhodenkopf, jedoch nicht der Nebenhodenschwanz mit einbezogen. Der Nebenhodenkopf war auf Grund seiner physiologisch-anatomischen Lage umgeben vom großen Fettkörper oft schlecht vom Hoden abgrenzbar und zum Erfassen des Nebenhodenschwanzes musste der Schallkopf kaudal leicht nach unten gekippt werden. In dieser Position war jedoch der Hoden selten in seiner ganzen Größe abbildbar. Daher wurde auf den Nebenhodenschwanz zur Erhebungen der Messungen verzichtet.

Zwischen beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied des Hodenvolumens festgestellt werden. Mit der Zeit nahm das Hodenvolumen jedoch in beiden Gruppen signifikant zu, was darauf zurückzuführen ist, dass einige Tiere sich noch in der

Wachstumsphase befanden. Laut RIGAUDIERE et al. (1976) steigt das Hodengewicht von Tag 16 bis zum Tag 90 an und nimmt dann langsam bis zum 6. Monat wieder ab. Es bleibt danach bis zum 28. Monat stabil um später wieder abzunehmen.

In den histologischen Untersuchungen konnten keine Veränderungen des Hoden- und Nebenhodengewebes in beiden Gruppen festgestellt werden. Als Referenz dienten die Ergebnisse zur Hodenhistologie beim Meerschweinchen von CLERMONT (1960). In einer Studie von MUIR et al. (1976) konnten in den histologischen Hoden- und Nebenhodenschnitte spätestens zwei Wochen nach Immunisation mit einem Spermaprotein oder einer Vasektomie jeweils Veränderungen im Hoden sowie im Nebenhoden erkannt werden. Es kam zur Dilatation der Tubuli seminiferi mit Verlust der Elemente der Spermatogenese. Der Inhalt der Hoden bestand vor allem aus amorphen Zellmaterial.

Zusammenfassend können die sonographischen und histologischen Befunde dahingehend interpretiert werden, dass es durch die Behandlung zu keiner Beeinflussung der Hodenfunktion gekommen ist.

### **5.3.3.2 Testosteronkonzentrationen**

Insgesamt konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Testosteronkonzentrationen der beiden männlichen Gruppen festgestellt werden. Jedoch ist die Aussage auf Grund der kleinen Gruppe vorsichtig zu interpretieren. Hierfür müssten neue Studien mit Testosteronkonzentrationen als Hauptparameter umfassend und einer größeren Fallzahl erfolgen. Trotz allem deuten die Befunde daraufhin, dass es durch das GnRH-Implantat nicht zur erwünschten Reaktion, das heißt eine Downregulation der endokrinen Hodenfunktion, gekommen ist. Nach einer chirurgischen Kastration kommt es bereits nach 10 Minuten zu einem rapiden Abfall der Testosteronkonzentration. Sechs Stunden später sind die Testosteronkonzentrationen mittels Gaschromatographie nicht mehr messbar (RESKO, 1970).

Jedoch konnten signifikante Unterschiede in beiden Gruppen im Laufe des gesamten Untersuchungszeitraumes festgestellt werden. Es kam zunächst zwischen dem ersten und dem zweiten Untersuchungszeitpunkt zu einem Anstieg der Testosteronkonzentrationen in beiden Gruppen. In Gruppe 4 blieben die Testosteronkonzentrationen danach relativ konstant, in der Gruppe 3 fielen sie zunächst und blieben später relativ stabil. Zwischen dem fünften und sechsten Untersuchungszeitpunkt kam es dann auch in der Gruppe 4 zu einem Abfall der Testosteronkonzentrationen. Da es sehr große interindividuelle

Unterschiede gab, sind diese Ergebnisse vermutlich auf den physiologischen, altersbedingten Verlauf der Testosteronkonzentrationen beim Meerschweinchenbock (RIGAUDIERE et al., 1976; ROBERT und DELOST, 1975) zurückzuführen.

Der Anstieg der Testosteronkonzentrationen kann in der Gruppe 3 auf ein Ansprechen auf das GnRH-Analogon, welches zunächst eine Stimulation hervorruft (CLAYTON, 1982; VICKERY et al., 1984; JÄGER, 2006; GOBELLO, 2007), hindeuten.

Insgesamt entsprachen die Testosteronkonzentrationen beider Gruppen denjenigen intakter Meerschweinchenböcke (RIGAUDIERE et al., 1976).

### **5.3.3.3 Verhaltensbeobachtung und Fertilität**

Insgesamt gab es keine signifikanten Unterschiede im Verhalten zwischen beiden Gruppen. Laut einer Studie von GRUNT und YOUNG (1953) kommt es erst einige Wochen nach Kastration zu einer Veränderung im Sexualverhalten. Ausserdem kann das Sexualverhalten der Meerschweinchenböcke von der Zeitspanne, in der sie von Weibchen getrennt gehalten werden, beeinflusst werden (GERALL, 1962). Werden die Böcke einen Tag nach der Geburt von den Weibchen getrennt, so kann es je nach Länge dieser Isolation (17 bis 80 Tage) zu anfänglichen Schwierigkeiten bei der Kopulation kommen.

Auch mehrere Wochen nach Implantatapplikation zeigten die Meerschweinchenböcke mit Implantat keine Verminderung ihres Sexualverhaltens. Nach dem letzten dreiwöchigen Zusammensetzen mit den Weibchen fiel die Trächtigkeitsuntersuchung aller Weibchen der Gruppe 2 positiv aus. Dieser Befund ist beweisend dafür, dass das slow release GnRH-Implantat bei den Böcken nicht zur Unterdrückung der Fortpflanzung geführt hat.

### **5.3.4 Weibliche Tiere**

#### **5.3.4.1 Sonographische Untersuchung der Ovarien**

Anders als in den Studien von NIEBERGALL (2003), BITZINGER (2008) und RIECKEN (2008) ließen sich die Ovarien zu jedem Zeitpunkt bei allen Meerschweinchenweibchen gut darstellen. Jedoch war es schwierig Funktionsgebilde zu differenzieren. Die mehr oder weniger ausgeprägte Schallauslöschung der Gasansammlungen im Intestinaltrakt beschwerte die Untersuchung in seltenen Fällen. Nach kurzer oder längerer Ruhezeit konnte das Ovar anschließend immer aufgefunden werden.

Das Ovar stellte sich jeweils als homogene ovale oder runde echoarme Struktur kaudal der Niere liegend dar. Diese Ergebnisse sind mit denen von NIEBERGALL (2003),

BITZINGER (2008) und RIECKEN (2008) vergleichbar. Auch bei anderen Heimtieren, wie Degu (GNEISER, 2006) und Frettchen (FRINGS, 2004), stellen sich die Ovarien vergleichbar dar. Bei jeweils einem Weibchen in der Gruppe 1 und 2 konnten Ovarialzysten festgestellt werden, welche bereits in der Kontrolluntersuchung vor Applikation des Implantates dargestellt werden konnten. Auf Grund der Größe und des typischen Erscheinungsbildes des anechogenen Inhaltes mit distaler Schallverstärkung sowie teilweise der im Inneren des Gebildes echoreichen Linien, konnten bei diesen beiden Meerschweinchenweibchen die Gebilde als Ovarialzysten angesprochen werden. Auch diese Ergebnisse entsprechen denjenigen von NIEBERGALL (2003), BITZINGER (2008) und RIECKEN (2008).

#### **5.3.4.2 Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteronkonzentrationen**

Die Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteronkonzentrationen unterschieden sich beide signifikant zwischen beiden Gruppen. Vor allem die Progesteronkonzentrationen unterschieden sich in allen Bereichen hochsignifikant zwischen beiden Gruppen und dem Faktor Zeit sowie in der Wechselwirkung beider Komponenten. Nach Applikation des Implantates fielen in der Gruppe 1 die Progesteronwerte, welche anschließend konstant basale Werte aufwiesen. Auch durch die kontinuierliche Gabe von GnRH-Agonisten bei weiblichen Schafen und Kühen kam es zum Abfall der Progesteronkonzentrationen (DOBSON, 1985; D'OCCHIO et al., 1996). Dies beweist zum Teil die Wirksamkeit des Deslorelin-Implantates. Die Progesteronwerte der Gruppe 2 hingegen fielen und stiegen im Wechsel und waren beim letzten Untersuchungszeitpunkt sehr hoch, welche mit der sonographisch festgestellten Trächtigkeit korreliert (CHALLIS et al., 1971). Dies weist auf eine endokrine Aktivität der Ovarien hin.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe, Gruppe 2, waren die Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen der Gruppe 1 deutlich höher. Dies kann eventuell wie beim weiblichen Rind durch eine initiale Stimulation von FSH und dessen vermehrte Sekretion erklärt werden (GONG et al., 1996). Dahingegen kommt es relativ schnell zu einem Abfall der LH-Konzentrationen. Die dominanten Follikel verbleiben einige Zeit bei einem Durchmesser von 7 - 9 mm, um dann wiederum bedingt durch den anschließenden Abfall von FSH und das nicht Vorhandensein von LH auf einen Durchmesser von < 4 mm, und damit nicht nachweisbare Follikel, zu atresieren. So konnten im weiteren Verlauf der Studie von GONG et al. (1996) keine sprungreifen Follikel entdeckt werden. In einer Studie von Mc NEILLY und FRASER (1987) kam es 15 Tage nach Beendigung der Behandlung mit

GnRH trotz Follikelbildung und Östradiolausschüttung nicht zur Ovulation und daher auch nicht zur Bildung eines Gelbkörpers. Durch die Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) oder fraktioniertem (low molecular weight = LMW) FSH- (Follikel-stimulierendes-Hormon) Rezeptor (FSHR) Agonisten kommt es beim weiblichen Meerschweinchen zur Entstehung von luteinisierten nicht-ruptierten Follikeln (LUF) (WESTFAHL, 1993; VAN DE LAGEMAAT et al., 2011). Da in der hier vorliegenden Studie die gemessenen Progesteronkonzentrationen jedoch unter Basalniveau liegen, können LUF's ausgeschlossen werden.

#### **5.3.4.3 Trächtigkeitsrate**

Obwohl die Meerschweinchenweibchen der Gruppe 1 wiederholt mit fertilen Böcken zusammengehalten wurden, konnte keine Trächtigkeit festgestellt werden. Dies ist ein sicherer Beweis dafür, dass das Implantat bei den Weibchen auch nach mehr als 6 Monaten Wirkung zeigte.

#### **5.4 Wirksamkeit des Deslorelin Implantates**

In dieser Studie konnte die Wirksamkeit des slow-release GnRH-Implantat Suprelorin® 4,7mg nur bei den weiblichen Meerschweinchen beobachtet werden. Die Weibchen wurden nicht trächtig und die Progesteronkonzentrationen lagen 8 Wochen nach Implantatapplikation bereits auf Basalniveau und stiegen nicht erneut an. Zur Unterdrückung der Fortpflanzung beim Meerschweinchenbock eignete sich das Deslorelin-Implantat nicht. Weder die Testosteronkonzentrationen, noch das Hodenvolumen, noch das Verhalten der Meerschweinchenböcke konnten durch das Implantat verändert werden. Die histologischen Untersuchungen der Hoden und Nebenhoden zeigten eine vollständige Spermatogenese, was zusätzlich dadurch bestätigt wurde, dass die Böcke mit Implantat die Weibchen ohne Implantat erfolgreich gedeckt haben.

Bei anderen weiblichen Tieren, wie bei der Katze (GOERICKE-PESCH, 2010; TOYDEMIR et al., 2012; GOERICKE-PESCH et al., 2013), beim weiblichen Frettchen (PROHÁČZIK et al., 2010; GOERICKE-PESCH und WEHREND, 2012), beim Mutterschaf (Mc NEILLY and FRASER, 1987; DOBSON, 1985), bei der Stute (MONTOVAN, 1990), beim Rind (GONG et al., 1996; D'OCCHIO et al., 1996), beim weiblichen Känguru (HERBERT et al., 2004) und bei der weiblichen Giraffe (PATTON et al., 2006) konnte die Fortpflanzung ebenso wie bei den weiblichen Meerschweinchen erfolgreich mit Hilfe eines GnRH-Analogons unterdrückt werden. Die Östradiolkonzentrationen bei den Katzen stiegen nach

Implantatapplikation initial an, fielen danach jedoch und blieben über einen Zeitraum von 18,5 Monaten sehr niedrig (TOYDEMIR et al., 2012). Wurde beim weiblichen Frettchen das GnRH-Implantat während des Östrus appliziert, so fielen die Östradiolkonzentrationen ab, wohingegen die Progesteronkonzentrationen initial anstiegen um danach abzufallen. Es kam also zunächst zu einer Ovulation. Der nachfolgende Östrus wurde erst 32 Monate später beobachtet (GOERICKE-PESCH und WEHREND, 2012). Mc NEILLY und FRASER (1987) und DOBSON (1985) stellten fest, dass die Behandlung von Mutterschafen mit einem GnRH-Analogen zu einer Suppression von FSH und LH führt und in Folge dessen zu einem Abfall der Progesteronkonzentrationen. Je nach Zyklusstand des Rindes kam es in den Untersuchungen von D'OCCHIO et al. (1996) zunächst zu einem leichten Anstieg der Progesteronwerte oder zu einem direkten Progesteronabfall. Wurden die Kühe am Tag 7 ihres Brunstzyklus mit Deslorelin behandelt, stiegen die LH-Konzentrationen initial an um 24 Stunden später abzufallen. Einige dieser Kühe zeigten während des Behandlungszeitraumes Brunstsymptome, welche auf ein Follikelwachstum und eine Östrogenproduktion hindeuten. Jedoch blieben die Progesteronkonzentrationen auf Basalniveau. Durch die fehlende LH-Ausschüttung kam es nicht zu einer Ovulation und somit auch nicht zur Gelbkörperbildung. Bei der Stute gibt es durch die Behandlung mit GnRH-Agonisten zwei verschiedene Ovarialreaktionen (MONTOVAN, 1990). In einigen Fällen kam es zu einem initialen LH-Anstieg und einem anschließenden Abfall am Tag 9 sowie einem Anstieg der Östradiolkonzentrationen am Tag 4 bis Tag 10 und einem folgenden Abfall. Danach fielen die Progesteronkonzentrationen ab. In anderen Fällen fielen die LH-Konzentrationen nach Behandlungsbeginn sofort ab und stiegen erst am zweiten Tag bis zum Tag 13 an, wobei es dann zu einer Ovulation am Tag 12 kam. Die Östradiolkonzentrationen waren hier anfangs hoch und fielen dann bis Tag 15 der Behandlung langsam ab. Anschließend kam es zur Unterdrückung der ovarialen Aktivität. Die Giraffen reagierten auf die Behandlung mit einem Deslorelin-Implantat und vorheriger Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat mit einem sofortigen Abfall der Östrogen- und Progesteronkonzentrationen (PATTON et al., 2006).

Bei den Meerschweinchen fielen die Progesteronkonzentrationen wie bei den anderen oben genannten weiblichen Tieren ab. Die Östrogenkonzentrationen stiegen initial wie auch bei der Katze (TOYDEMIR et al., 2012) an und fielen dann wieder. Jedoch waren sie danach höher als bei den Kontrolltieren. Eine Erklärung hierbei liegt eventuell darin, dass es bei den weiblichen Meerschweinchen genauso wie bei den Rindern (D'OCCHIO et al., 1996) zu einem weiteren Follikelwachstum kam, jedoch durch die fehlende LH-Ausschüttung die Ovulation ausblieb.

Bei männlichen Tieren verschiedener Arten, wie beim Hund (RIESENBECK et al., 2002; JUNAIKI et al., 2003; LUDWIG et al., 2009), beim Kater (GOERICKE-PESCH et al., 2010), beim männlichen Frettchen (SCHOEMAKER et al., 2008), bei Schafböcken (BREMNER et al., 1976; WILSON and LAPWOOD, 1978) und beim Eber (KAUFFOLD et al., 2010), konnte ein GnRH-Agonist erfolgreich zur Unterdrückung der Fortpflanzung eingesetzt werden. Jedoch beim Hengst (MONTOVAN et al., 1990), Bullen (D'OCCHIO und ASPDEN, 1996) sowie beim Rammler (SCHÜTZENHOFER, 2011) reichte das GnRH-Analogon für eine Unterdrückung der Fortpflanzung nicht aus.

MONTOVAN et al. (1990) zeigten in ihrer Studie, dass weder die LH- noch die Testosteronkonzentrationen bei den untersuchten Hengsten längerfristig reduziert worden sind. Nach Applikation des GnRH-Analogons kam es zwar zu einem initialen Anstieg der Testosteronkonzentrationen, welches die Wirkung des GnRH-Agonisten auf die Steroidausschüttung zeigen könnte, doch danach fielen die Plasmakonzentrationen von Testosteron nur auf die Werte vor Behandlungsbeginn ab. Außerdem führte dieser Anstieg der Testosteronwerte nicht zu dem üblichen LH-Anstieg. Die Autoren erklärten dies dadurch, dass die Wirkung des GnRH-Analogons sich eventuell direkt auf den Hoden bezieht. Die Hengste zeigten alle kein verändertes Sexualverhalten und die Spermatogenese war bei allen untersuchten Tieren vollständig. Die Autoren postulieren die Unwirksamkeit des GnRH-Analogons damit, dass die Dosierung für einen Hengst vermutlich unzureichend war.

In der Studie von D'OCCHIO und ASPDEN (1996) an Bullen führte Deslorelin als GnRH-Agonist nicht zum erwünschten Erfolg. Die Bullen zeigten alle zunächst einen Anstieg der LH-Konzentrationen, welche dann aber 24 Stunden später wieder abfielen. Auch die Testosteronkonzentrationen stiegen mit einer Zunahme des Hodenvolumens an. In der spermatologischen Untersuchung konnten jedoch keine Veränderungen festgestellt werden. Die Autoren vermuteten eine direkte Wirkung des Deslorelins auf die Hypophyse anstatt auf die Steroid-Feedback Interaktion.

Auch SCHÜTZENHOFER (2011) konnte nur die Unwirksamkeit des Deslorelin-Implantates beim Rammler feststellen. Es zeigten sich weder in den Testosteronkonzentrationen noch im Hodenvolumen, noch in der histologisch-morphologischen Untersuchung der Hoden und Nebenhoden Hinweise auf eine Downregulation. Die Autorin postulierte als mögliche Ursache einen Unterschied in der lokalen Entzündungsreaktion bei den Tierarten, so dass sich das Implantat möglicherweise abkapseln könnte.

Die Testosteronkonzentrationen der Gruppe 3 stiegen nach Implantatapplikation zunächst an. Dieser Anstieg könnte durch eine mögliche Ansprecherung auf den Deslorelin-Agonisten

erklärt werden. Jedoch stiegen die Testosteronkonzentrationen der Gruppe 4 auch am Anfang an. Insgesamt waren die Testosteronkonzentrationen über den gesamten Zeitraum in beiden Gruppen im physiologischen Bereich (RIGAUDIERE et al., 1976).

Eine Erklärung für das Nichtansprechen des Deslorelin-Implantates bei den Meerschweinchenböcken, jedoch bei den Meerschweinchenweibchen kann derzeit nicht gegeben werden. In weiteren Studien müssten dazu umfangreiche endokrinologische Untersuchungen erfolgen.

## **5.5 Schlussbetrachtung**

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Suprelorin®-Implantat für das weibliche Meerschweinchen geeignet ist, jedoch nicht für den Meerschweinchenbock.

In weiteren Studien sollte die Länge der Wirksamkeit beim Meerschweinchenweibchen untersucht werden. Zusätzlich wäre es sinnvoll bei den Weibchen sowie aber auch bei den Männchen die LH-Konzentrationen zusätzlich zu den Steroidkonzentrationen zu bestimmen, um die Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit besser erklären zu können.

Das Ansprechen auf ein GnRH-Analogon erscheint insgesamt sehr tierartsspezifisch zu sein. Auch bei Pferden und Rindern wurde festgestellt, dass der Agonist bei den weiblichen Tieren zum gewünschten Erfolg führte, bei den männlichen jedoch nicht.

BERTSCHINGER et al. (2001) vermuteten in ihrer Studie, dass die Dosierung eines GnRH-Analogons bei großen Tieren eher an der Körperoberfläche als am Körpergewicht gemessen werden müsste, da größere Tiere - im Gegensatz zu kleineren Tieren eine niedrige Stoffwechselrate aufweisen. Vielleicht wäre dies auch eine Erklärung für den Misserfolg des Suprelorin®-Implantates beim Meerschweinchenbock. Diese Hypothese erklärt andererseits aber nicht den Unterschied in der Wirkung beim weiblichen Tier.

Eine Abkapselung des Implantates durch eine lokale Entzündungsreaktion, welche SCHÜTZENHOFER (2011) als mögliche Ursache für das Versagen des Implantates beim männlichen Kaninchen vermutete, und dass es dadurch zu einer verminderten Freisetzung des Wirkstoffes kommen könnte, ist beim Meerschweinchen unwahrscheinlich, da keine auffällige Reaktion an der Implantatlokalisierung beim Meerschweinchenbock beobachtet werden konnte. Außerdem würde diese Hypothese nicht den Unterschied in der Wirkung bei den Geschlechtern erklären.

## 6 Zusammenfassung

Ziel dieser Therapiestudie war es eine medikamentöse Alternative zur irreversiblen chirurgischen Kastration zur Fortpflanzungsunterdrückung beim Meerschweinchen zu überprüfen.

Hierzu wurde das GnRH-Implantat, Suprelorin® der Firma „Virbac“ Animal Health (06516 Carros, Frankreich), verwendet.

Das GnRH-Implantat wurde an 4 weiblichen (Gruppe 1) und 5 männlichen Meerschweinchen (Gruppe 3) im Bereich des Nabels subkutan appliziert. Zwei weitere Gruppen (Gruppe 2: 5 Weibchen, und Gruppe 4: 3 Böcke) erhielten kein Implantat.

Folgende relevante Ergebnisse konnten erhoben werden:

- Die körperliche Entwicklung und das Allgemeinbefinden der Meerschweinchen wurden durch die Behandlung nicht negativ beeinflusst.
- Bei drei Meerschweinchenweibchen kam es an der Applikationsstelle zu geringgradigen lokalen Reaktionen, die bis zu 12 Tage nach Applikation ertastbar waren.
- In der sonographischen Untersuchung der Hoden und Nebenhoden zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Böcken mit und ohne Implantat.
- Weder das Hodenvolumen, das Verhalten noch die mittlere Testosteronkonzentration unterschied sich zwischen den Böcken mit und ohne Implantat.
- Im Nebenhodenschwanz und im Hoden konnten bei allen Böcken nach der Kastration histologisch Samenzellen nachgewiesen werden.
- Die weiblichen Tiere mit Implantat wiesen höhere Östrogen- ( $p = 0,03$ ) und niedrigere Progesteronkonzentrationen ( $p = 0,004$ ) als die Tiere ohne Implantat auf.
- Bei den Verhaltensbeobachtungen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden weiblichen Gruppen beobachtet werden. Hierbei verhielten sich die Weibchen mit Implantat insgesamt ruhiger.
- Bei allen fünf Meerschweinchenweibchen ohne Implantat kam es beim dreiwöchigen Zusammensetzen mit den Böcken mit Implantat zu einer Trächtigkeit.
- Bei den Weibchen mit Implantat konnte nach der Zusammenführung mit fertilen Böcken keine Trächtigkeit nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, dass eine reversible Fortpflanzungsunterdrückung mittels eines GnRH-Agonisten beim weiblichen Meerschweinchen durchgeführt werden konnte. Das GnRH-Analogon eignet sich beim männlichen Tier nicht zur Unterbindung der Reproduktion.

## 7 Summary

The goal of this therapeutical study was to test a drug-related alternative to irreversible surgical castration to suppress reproduction.

In order to do so, the GnRH-Implant, Suprelorin® of the company „Virbac“Animal Health (06516 Carros, France), was used.

In the current study, the GnRH-Implant was applied subcutaneously in the navel area to 4 female (group 1) and 5 male (group 3) guinea pigs. Two other groups (group 2, composed of 5 females, and group 4, composed of 3 males) were used as control groups.

The following significant results were found:

- Physical development and general wellbeing of the guinea pigs were not negatively impaired by the treatment.
- Three of the female guinea pigs showed a weak local reaction at the application area, which could be felt for up to 12 days.
- No differences were found between males with the implant and without, during the sonographical examination of the testes and epididymis.
- Furthermore, no significant differences were found between males with the implant and without, concerning testes volume, behaviour or average testosterone concentration.
- Sperm cells were detected in all males at the tail of the epididymis and in the histology of the testes.
- Female animals with implant showed higher concentration of oestrogens ( $p = 0.03$ ) and lower concentration of progesterone ( $p = 0.004$ ) as female animals with no implant.
- Significant differences were found in the two female groups during the behavioural studies. Females with the implant were generally calmer.
- All five female guinea pigs without implant were pregnant within three weeks of being put together with males having an implant.
- Females with the implant did not get pregnant after being put together with fertile males.

## 8 Anhang

### 8.1 Material und Methode

#### 8.1.1 Anamnesebogen

**Tabelle 37:** Anamnesebogen im Rahmen der monatlichen Allgemein- und andrologischen Untersuchungen

Datum	
Name	
Allgemeinuntersuchung (Allgemeinbefinden, Ernährungs-, Pflegezustand, Haut und Haarkleid, Vorhandensein von Augen- oder Nasenausfluss, Adspektion der Maulhöhle und Zähne, Palpation des Abdomens und der Lymphknoten, Herz- und Lungenauskultation, Auffälligkeiten)	
Temperatur	
Gewicht	
Andrologische Untersuchung (Adspektion und Palpation von Hoden und Penis)	Konsistenz Hoden: Hodengröße: Penis Besonderheiten? Sonstiges:
Hodengröße (Ultraschall)	
Hormonwerte	

**Tabelle 38:** Anamnesebogen im Rahmen der monatlichen Allgemein- und gynäkologischen Untersuchungen

Datum	
Name/Alter	
Allgemeinuntersuchung (Allgemeinbefinden, Ernährungs-, Pflegezustand, Haut und Haarkleid, Vorhandensein von Augen- oder Nasenausfluss, Adspektion der Maulhöhle und Zähne, Palpation des Abdomens und der Lymphknoten, Herz- und Lungenauskultation, Auffälligkeiten)	
Temperatur	
Gewicht	
Gynäkologische Untersuchung (geschwollene Vulva, seröser Ausfluss, Vorhandensein einer epithelialen Membran, Zitzen)	
Ovariengröße (Ultraschall)	
Hormonwerte	

### 8.1.2 Verhaltensbeobachtungen

**Tabelle 39:** Protokoll des 3-stündigen Zusammenführens von 2 x 1 Implantatweibchen mit je einem nicht Implantatbock und einmal 2 Implantatweibchen und ein nicht Implantatbock

Datum		
Name (Weibchen)		
Aufspringen lassen		
Aufspringen		
Böcke laufen mit gurrenden Geräuschen (Balzen) hinter den Weibchen her		
Anharnen der Böcke		
Anharnen der Weibchen		
Brunstzeichen (Lordose, Nervösität, Unruhe, Wühlen im Einstreu, geschwollene Genitale, seröser Ausfluss, zirpen)	Vor:	Nach:
Kopulationspfropf nach dem Zusammensetzen vorhanden		

Erklärung zum „Anharnen“: die Weibchen urinieren auf die Böcke, wenn Böcke zu aufdringlich sind, als Abwehrreaktion

Erklärung von Zirpen: wie Vogelgezwitscher, in der Brunst, aufgeregt

Quelle: HAMEL, 2002

**Tabelle 40:** Protokoll des 3-stündigen Zusammenführens von 5 Implantatböcken mit je einem der nicht Implantatweibchen

Datum	
Name (Bock)	
Aufspringen	
Aufspringen lassen	
Böcke laufen mit gurrenden Geräuschen (Balzen) hinter den Weibchen her	
Anharnen der Weibchen	
Anharnen der Böcke	
Blitzen	
Kopulationspfropf(Weibchen) nach dem Zusammensetzen vorhanden	
Brunstsymptome beim Weibchen vorhanden?	Vor: Nach:

Erklärung zum Anharnen: gesteigerte Erregung der Böcke, zusammen mit vermehrtem Balzen und Aufspringen

Erklärung zum Blitzen: Böcke drücken die Hoden vor und lassen in kurzer Folge die rosaroten Perinealdrüsentaschen als kleine Höcker aufblitzen. Oft in Gegenwart von erwachsenen Weibchen und in Verbindung mit Balzen.

Quelle: HAMEL, 2002; WASER, 2005

## 9 Literaturverzeichnis

ASDELL S.A., 1964

Chapter: Order Rodentia Family Caviidae

In: Patterns of Mammalian Reproduction

Cornell University Press, New York, 2<sup>nd</sup> Edition, pp. 660 - 663

BANKS R.E., SHARP J.M., DOSS S.D., VANDERFORD D.A., 2010

Chapter 10: Guinea Pigs

In: Exotic small mammal care and husbandry

Eds. Banks R.E., Sharp J.M., Doss S.D., Vanderford D.A.

Wiley-Blackwell Verlag pp. 115 - 119

BARR F., 1990

Chapter 4: Imaging of the Reproductive Tract

In Diagnostic Ultrasound in the Dog and Cat

Blackwell Scientific Publications pp. 78 - 95

BAUMGARTNER R. und ISENBÜGEL E., 1995

Kapitel 10: Fruchtbarkeitskontrolle bei Heimtiere

In: Fruchtbarkeitskontrolle bei Groß- und Kleintiere

Eds. Busch W., Zerobin K., 1. Auflage

Enke Verlag, Stuttgart S. 385 - 414

BERTSCHINGER H.J., ASA C.S., CALLE P.P., LONG J.A., BAUMAN K., DeMATTEO K., JÖCHLE W., TRIGG T.E., HUMAN A., 2001

Control of reproduction and sex related behaviour in exotic wild carnivores with the GnRH analogue deslorelin: preliminary observations

Journal of Reproduction and Fertility Supplement 57: pp. 275 - 283

BITZINGER N.H., 2008

Abdominale Sonographie beim Meerschweinchen (*Cavia apereaf. Porcellus*, L.1758)

Inaugural-Dissertation LMU München

BLAND K.P. and DONOVAN B.T., 1970

Oestrogen and progesterone and the function of the corpora lutea in the guinea-pig  
Journal of Endocrinology 47: pp. 225 – 230

BLATCHLEY F.R., DONOVAN B.T. und TER HAAR M.B., 1976

Plasma Progesterone and Gonadotrophin Levels During the Estrous Cycle of  
the Guinea Pig

Biology of Reproduction 15, pp. 29 - 38

BREMNER W. J., FINDLAY J.K., CUMMING I.A., HUDSON B., KRETZER D.M.,  
1976

Pituitary-Testicular responses in rams to prolonged infusions of luteinizing hormone-  
releasing hormone (LHRH)

Biology of Reproduction 14: pp. 141 - 146

BRODBELT D.C., BLISITT K.J., HAMMOND R.A., NEATH P.J., YOUNG L.E.,  
PFEIFER D.U., WOOD J.L.N., 2008

The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities  
(CEPSAF)

Veterinary Anaesthesia and Analgesia 35: pp. 365 – 373

BUTCHER R.L., BARLEY D.A., INSKEEP E.K., 1969

Local Relationship between the ovary and the uterus of rats and guinea pigs

Endocrinology 84: pp. 476 - 481

CHALLIS J.R.G, HEAP R.B., ILLINGWORTH V., 1971

Concentrations of Oestrogen and Progesterone in the Plasma of Non-pregnant,  
Pregnant and Lactating Guinea-Pigs

Journal of Endocrinology 51: pp. 333 - 345

CLAYTON R.N., 1982

Gonadotropin-releasing hormone modulation of its own pituitary receptors: evidence  
for biphasic regulation

Endocrinology 111: pp. 152 - 161

CLERMONT Y., 1960

Cycle of the seminiferous epithelium of the Guinea Pig

Fertility and Sterility 11: pp. 563 - 573

CLERMONT Y., 1972

Kinetics of Spermatogenesis in Mammals: Seminiferous Epithelium Cycle and Spermatogonial Renewal

Physiological Reviews 52: pp. 198 - 236

COOPER G. und SCHILLER A.L., 1975

Chapter 10: The urogenital system

In: Anatomy of the Guinea Pig

Harvard University Press Cambridge, Massachusetts, pp. 326 - 331

DEANSLEY R., 1966

Pro-oestrus in the guinea pig: hormonal stimulation of the vaginal epithelium

Journal of Reproduction and Fertility 12: pp. 205 - 212

DEANSLEY R., 1967

The effects of progesterone, Testosterone and ergocornine on non-pregnant and pregnant guinea-pigs

Journal of Reproduction and Fertility 16: pp. 271 - 281

DESSOUKY A., 1971

Myometrial changes in postpartum uterine involution

American Journal of Obstetrics and Gynecology 110: pp. 318 - 329

DIXON W.J. (chief editor), 1993

BMDP Statistical Software Manual, Volume 1 and 2

University of California Press, Berkeley, Los Angeles, London

DOBSON H., 1985

Effects of chronic treatment with a GnRH agonist on oestrous behaviour and on the secretion of LH and progesterone in the ewe

Theriogenology 24: pp. 1 - 11

D'OCCHIO M.J. und ASPDEN W.J., 1996

Characteristics of luteinizing hormone (LH) and testosterone secretion, pituitary responses to LH-releasing hormone (LHRH), and reproductive function in young bulls receiving the LHRH agonist deslorelin: effect of castration on LH responses to LHRH

Biology Reproduction 54: pp. 45 - 52

D'OCCHIO M.J., ASPDEN W.J. und WHYTE T.R., 1996

Controlled, reversible suppression of estrous cycles in beef heifers and cows using agonists of gonadotropin-releasing hormone

Journal Animal Science 74: pp. 218 - 225

D'OCCHIO M.J., FORDYCE G., WHYTE T.R., JUBB T.F., FITZPATRICK L.A., COOPE N.J., ASPDEN W.J., BOLAM M.J., TRIGG T.E., 2002

Use of GnRH agonist implants for long-term suppression of fertility in extensively managed heifers and cows

Animal Reproduction Science 74: pp. 151 - 162

DONOVAN B.T. und LOCKHART A.N., 1972

Gonadal Hormones and the control of ovulation in the Guinea-pig

Journal Endocrinology 55: pp. 599 - 607

ENGLE E.T., 1926 b

The copulation plug and the accessory genital glands of mammals

Journal Mammalian 7: pp. 119 - 126

ETRIBI A., IBRAHIM A., AL-HAGAR S., AWAD H., METAWI B., 1976

Effect of Ambilhar (niridazole) on spermatogenesis in guinea-pigs

Journal Reproduction Fertility 48: pp. 439 - 440

EWRINGMANN A. und GLÖCKNER B., 2005

Kapitel 2.7: Umfangsvermehrung im Anogenitalbereich

Kapitel 2.8 Vaginaausfluss

In: Leitsymptome bei Meerschweinchen, Chinchilla und Degu

Enke Verlag, Stuttgart, S. 111 – 125, S. 126 - 141

FELT R.H.M., MULDER E.J.H., LÜCHINGER A.B., VAN KAN C.M., TAVERNE  
M.A.M., DE VRIES J.I.P., 2011

Spontaneous cyclic embryonic movements in humans and guinea pigs

Development Neurobiology 72 (8): pp. 1133 - 1139

FLECKNELL P.A., 1997

Kapitel 6: Meerschweinchen

In: Kompendium der Heimtiere

Eds. Beynon P.H., Cooper J.E.

Schlütersche Verlag, Hannover, S. 56 - 68

FORD D.H., WEBSTER R.C., YOUNG W.C., 1951

Rupture of the vaginal closure membrane during pregnancy in the guinea pig

Anatomical Record 109: pp. 707 - 714

FRINGS B., 2004

Abdominale Sonographie beim Frettchen (*Mustela putorius p. furo* L.1758)

Inaugural-Dissertation München

GARRIS D.R. und FOREMAN D., 1984

Follicular Growth and Atresia during the Last Half of the Luteal Phase of the Guinea  
Pig Estrous Cycle: Relation to Serum Progesterone and Estradiol Levels and Utero-  
Ovarian Blood Flow

Endocrinology 115: pp. 73 - 77

GARRIS D.R. und MITCHELL J.A., 1979

Intrauterine Oxygen Tension during the Estrous Cycle in the Guinea Pig: Its Relation  
to Uterine Blood Volume and Plasma Estrogen and Progesterone Levels

Biology of Reproduction 21: pp. 149 - 159

GERALL A.A., 1962

An exploratory study of the effect of social isolation variables on the sexual behaviour of male guinea pigs

Animal Behaviour 11: pp. 274 - 282

GILLE U. und SALOMON F.-V., 2008

Kapitel 5.4 Männliche Geschlechtsorgane, *Organa genitalia masculina*

In: Anatomie für Tiermedizin

Eds. Salomon F.-V., Geyer H., Gille U.

Enke Verlag, Stuttgart, S. 403 - 416

GNEISER B., 2006

Abdominale Sonographie beim Degu (*Octodon degus*, Molina 1782)

Inaugural-Dissertation München

GOBELLO C., 2007

New GnRH analogs in canine reproduction

Animal Reproduction Science 100: pp. 1 - 13

GÖBEL T. und EWRINGMANN A., 2005

Kapitel 3: Meerschweinchen

In: Heimtierkrankheiten

Eds. Göbel T., Ewringmann A.

Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart, S. 69 - 71

GOERICKE-PESCH S. und WEHREND A., 2009

GnRH-Agonisten in der Reproduktionsmedizin beim Kleintier – eine Übersicht

Tierärztliche Praxis 6: S. 410 - 418

GOERICKE-PESCH S., 2010

Reproduction control in cats: New developments in non-surgical methods

Journal of Feline Medicine and Surgery 12: pp. 539 - 546

GOERICKE-PESCH S., GEORGIEV P., ANTONOV A., ALBOUY M., WEHREND A., 2011

Clinical efficacy of a GnRH-agonist implant containing 4,7 mg deslorelin, Suprelorin®, regarding suppression of reproductive function in tomcats

Theriogenology 75: pp. 803 - 810

GOERICKE-PESCH S. und WEHREND A., 2012

The use of a slow release GnRH-agonist implant in female ferrets in season for oestrus suppression

Schweizer Archiv für Tierheilkunde 154: pp. 487 - 491

GOERICKE-PESCH S., LUDWIG C., HOFFMANN B., 2012

Development of semen quality following reversible downregulation of testicular function in male dogs with a GnRH agonist implant

Reproduction in Domestic Animals 47: pp. 625 - 628

GOERICKE-PESCH S., GEORGIEV P., ATANASOV A., WEHREND A., 2013

Treatment with Suprelorin in a pregnant cat

Journal of Feline Medicine and Surgery 15: pp. 357 - 360

GOERICKE-PESCH S., GEORGIEV P., ATANASOV A., ALBOUY M., NAVARRO C., WEHREND A., 2013

Treatment of queens in estrus and after estrus with a GnRH-agonist implant containing 4,7mg deslorelin; hormonal response, duration of efficacy, and reversibility

Theriogenology 79: pp. 640 - 646

GONG J.G., CAMPBELL B.K., BRAMLEY T.A., GUTIERREZ C.G., PETERS A.R., WEBB R., 1996

Suppression in the secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone, and ovarian follicle development in heifers continuously infused with a gonadotropin-releasing hormone agonist

Biology Reproduction 55: pp. 68 - 74

GOULETSOU P.G., AMIRIDIS G.S., CRIPPS P.J., LAINAS T., DELIGIANNIS K., SARATSIS P., FTHENAKIS G.C., 2003

Ultrasonographic appearance of clinically healthy testicles and epididymides of rams  
Theriogenology 59: pp. 1959 - 1972

GOULETSOU P.G., GALATOS A.D., LEONTIDES L.S., 2008

Comparison between ultrasonographic and calliper measurements of testicular volume in the dog

Animal Reproduction Science 108 (1-2): pp. 1 - 12

GREGOIRE A., ALLARD A., HUAMAN E., LEON S., SILVA R.M., BUFF S., BERARD M., JOLY T., 2012

Control of the estrous cycle in guinea-pig (*Cavia porcellus*)

Theriogenology 78 (4): pp. 842 – 847

GRUBER C., 1906

Bau und Entwicklung der äusseren Genitalien bei *Cavia cobaya*

Morphologisches Jahrbuch 36: S. 3 - 26

GRUNT J.A. und YOUNG W.C., 1953

Consistency of sexual behaviour patterns in individual male guinea pigs following castration and androgen therapy

Journal of Comparative and Physiological Psychology 46: pp. 138 - 144

HAMEL I., 2002

Kapitel Verhalten

Kapitel Fortpflanzung

Kapitel Anatomische und physiologische Besonderheiten

Kapitel Operationen

In: Das Meerschweinchen als Patient

Enke Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, S. 26 – 28; S. 29 – 36; S. 37 – 53; S. 163 - 194

HARKNESS J.E. und WAGNER J.E., 1989

Chapter 2: Biology and husbandry

In: The biology and medicine of rabbits and rodents  
Lea & Febiger, Philadelphia, 3<sup>rd</sup> ed., pp. 45 - 57

HATT J.-M. und ISENBÜGEL E., 2001  
Kapitel 12: Andrologie bei männlichen Zoosäugetern und Heimtieren  
In.: Veterinärmedizinische Andrologie  
Eds.: Busch W., Holzmann A., 2. Auflage  
Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 453 - 455

HEIDE C., HENKE J., EISSNER B., ERHARDT W., 2003  
Clinical evaluation of isoflurane and sevoflurane with and without atropine pre-  
medication in guinea pigs (*Cavia porcellus*)  
Veterinary Anaesthesia and Analgesia 30: pp. 51 - 52

HENKE J., 2010  
Analgesie und Anästhesie beim Kleinsäugeter  
Praktischer Tierarzt 91/4: S. 294 - 304

HENKE J., ROBERTS U., OTTO K., LENDL C., MATIS U., BRILL T., ERHARDT W.,  
1996  
Klinische Untersuchungen zur i.m. Kombinationsanästhesie mit  
Fentanyl/Climazolam/Xylazin und postoperative i.v. Antagonisierung mit  
Naloxon/Sarmazenil/Yohimbin beim Meerschweinchen  
Tierärztliche Praxis 24: S. 85 – 87

HENKE J. und ERHARDT W., 2004 und 2012  
Kapitel 14.4: Nager  
In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier mit Exoten, Labortieren,  
Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen  
Eds. Erhardt W., Henke J., Haberstroh J., Baumgartner C., Tacke S., 1. und 2.  
Auflage  
Schattauer Verlag, S. 703 – 721

HERBERT C.A., TRIGG T.E., COOPER D.W., 2004

Effect of deslorelin implants on follicular development, parturition and post-partum oestrus in the tammar wallaby (*Macropus eugenii*)

Society of Reproduction and Fertility: pp. 265 - 273

HOFFMANN B. und LANDECK A., 1999

Testicular endocrine function, seasonality and semen quality of the stallion

Animal Reproduction Science 57: pp. 89 - 98

HOSSAIN M.I., LEE C.S., CLARKE I.J. und O'SHEA J.D., 1979

Ovarian and luteal blood flow, and peripheral plasma progesterone levels, in cyclic guinea pigs

Journal of Reproduction and Fertility 57, pp. 167-174

HUTZ R.J., BEJVAN S.M., DURNING M. und DIERSCHKE D.J., 1990

Changes in Follicular Populations, in Serum Estrogen and Progesterone, and in Ovarian Steroid Secretion in Vitro during the Guinea Pig Estrous Cycle

Biology of Reproduction 42: pp. 266 - 272

ISENBÜGEL E., 1985

Kapitel 2: Meerschweinchen

In: Heimtierkrankheiten

Eds: Isenbügel E., Frank W.

Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart, S. 20 - 44

JAFFÉ R. und GAVALLER B., 1958

Kapitel Urogenitalsystem: Männliche Genitalorgane

In: Pathologie der Laboratoriumstiere

Eds. Cohrs P., Jaffé R., Meessen H.

Springer Verlag, Berlin, Band 1, S. 381 - 392

JÄGER A., 2006

Downregulation von LH bei der Hündin durch Anwendung eines GnRH-Agonisten in Form eines Implantates

Inauguraldissertation, Fachbereich Veterinärmedizin, JLU Giessen Verlag

JOHNSON L., 1991

Chapter 5: Spermatogenesis

In: Reproduction in Domestic Animals

Eds. Cole H.H., Cupps P.T.

Academic Press, New York, London, 4<sup>th</sup> edition, pp. 174 – 220

JUNAJDI A., WILLIAMSON P.E., CUMMINS J.M., MARTIN G.B., BLACKBERRY M.A., TRIGG T.E., 2003

Use of a new drug delivery formulation of the gonadotrophin-releasing hormone analogue Deslorelin for reversible long-term contraception in male dogs

Reproduction, Fertility and Development 15: pp. 317 - 322

KALLOO H. und BHAVNANI B.R., 1977

Biosynthesis of Estrogens in pregnant and non-pregnant Guinea pigs

Endocrinology 102 (3): pp. 966 - 972

VAN KAN C.M, DE VRIES J.I.P., LÜCHINGER A.B., MULDER E.J.H., TAVERNE M.A.M., 2009

Ontogeny of fetal movements in the guinea pigs

Physiology and Behaviour 98: pp. 338 - 344

KAUFFOLD J., ROHRMANN H., BOEHM J., WEHREND A., 2010

Effects of long-term treatment with the GnRH agonist deslorelin (Suprelorin®) on sexual function in boars

Theriogenology 74: pp. 733 - 740

KELLY G. und PAPANICOLAOU G., 1927

The mechanism of periodical opening and closing of the vaginal orifice in the guinea pig

American Journal of Anatomy 40: pp. 387 - 411

KESSLER M.R.H. , 2010

Sonographische Untersuchung des Epididymidis beim Eber

Inaugural-Dissertation Giessen

KLEIN R., SCHAMS D., FAILING K., HOFFMANN B., 2003

Investigations on the re- establishment of the positive feedback of oestradiol during anoestrus in the bitch.

Reproduction in Domestic Animals 38: pp. 13 - 20

KRAMER S., 1998

Perioperatives Narkosemanagement bei Kleinsäufern

Tierärztliche Praxis 2: S. 129 - 138

KUNSTYR I., HEIMANN W., GÄRTNER K., 1977

Meerschweinchen als Liebhabertiere und Patienten

Tierärztliche Praxis 5: S. 99-113

KUNTZE A., 1996

Zur Anästhesie bei Heimtieren (Kleinsäuger, Psittaciden und Reptilien)

Tierärztliche Praxis 6: S. 600 - 603

LIN Y., MAHAN K., LATHROP W.F., MYLES D.G., PRIMAKOFF P., 1994

A Hyaluronidase Activity of the Sperm Plasma Membrane Protein PH-20 enables Sperm to penetrate the Cumulus Cell Layer surrounding Egg

Journal of Cell Biology, Vol.125: pp. 1157 - 1163

LUDWIG C., DESMOULINS P.O., DRIANCOURT M.A., GOERICKE-PESCH S., HOFFMANN B., 2009

Reversible downregulation of endocrine and germinative testicular function (hormonal castration) in the dog with the GnRH-Agonist Azagly-Nafarelin as removable implant "Gonazon"; a preclinical trial

Theriogenology 71: pp. 1037 - 1045

LUMEIJ J. T., 1993

Kapitel 27: Kleine Heimtiere

In: Anamnese und körperliche Untersuchung kleiner Haus- und Heimtiere

Eds. Rijnberk A., de Vries H.W.

Gustav Fischer Verlag Jena, Stuttgart, S. 375 - 378

MATTEI A., 1966

Anatomie de l'appareil génital femelle du Cobaye

Doctoral thésis, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Paris

McNEILLY A. S. und FRASER H.M., 1987

Effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist-induced suppression of LH and FSH on follicle growth and corpus luteum function in the ewe

Journal of Endocrinology 115: pp. 273 - 282

MEHROTRA P.K., SHUKLA R., DWIVEDI A., SRIVASTAVA R.P., BHAT N., SETH M., BHADURI A.P. und KAMBOJ V.P., 1991

Pregnancy interceptive efficacy and biological profile of 3-Amino-6, 7-Dimethoxy-1H-Pyrazolo [3,4-b] Quinoline (coumpound 85/83) in rodents

Contraception 53: pp. 507 - 519

MEINECKE B., 2005

Kapitel 21.1.: Reproduktion bei weiblichen Haussäugetieren

In: Physiologie der Haustiere

Eds von Engelhardt W., Breves G., 2. Auflage

Enke Verlag, Stuttgart, S. 495 - 517

MONTOVAN S.M., DAELS P.P., RIVIER J., HUGHES J.P., STABENFELDT G.H., LASLEY B.L., 1990

The effecte of a potent GnRH Agonist on gonadal and sexual activity in the horse

Theriogenology 33: pp. 1305 - 1320

MORGENEGG G., 1995

Frühkastration – eine Chance zur Geburtskontrolle beim Meerschweinchen

Tierärztliche Praxis 23: S. 313 - 315

MUIR V.Y., TURK J.L. und HANLEY H.G., 1976

Comparison of allergic aspermatogenesis with that induced by vasectomy

Clinical and Experimental Immunology, 24: pp. 72 - 80

MYLES D.G., HYATT H. und PRIMAKOFF P., 1987

Binding of both acrosome-intact and acrosome reacted guinea pig sperm to the zona pellucida during *in vitro* fertilization

Development Biology 129: pp. 559 - 567

NIEBERGALL A., 2003

Sonographische Befunderhebung am männlichen und weiblichen Harntrakt und am weiblichen Geschlechtsapparat von Zwergkaninchen und Meerschweinchen

Inaugural-Dissertation Tierärztliche Hochschule Hannover

PATTON M.L., BASHAW M.J., del CASTILLO S.M., JÖCHLE W., LAMBERSKI N., RIECHES R., BERCOVITCH F.B., 2006

Long-term suppression of fertility in female giraffe using the GnRH agonist deslorelin as a long-acting implant

Theriogenology 66: pp. 431 - 438

91) PECHMAN R.D. and EILTS B.E., 1987

B-mode ultrasonography of the bull testicle

Theriogenology 27: pp. 431 - 441

PINEDA M.H., 2003

Chapter 9: Female Reproductive System

In: McDonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction

Eds. Pineda M.H., Dooley M.P.

Iowa State Press, pp. 283 - 340

PREISSECKER E., 1958

Kapitel Urogenitalsystem: Weibliche Genitalorgane

In: Pathologie der Laboratoriumstiere

Eds. Cohrs P., Jaffé R., Meessen H.  
Springer Verlag, Berlin, Band 1, S. 392 - 445

PRIMAKOFF P., HYATT H., MYLES D.G., 1985  
A role for the Migrating Sperm Surface Antigen PH-20 in Guinea Pig Sperm Binding  
to the Egg Zona Pellucida  
Journal of cell Biology Vol. 101: pp. 2239 - 2244

PRIMAKOFF P., LATHROP W., WOLLMAN L., COWAN A., MYLES D., 1988  
Fully effective contraception in male and female guinea pigs immunized with the  
sperm protein PH-20  
Nature Vol. 335: pp. 543 - 546

PRIMAKOFF P., WOOLMAN L., TUNG K.S.K., MYLES D., 1997  
Reversible Contraceptive Effect of PH-20 Immunization In male Guinea Pigs  
Biology of Reproduction 56: pp. 1142 – 1146

PROHÁCZIK A., KULCSÁR M., TRIGG T., DRIANCOURT M.A., HUSZENICZA G.,  
2010  
Comparison of four treatments to suppress ovarian activity in ferrets (*Mustela  
putorius furo*)  
Veterinary Record 166: pp. 74 – 78

PUGH CR, KONDE LJ, PARK RD, 1990  
Testicular ultrasound in the normal dog  
Veterinary Radiology. 31: pp. 195-199

QUESENBERRY K.E., DONNELLY T.M., HILLYER E.V., 2004  
Chapter 22: Biology, Husbandry and Clinical Techniques of Guinea Pigs and  
Chinchillas  
In: Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery  
Eds. Quesenberry K.E. and Carpenter J.W., 2<sup>nd</sup> Edition  
Saunders, St.Louis, Missouri, pp. 232 - 244

QUINTEN D. und MALKUSCH F., 2007  
Kapitel: Das gesunde Meerschweinchen  
In: Meerschweinchenkrankheiten  
Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart, S. 6 - 10

RESKO J.A., 1970  
Androgens in systemic plasma of male guinea pigs during development and after castration in adulthood  
Endocrinology 86: pp. 1444 - 1447

RIECKEN A., 2008  
Untersuchungen zu Ovarialzysten beim Meerschweinchen  
Inaugural-Dissertation Hannover

RIESENBECK A., KLEIN R., HOFFMANN B., 2002  
Downregulation, eine neue, reversible Möglichkeit zur Ausschaltung der Hodenfunktion beim Rüden  
Praktischer Tierarzt 83: S. 512 - 520

RIGAUDIÈRE N., PELARDY G., ROBERT A., DELOST P., 1976  
Changes in the concentrations of testosterone and androstenedione in the plasma and testis of the guinea-pig from birth to death  
Journal of Reproduction and Fertility 48: pp. 291 - 300

ROBERT A. und DELOST P., 1975  
Evolution des teneurs plasmatiques et testiculaires en testosterone et en androsténedione au cours de la puberté chez le cobaye  
Les comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences Paris D 281: pp. 555 - 558

RÖCKEN F.E., NOTHELFER H.-B., HOFFMANN B. , 1995  
Testosteronkonzentrationen im peripheren Plasma sowie morphologische Hodenbefunde von Rüden mit einer Perinealhernie.  
Kleintierpraxis 40: S. 261 – 267

RODRIGUEZ H.A., ORTEGA H.H., RAMOS J.G., MUÑOS-DE-TORRP, LUQUE E.H.,  
2003

Guinea-pig interpubic joint (symphysis pubica) relaxation at parturition: Underlying cellular processes that resemble an inflammatory response  
Reproductive Biology and Endocrinology 1: pp. 113 - 122

ROMAGNOLI S., STELLATA C., MILANI C., GELLI D., FALOMO M., MOLLO A.,  
2009

Clinical use of deslorelin for the control of reproduction in the bitch  
Reproduction in Domestic Animals 44: pp. 36 - 39

RUBION S., DESMOULINS P.O., RIVIERE-GODET E., KINZIGER M., SALAVERT F.,  
RUTTEN F., FLOCHLAY-SIGOGNAULT A., DRIANCOURT M.A., 2006

Treatment with a subcutaneous GnRH agonist containing controlled release device reversibly prevents puberty in bitches  
Theriogenology 66: pp. 1651 - 1654

RUTH E.B., 1934

The os priapi: a study in bone development  
Anatomical Record 60: pp. 231 - 249

SASAKI Y. und HANSON G.C., 1974

Correlation Between the Activities of Enzymes Involved in Glucose Oxidation in Corpus Luteum and the Concentration of Sex Steroids in Systemic Plasma During the Reproductive Cycle of the Guinea Pig  
Endocrinology 95: pp. 1213 - 1218

SCHALL H., 1984

Chirurgische Behandlungsmöglichkeiten bei Kaninchen, Meerschweinchen und Hamster  
Der Praktische Tierarzt 6: S. 502 - 506

SCHOEMAKER N.J., VAN DEIJK R., MUIJLAERT B., KIK M.J.L., KUIJTEN A.M., DE JONG F.H., TRIGG T.E., KRUITWAGEN C.L.J.J., MOL J.A., 2008

Use of gonadotropin releasing hormone against implant as an alternative of surgical castration in male ferrets (*Mustela putorius furo*)

Theriogenology 70: pp. 161 – 167

SCHÜTZENHOFER G., 2011

Einsatz von Deslorelin beim männlichen Kaninchen sowie Versuche zur Quetschung des Samenstranges zur Ausschaltung der

Inaugural-Dissertation der Justus-Liebig-Universität

SCHÜTZENHOFER G., GOERICKE-PESCH S., WEHREND A., 2011

Effects of deslorelin implants on ovarian cysts in guinea pigs

Schweizer Archiv Tierheilkunde 153: pp. 416 - 417

SCHULZE, 2008

Kapitel 12.2: Anatomische Besonderheiten beim Meerschweinchen (*Cavia cutleri* f. *porcellus*)

In: Anatomie für Tiermedizin

Eds. Salomon F-V., Geyer H., Gille U.

Enke Verlag, Stuttgart, S. 719 - 726

SEKULIC S.R., LUKAC D., DRAPSIN M., CAPO I., LALOSEVIC D., NOVAKOVMIKIC A., 2009

Ultrasonographic observations of the maturation of basic movements in guinea pig fetuses

Central European Journal of Biology 4 (1): pp. 58 - 61

SINGH M.M., FÄHNRICH M., HASAN S.H., ELGER W., 1995

Reversibility of Antigestagenic Action of Antiprogestin Onapristone by Exogenous Progestagens during early Pregnancy in Guinea Pig

Contraception 52: pp. 187 - 193

SINOWATZ F., 2000

Kapitel 14: Männliche Geschlechtsorgane

In: Histologie (Kurzlehrbuch der Zytologie und mikroskopischen Anatomie)

Eds. Hees H., Sinowatz F., 3. Auflage

Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S. 325 - 343

STOCKARD C.R. und PAPANICOLAOU G.N., 1917

The existence of a typical estrous cycle in the guinea pig with a study of its histology and physiological changes

American Journal of Anatomy 22: pp. 225 - 265

STOCKARD C.R. und PAPANICOLAOU G.N., 1919

The vaginal closure membrane, copulation and the vaginal plug in the guinea pig, with further considerations of the oestrous rhythm

Biological Bulletin Volume 37 No. 4: pp. 222 - 245

TOYDEMIR T.S.F., KILICARSLAN M.R., OLGAC V., 2012

Effects of the GnRH analogue deslorelin implants on reproduction in female domestic cats

Theriogenology 77: pp. 662 - 674

TRILLMILCH F., 2000

Effects of low temperature and photoperiod on reproduction in the female wild guinea pig (*Cavia aperea*)

Journal of Mammology 81: pp. 586 - 594

TUNG K.S.K., PRIMAKOFF P., WOLLMAN-AMER L., MYLES D.G., 1997

Mechanism of Infertility in Male Guinea Pigs Immunized with Sperm PH-20

Biology of Reproduction 56: pp. 1133 - 1141

VAN DE LAGEMAAT R., VAN KOPPEN C.J., KRAJNC-FRANKEN M.A.M., FOLMER B.J.B, VAN DIEPEN H.A., MULDER S.M., TIMMERS C.M., 2011

Contraception by induction of luteinized unruptured follicles with short-acting low molecular weight FSH reseptor agonist in female animal models

Reproduction 142: pp. 893 - 905

VICKERY B.H., McRAE G.I., BRIONES W., WORDEN A., SEIDENBERG R.,  
SCHANBACHER B.D., FALVO R., 1984

Effects of an LHRH Agonist Analog upon Sexual Function in Male Dogs  
Journal Andrology 5: pp. 28 - 42

WALKER G., 1910a

A special function discovered in a glandular structure hitherto supposed to form a part  
of the prostate gland in rats and guinea pigs

Johns Hopkins Hospital Bulletin 21: pp. 182 - 185

128) WALKER G., 1910b

The nature of the secretion of the vesiculae seminales and of an adjacent glandular  
structure in the rat and guinea pig, with special reference to the occurrence of histone  
in the former

Johns Hopkins Hospital Bulletin 21: pp. 185 - 192

WALTER B., OTZDORFF C., BRUGGER N., BRAUN J., 2011

Estrus induction in Beagle bitches with the GnRH-agonist implant containing 4,7mg  
Deslorelin

Theriogenology 75: pp. 1125 - 1129

WASEL E., 2005

Kapitel 2: Meerschweinchen

In: Krankheiten der Heimtiere

Eds. Gabrisch K., Zwart P., 6. Auflage

Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover, S. 51 - 86

WESTFAHL P.K., 1993

Comparison of luteinized unruptured Follicles and Corpora lutea: Steroid Hormone  
Production and Response to luteolytic and Luteotropic Agents

Biology of Reproduction 48: pp. 807 - 814

WESTFAHL P.K. und VEKASY M.S., 1988

Changes in Serum and Ovarian Steroids during Reproductive Development in the female Guinea Pig

Biology of Reproduction 39: pp. 1086 - 1092

WILK W., 1988

Kapitel 4: Krankheiten der Hasenartigen und der Nagertiere

In: Kompendium der Heimtierkrankheiten, Band 1

Ed. Wiesner E.

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, S. 30 - 33

WILSON P.R. und LAPWOOD K.R., 1978

Pituitary and gonadal secretory responses of rams following intravenous infusion or injection of graded doses of GnRH

Theriogenology 9: pp. 417 - 428

WIßDORF H. und SCHÄFER B., 1978

Anatomische Grundlagen und Operationsbeschreibung einer modifizierten Kastrationsmethode beim Meerschweinchen

Kleintierpraxis 23: S. 41 – 44

WISEL M.S., DATTA J.K., SAXENA R.N., 1991

Changes in the levels of protein and steroid hormones in the plasma and steroid hormone receptors in the uterus of normal cycling guinea pigs

Steroids 56: pp. 148 – 151

## 10 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Geschlossene Vaginalmembran während eines Brunstzyklus bei einem Meerschweinchen.....	8
<b>Abbildung 2:</b> Offene Vagina während des Östrus bei einem Meerschweinchen.....	9
<b>Abbildung 3:</b> Beckensymphyse eines Meerschweinchens kurz vor der Geburt.....	19
<b>Abbildung 4:</b> Beckensymphyse eines nicht trächtigen Meerschweinchens.....	19
<b>Abbildung 5:</b> Daumenprobe bei einem Meerschweinchen: Mit Hilfe des Daumens wird die Aufweitung der Beckensymphyse kontrolliert.....	20
<b>Abbildung 6:</b> Uterus mit Ovarien eines Meerschweinchens nach Eröffnen der Bauchhöhle in der Linea alba. Die Ovarien sind mit einem Pfeil markiert.....	30
<b>Abbildung 7:</b> Hoden eines Meerschweinchens in den Skrotaltaschen liegend.....	32
<b>Abbildung 8:</b> Hoden mit Corpus adiposum epididymalis s. testis nach Eröffnung des Processus vaginalis. Der Pfeil markiert den mächtig ausgebildeten Fettkörper eines ausgewachsenen Meerschweinchens.....	32
<b>Abbildung 9:</b> Kanüle mit Applikator eines Suprelorin® 4,7 mg Implantates.....	51
<b>Abbildung 10:</b> Gewichtsentwicklung der 8 Meerschweinchenböcke der Gruppe 3 und 4 in Gramm Körpergewicht (g KW). Dargestellt sind jeweils die einzelnen Körpergewichte der beiden Gruppen mit dem Median zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 - 196).....	61
<b>Abbildung 11:</b> Sonographische Darstellung beider Meerschweinchenhoden in Transversalebene (Test. Par.: Hodenparenchym, Med: Mediastinum, Links: linker Hoden, Rechts: rechter Hoden) eines 14 Monate alten Meerschweinchenbock 5 Monate nach Implantatapplikation (Gruppe 3).....	63
<b>Abbildung 12:</b> Sonographische Darstellung eines Meerschweinchenhodens in Longitudinaler Ebene (Corp. ad.: <i>Corpus adiposum epididymalis s. testis</i> , Md: Mediastinum, Cap. ep.: <i>Caput epididymidis</i> , Test. par.: Hodenparenchym, Caud. ep.: <i>Cauda epididymidis</i> ) eines einjährigen Meerschweinchenbockes ohne Implantat....	64
<b>Abbildung 13:</b> Linkes Hodenvolumen in cm <sup>3</sup> zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196). Dargestellt sind die einzelnen Werte der männlichen Meerschweinchen beider Gruppen mit dem Median („-“, markiert).....	65
<b>Abbildung 14:</b> Rechtes Hodenvolumen in cm <sup>3</sup> zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196). Dargestellt sind die einzelnen Werte der männlichen Meerschweinchen beider Gruppen mit dem Median („-“, markiert).....	66

<b>Abbildung 15:</b> Testosteronkonzentrationen in ng/ml im Blut der Meerschweinchen beider Gruppen an den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196). Dargestellt sind die einzelnen Werte der männlichen Meerschweinchen beider Gruppen mit dem Median („-“, markiert).....	67
<b>Abbildung 16:</b> Histologischer Schnitt eines Meerschweinchenhodens aus der Gruppe 3. Dargestellt sind A: Spermatogonien, B: Spermatozyten, C: Spermien, alle in einem <i>Tubulus seminiferus</i> ; HE-Färbung, 400fache Vergrößerung .....	68
<b>Abbildung 17:</b> Histologischer Schnitt eines Meerschweinchennebenhodens aus der Gruppe 4. Dargestellt sind angeschnittene <i>Ductuli epididymidis</i> und agglutinierte Spermien; HE-Färbung, 400fache Vergrößerung.....	69
<b>Abbildung 18:</b> Gewichtsentwicklung der Meerschweinchenweibchen der Gruppe 1 und 2 in Gramm Körpergewicht (g KW). Dargestellt sind die einzelnen Körpergewichte beider Gruppen mit dem Median („-“, markiert) zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196).....	70
<b>Abbildung 19:</b> Sonographische Untersuchung des Ovars eines Meerschweinchenweibchens 3 Monate nach der Implantation (Gruppe 1). Das Ovar befindet sich kaudodorsal der Niere .....	73
<b>Abbildung 20:</b> Gekammerte Ovarialzyste eines Meerschweinchenweibchens aus der Gruppe 1 mit Implantat, 3 Monate nach Implantation .....	73
<b>Abbildung 21:</b> Ovarialzyste eines Meerschweinchenweibchens aus der Gruppe 2 ohne Implantat, 6 Monate nach Studienbeginn .....	74
<b>Abbildung 22:</b> Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen in pg/ml der Meerschweinchenweibchen der Gruppe 1 und 2 zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196). Dargestellt sind die einzelnen Werte der weiblichen Meerschweinchen beider Gruppen mit dem Median („-“, markiert).....	75
<b>Abbildung 23:</b> Progesteronkonzentrationen in ng/ml aller Meerschweinchenweibchen der Gruppe 1 und 2 über den gesamten Untersuchungszeitraum (Tag 0 – Tag 196). Dargestellt sind die einzelnen Werte der weiblichen Meerschweinchen beider Gruppen. Da die Gruppe 2 am Tag 0 (1 Weibchen) und vor allem am Tag 196 sehr hohe und an den anderen Untersuchungstagen normal niedrige Progesteronkonzentrationen aufweist, werden diese Progesteronkonzentrationen auf Grund der besseren Visualisierung in der Graphik nicht dargestellt.....	76

**Abbildung 24:** Verlauf der Häufigkeit der Verhaltensbeobachtung „Anharnen der Böcke“ beider Gruppen 1 und 2 im Laufe der Zeit.....77

**Abbildung 25:** Sonographischer Trächtignachweis (ca. 4. Trächtignwoche) eines Meerschweinchenweibchens ohne Implantat zwei Wochen nach dreiwöchigem Zusammensetzen mit einem Bock mit Implantat.....78

## 11 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Angaben zum spätest möglichen Zeitpunkt der Bedeckung beim weiblichen Meerschweinchen.....	3
<b>Tabelle 2:</b> Dauer des Östrus beim Meerschweinchen nach Angaben unterschiedlicher Autoren.....	4
<b>Tabelle 3:</b> Zyklusphasen beim Meerschweinchen und deren typische Merkmale.....	6
<b>Tabelle 4 :</b> Zyklusdauer beim Meerschweinchen nach Angaben in der Literatur.....	7
<b>Tabelle 5:</b> Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationsverlauf im Zyklus weiblicher Meerschweinchen in pg/ml .....	12
<b>Tabelle 6:</b> Zuordnung der Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen zu den verschiedenen Zyklusphasen.....	13
<b>Tabelle 7:</b> Progesteronkonzentrationsverlauf im Zyklus weiblicher Meerschweinchen in ng/ml.....	14
<b>Tabelle 8:</b> Progesteronkonzentrationen im Verlauf der verschiedenen Zyklusphasen beim Meerschweinchen (RIECKEN, 2008).....	15
<b>Tabelle 9 :</b> Trächtigkeitsdauer beim Meerschweinchen.....	16
<b>Tabelle 10:</b> Wurfgröße beim Meerschweinchen nach den verschiedenen Autoren...	22
<b>Tabelle 11:</b> Geburtsgewicht der Meerschweinchenwelpen in Abhängigkeit zur Wurfgröße.....	22
<b>Tabelle 12:</b> Geburtsgewicht der Meerschweinchenwelpen ohne Bezug zur Wurfgröße.....	23
<b>Tabelle 13:</b> Angaben zum Zeitpunkt der ersten Brunst nach der Geburt beim Meerschweinchen.....	24
<b>Tabelle 14:</b> Zellbilder der 12 Stadien des Keimepithelzyklus beim Meerschweinchen.....	25
<b>Tabelle 15:</b> Anästhesiemethoden beim Meerschweinchen (HENKE und ERHARDT, 2012).....	27
<b>Tabelle 16:</b> Verbrauchsmaterialien und Geräte mit Herstellerangaben.....	41
<b>Tabelle 17:</b> Einteilung der Meerschweinchen in Gruppen mittels Losverfahren.....	45
<b>Tabelle 18:</b> Art und Zeitpunkt der Untersuchungen bei den Böcken. Das Symbol „X“ kennzeichnet die Durchführung der jeweiligen Untersuchungen.....	46
<b>Tabelle 19:</b> Art und Zeitpunkt der Untersuchungen bei den Weibchen. Das Symbol „X“ kennzeichnet die Durchführung der jeweiligen Untersuchungen.....	47

<b>Tabelle 20:</b> Verhaltensparameter bei den Meerschweinchen während des Zusammenführens.....	52
<b>Tabelle 21:</b> Zusammensetzung der Natriumphosphatpuffer-Lösung.....	54
<b>Tabelle 22:</b> Diff-Quick-Färbung zur Darstellung der Spermien aus dem Nebenhoden von Meerschweinchen.....	55
<b>Tabelle 23:</b> Zusammensetzung von Formol nach Lillie zur Fixation der Gewebeproben.....	56
<b>Tabelle 24:</b> Vorgang zur Fixierung der Proben.....	56
<b>Tabelle 25:</b> Protokoll der APES-Beschichtung der Objektträger.....	57
<b>Tabelle 26:</b> Technik der Hämatoxylin-Eosin-Färbung .....	58
<b>Tabelle 27:</b> Angewandte statistische Methoden.....	60
<b>Tabelle 28:</b> Gewichtsentwicklung der 8 Meerschweinchenböcke der Gruppe 3 und 4 in Gramm Körpergewicht (g KW). Dargestellt sind der Median und die Range zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196) .....	61
<b>Tabelle 29:</b> Linkes mittleres Hodenvolumen in $\text{cm}^3$ zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196). Dargestellt sind der Median und die Range.....	64
<b>Tabelle 30:</b> Rechtes mittleres Hodenvolumen in $\text{cm}^3$ zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196). Dargestellt sind der Median und die Range ....	65
<b>Tabelle 31:</b> Mittlere Testosteronkonzentrationen in ng/ml im Blut der Meerschweinchen an den verschiedenen Untersuchungstagen (0 – 196). Dargestellt sind der Median und die Range .....	67
<b>Tabelle 32:</b> Gewichtsentwicklung der Meerschweinchenweibchen der Gruppe 1 und 2 in Gramm Körpergewicht (g KW). Dargestellt sind der Median und die Range zu den verschiedenen Untersuchungstagen (Tag 0 – 196).....	69
<b>Tabelle 33:</b> Ovargrößen in cm gemessen in longitudinaler Ebene der Weibchen während des gesamten Untersuchungszeitraums (Tag 0 – 196).....	71
<b>Tabelle 34:</b> Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen in pg/ml der Meerschweinchenweibchen der Gruppe 1 und 2 über den Beobachtungsraum. Dargestellt sind der Median und die Range zu den verschiedenen Untersuchungstagen (0 – 196) .....	74
<b>Tabelle 35:</b> Mittlere Progesteronkonzentrationen in ng/ml der Meerschweinchenweibchen der Gruppe 1 und 2 über den gesamten Untersuchungszeitpunkt (Tag 0 -196). Dargestellt sind der Median und die Range .	76

<b>Tabelle 36:</b> Trächtigkeitsrate der Gruppe 1 (4 Weibchen mit Implantat) und der Gruppe 2 (5 Weibchen ohne Implantat) (p = 0,0079).....	78
<b>Tabelle 37:</b> Anamnesebogen im Rahmen der monatlichen Allgemein- und andrologischen Untersuchungen.....	93
<b>Tabelle 38:</b> Anamnesebogen im Rahmen der monatlichen Allgemein- und gynäkologischen Untersuchungen.....	94
<b>Tabelle 39:</b> Protokoll des 3-stündigen Zusammenführens von 2 x 1 Implantatweibchen mit je einem nicht Implantatbock und einmal 2 Implantatweibchen und ein nicht Implantatbock.....	95
<b>Tabelle 40:</b> Protokoll des 3-stündigen Zusammenführens von 5 Implantatböcken mit je einem der nicht Implantatweibchen.....	96

## **Eigenständigkeitserklärung**

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig 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.

Christine Forman

## **Danksagung**

Als erstes will ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. Wehrend für die Vergabe des Themas, welches sehr gut mit meinen Interessen korreliert hat, und die gute Betreuung bedanken. Zusätzlich möchte ich Ihnen für die klinische Ausbildung danken.

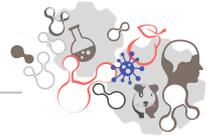
Einen weiteren Dank möchte ich Dr. K. Failing und Frau Sparrenberg von der Arbeitsgruppe Biomathematik für die Hilfe bei der statistischen Auswertung aussprechen.

Vielen Dank an alle Mitarbeiter, besonders den Tierpflegern, der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie für die tatkräftige Unterstützung, allen voran Mathias Cech, allen Mitarbeitern im Labor und Dr. Sandra Goericke-Pesch.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Mitdoktoranden, Stephanie Homola und Katrin Gohl, bedanken, welche mir bei meinen praktischen Untersuchungen sehr geholfen haben und die Stunden im Labor sowie die unter dem Mikroskop für die histologischen Auswertungen angenehmer gemacht haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann, der wegen mir für ein Jahr mit nach Gießen gezogen ist und der mich bei meiner gesamten Doktorarbeit moralisch und auch fachlich unterstützt hat.

Zum Schluss bedanke ich mich ganz herzlich bei meiner gesamten Familie, die mich immer und überall unterstützt und motiviert hat.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
**STAUFBENGRING 15**  
**D-35396 GIESSEN**

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6574-4



9 783835 196574 4