

Aus der Klinik für Schweine  
in Oberschleißheim  
(Vorstand: Prof. Dr. Karl Heinritzi)  
der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

---

**Verabreichungsmöglichkeit eines NSAID  
(Meloxicam) kombiniert mit Eisendextran bei der  
Kastration männlicher Saugferkel**

**Inaugural-Dissertation**  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von  
Andrea Barz  
aus München

München 2009

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der  
Universität München

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Braun
Berichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. Heinritzi
Korreferent:	Univ.-Prof. Dr. Ammer

Tag der Promotion:  
06. Februar 2009

Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Gesetzliche Grundlagen der Kastration männlicher Saugferkel .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Die Kastration männlicher Saugferkel, Indikation und Durchführung .....</b>	<b>5</b>
2.2.1	Ebergeruch .....	5
2.2.2	Chirurgische Kastration.....	7
2.2.3	Verschiedene Methoden der Anästhesie bei der chirurgischen Kastration .....	7
2.2.3.1	Injektionsanästhesie .....	8
2.2.3.2	Inhalationsnarkose.....	9
2.2.3.3	CO <sub>2</sub> -Narkose .....	10
2.2.3.4	Lokalanästhesie.....	11
<b>2.3</b>	<b>Alternativen zur chirurgischen Kastration .....</b>	<b>12</b>
2.3.1	Ebermast.....	12
2.3.1.1	Beeinflussung des Ebergeruches durch die Fütterung .....	13
2.3.1.2	Zucht auf geringen Ebergeruch .....	14
2.3.2	Impfung gegen Ebergeruch.....	15
2.3.3	Spermalsexing .....	15
<b>2.4</b>	<b>Schmerz.....</b>	<b>16</b>
2.4.1	Ursachen und Empfindung von Schmerzen.....	16
2.4.2	Reduktion der Schmerzwahrnehmung .....	18
2.4.3	Analgetika und ihr Einfluss auf die Schmerzreduktion .....	19
2.4.3.1	Nichtsteroidale Antiphlogistika.....	19
2.4.3.2	Meloxicam .....	21
2.4.3.2.1	Meloxicam als Injektionslösung .....	22
2.4.3.2.2	Meloxicam als orale Suspension .....	23
2.4.3.3	Meloxicam bei der Kastration von Schweinen .....	23
<b>2.5</b>	<b>Cortisol .....</b>	<b>24</b>
2.5.1	Cortisolbestimmung .....	26
2.5.2	Die Cortisolausschüttung unter Einwirkung von Stress und Schmerz auf den Organismus.....	27
2.5.3	Cortisol als Parameter zur Schmerzbeurteilung bei der Kastration von Ferkeln .....	28
<b>2.6</b>	<b>Eisen .....</b>	<b>31</b>
2.6.1	Eisenverbindungen .....	31
2.6.2	Eisentransport- und Eisenspeicherproteine .....	32
2.6.3	Die Eisenresorption.....	33
2.6.3.1	Eisenresorption.....	33
2.6.3.2	Eisenresorption im Hinblick auf die Beeinflussung der Resorption und Interaktionen mit anderen Parametern .....	35
2.6.4	Maternofetaler Eisentransport.....	39
2.6.5	Der Eisenstoffwechsel des neugeborenen Ferkels .....	39
2.6.6	Eisenmangel des Ferkels und Notwendigkeit der Supplementierung .....	40
<b>2.7</b>	<b>Resorption von Arzneimitteln .....</b>	<b>41</b>
2.7.1	Resorption nach intramuskulärer Applikation.....	41

2.7.2	Resorption aus dem Magen- Darm- Trakt.....	42
2.7.3	Eisenpräparate.....	43
2.7.3.1	Eisenpräparat zur peroralen Anwendung .....	43
2.7.3.2	Injizierbares Eisen .....	44
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>45</b>
<b>3.1</b>	<b>Ziel der Untersuchung.....</b>	<b>45</b>
<b>3.2</b>	<b>Genehmigung des Versuchvorhabens .....</b>	<b>45</b>
<b>3.3</b>	<b>Tiere und Betrieb für den Versuch .....</b>	<b>45</b>
<b>3.4</b>	<b>Aufbau des Versuchs .....</b>	<b>47</b>
3.4.1	Versuchsgruppen .....	47
3.4.2	Applikation der Präparate.....	48
3.4.3	Kastration.....	49
3.4.4	Gewinnung der Blutproben .....	50
<b>3.5</b>	<b>Ablauf des Versuchs .....</b>	<b>50</b>
<b>3.6</b>	<b>Weiterverarbeitung der Blutproben.....</b>	<b>53</b>
<b>3.7</b>	<b>Statistik.....</b>	<b>53</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>55</b>
<b>4.1</b>	<b>Cortisol .....</b>	<b>55</b>
<b>4.2</b>	<b>Eisen .....</b>	<b>60</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>66</b>
<b>5.1</b>	<b>Der Einsatz von Meloxicam zur Reduktion kastrationsbedingter Schmerzen.....</b>	<b>68</b>
5.1.1	Meloxicam nach intramuskulärer Applikation .....	68
5.1.2	Meloxicam in unterschiedlichen Applikations- und Kombinationsformen .....	69
<b>5.2</b>	<b>Die Beeinflussung der Eisenkonzentration durch die Kombination mit Meloxicam .....</b>	<b>73</b>
<b>5.3</b>	<b>Cortisol als Parameter und die Wirkung von Meloxicam .....</b>	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN .....</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>81</b>
	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>83</b>
	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>84</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>86</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>106</b>
	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>108</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
COX	Cyclooxygenase
CRH	Corticotropin Releasing Hormon (Synonym: Corticoliberin)
DFD	dark/firm/dry
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EG	Europäische Gemeinschaft
Fe	Eisen
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HHS	Hypothalamus-Hypophysen-System
i.m.	intramuskulär
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
LT	Lebenstag
NNR	Nebennierenrinde
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory drug (deutsch: Nichtsteroidales Antiphlogistikum)
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E2
PGE <sub>2α</sub>	Prostaglandin E2α
PGD <sub>2</sub>	Prostaglandin D2
PGF <sub>2α</sub>	Prostaglandin 2α
PGI <sub>2</sub>	Prostacyclin
p-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit
PVP	Polyvinylpyrrolidon
RL	Richtlinie
s.c.	subcutan

---

TierSchG	Tierschutzgesetz
TXA <sub>2</sub>	Thromboxan A2
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

Die Kastration männlicher Saugferkel ist ein international aktuelles Thema. Um für den Verbraucher ein geruchlich und geschmacklich einwandfreies Fleisch zu liefern, werden männliche Ferkel in der Lebensmittelproduktion der deutschen Landwirtschaft kastriert. Nach der EU-Richtlinie 2001/93/EG ist die betäubungslose Kastration der Ferkel bis zum siebten Lebenstag gestattet, danach muss sie von einem Tierarzt unter Anästhesie und Verwendung schmerzstillender Medikamente durchgeführt werden.

Jedoch führt auch bei neugeborenen Ferkeln der chirurgische Eingriff ohne Betäubung zu anhaltenden Schmerzen. Dies wirft sowohl in tierschutzrechtlicher, als auch in emotionaler Hinsicht Fragen auf.

Da es auf dem Gebiet der Ferkelkastration trotz weitläufiger Forschung bislang nicht gelungen ist, eine Alternative zur chirurgischen Kastration ohne Schmerzausschaltung zu finden, die in jeder Hinsicht zufriedenstellend ist, wird dieses Thema weiterhin intensiv und kontrovers diskutiert.

Bereits seit dem 1. August 2002 ist die Ferkelkastration ohne Schmerzausschaltung in Norwegen verboten, wobei die Durchführung durch einen Tierarzt obligatorisch ist. Die Planung, die chirurgische Kastration gänzlich zu verbieten, wurde von 2009 auf 2011 verschoben.

Auch in der Schweiz soll ab Anfang 2009 dieser chirurgische Eingriff grundsätzlich nur noch unter Verwendung schmerzstillender Mittel vollzogen werden, wobei die Verwendung von Inhalationsnarkose mit analgetischer Versorgung präferriert wird. Die Niederlande beschließen ein Verbot der betäubungslosen Ferkelkastration ab 2009.

In Deutschland hat sich in mehreren bereits durchgeführten Studien eine analgetische Behandlung der Ferkel bewährt, um den postoperativen Schmerz zu reduzieren.

Neben der Kastration wird auch die Supplementierung mit Eisen in den ersten Lebenstagen im Rahmen der sogenannten zootecnischen Maßnahmen vollzogen. Sie ist obligatorisch und wird im innerbetrieblichen Management meist gemeinsam mit der Kastration durchgeführt.

Die vorliegenden Untersuchungen sollen aufzeigen, ob eine kombinierte Applikation von Eisen und Meloxicam als Schmerzmittel möglich ist. Hierdurch könnten die Ferkel gleichzeitig mit der Eisenbehandlung und ohne erhöhten Aufwand für den Landwirt für die Kastration analgetisch versorgt werden. Im gleichen Zug wären dadurch eine Verringerung der Belastung des Ferkels und eine Reduktion des kastrationsbedingten Schmerzes möglich.

Es soll untersucht werden, welche Kombinationsart sich am besten eignet und ob trotz der kombinierten Applikation jedes der beiden Präparate wirksam ist. Als Parameter dienen dabei der Cortisolgehalt und die Eisenkonzentration im Serum.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Gesetzliche Grundlagen der Kastration männlicher Saugferkel

Die Mindestanforderungen für den Schutz von Schweinen werden im europäischen Recht durch die Richtlinie 2001/93/EG geregelt. Neben gesetzlichen Vorgaben bezüglich des Mindestabsetzalters der Ferkel und Maßnahmen wie Kupieren der Schwänze und Schleifen der Zähne, wird hier auch das Thema Kastration behandelt. Es wird beschrieben, dass die Kastration häufig zu anhaltenden Schmerzen führt, die sich durch die Gewebeerreißung noch verschlimmern und dass diese Praktiken, vor allem wenn sie von „inkompetenten bzw. unerfahrenen Personen“ durchgeführt werden, dem Wohlergehen der Schweine schaden.

Die Richtlinie (RL) besagt deshalb, dass „eine Kastration (...) nach dem siebten Lebensstag nur durch einen Tierarzt unter Anästhesie und anschließender Verwendung schmerzstillender Mittel“ durchgeführt werden darf.

Auch im Tierschutzgesetz wird das Thema Kastration behandelt. Laut §5 Abs.3, 1 a TierSchG ist eine Betäubung nicht erforderlich „für das Kastrieren von unter acht Tage alten männlichen Schweinen, sofern kein von der normalen anatomischen Beschaffenheit abweichender Befund vorliegt“, dabei sind jedoch nach §5, Abs.1, Satz 4 „alle Möglichkeiten auszuschöpfen, um die Schmerzen oder Leiden der Tiere zu vermindern.“

Die Ferkelkastration ist ein aktuelles und kontrovers diskutiertes Thema und lässt in absehbarer Zeit eine Gesetzesänderung erwarten (EUROPEAN COMMISSION, 2007). Derzeit wird intensiv an Alternativen zur betäubungslosen Kastration geforscht. Die Durchführbarkeit des Verbotes der betäubungslosen Kastration zu prüfen, sowie eine praktikable Alternative zu finden, steht hierbei im Vordergrund (AHO, 2007a). Als Zusammenfluss von Ideen, Beschlüssen und Neuerungen im Gesetz wird das Projekt PIGCAS (attitudes, practises and state of the art regarding piglet castration in Europe) geschaffen und stellt eine Zusammenarbeit der 27 EU-Länder, Norwegens und der Schweiz dar (PIGCAS, Eu-Prifekt, 2007). PIGCAS soll der EU-Kommission bis Ende 2008 Informationen zu den Auswirkungen der Ferkelkastration auf das Tierwohl liefern, sowie Empfehlungen zu geeigneten

Alternativen hierzu aufzeigen (BONNEAU, 2007). Dieses Projekt gliedert sich in vier Arbeitsgruppen. In der Gruppe WP 1 erheben die EU (27 Länder) sowie die Schweiz und Norwegen Meinungen zu diesem Thema, in WP 2 werden angewendete Methoden und Alternativen dokumentiert und im PIGCAS Seminar (WP 3) stehen Information, Diskussion und Evaluierung der verschiedenen Methoden zur Verhinderung der Ebergeruchs im Mittelpunkt. In der letzten Arbeitsgruppe (WP 4) sollen dann abschließend Empfehlungen für die EU formuliert werden.

In Norwegen ist die Kastration seit dem 1. August 2002 nur noch erlaubt, wenn sie von einem Tierarzt unter Ausschaltung von Schmerz, die meist in Form einer Lokalanästhesie erfolgt, durchgeführt wird (The Norwegian Animal Welfare Act, 2002; Regulations concerning swine husbandry, 2003), ab 2009 ist die Ferkelkastration dort gänzlich verboten. Ein zu diesem Thema im Jahr 2004 gegründetes Projekt rät seit 2006 wieder von dem vollständigen Verbot ab, weil dieses wahrscheinlich negative Auswirkungen auf die norwegische Schweineproduktion hätte (FREDRIKSEN, 2007).

In der Schweiz ist die betäubungslose Kastration derzeit bis zum 14. Lebenstag erlaubt, ab Anfang 2009 jedoch soll die Kastration ohne Schmerzausschaltung verboten sein (AHO, 2005). Sollte sich bis dahin noch keine geeignete Alternative gefunden haben, wird die Frist eventuell bis 2011 verlängert. Momentan wird die Kastration unter Allgemeinanästhesie propagiert. Hier beschäftigt sich vor allem das PROJEKT PROSCHWEIN (2007a, b, c) mit diesem Thema. Außerdem ist die Schweiz das erste Land in Europa, das die Immunokastration (Immunisierung gegen GnRH) erlaubt. In Australien wird die Immunokastration bereits praktiziert (PIGCAS, WP2).

Die Niederlande beschließen ein Verbot der betäubungslosen Ferkelkastration ab 2009. Außerdem haben einige niederländische Supermarktketten die Absicht, kein Fleisch mehr zu vermarkten, das von Schweinen stammt, die ohne Betäubung kastriert wurden (AHO, 2007b).

Für Großbritannien stellt sich die Frage nach einer Alternative zur betäubungslosen Kastration weniger. Hier wird seit etwa 30 Jahren die Ebermast durchgeführt. Gründe dafür sind das schnellere Wachstum, der magerere Schlachtkörper und die bessere Futtermittelverwertung der Tiere. Außerdem scheinen Briten den Ebergeruch nicht als störend wahrzunehmen (BONNEAU und SQUIRES, 2000).

## **2.2 Die Kastration männlicher Saugferkel, Indikation und Durchführung**

### **2.2.1 Ebergeruch**

Um für den Verbraucher ein geruchlich und geschmacklich einwandfreies Fleisch zu liefern, werden männliche Ferkel in der Lebensmittelproduktion der deutschen Landwirtschaft kastriert. Diese Beeinträchtigung in Geruch und Geschmack des Eberfleisches lässt sich auf die Substanzen Androstenon (PATTERSON, 1968) und Skatol (VOLD, 1970) zurückführen.

Androstenon (5 $\alpha$ -androst-16-en-3-on) wird in den Leydigzellen der Hoden produziert (AHMAD und GOWER, 1968; SAAT et al., 1972) und nach der Abgabe in die Blutbahn aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften vor allem im Fettgewebe und in den Speicheldrüsen als Pheromon gespeichert (CLAUS, 1979; ANDRESEN, 2006). Nach der Entfernung der Leydigzellen mit der Kastration nimmt der Gehalt an Androstenon im Fettgewebe ab (CLAUS, 1976).

Skatol (3 methyl indol) stellt die zweite Hauptkomponente des Ebergeruchs dar und entsteht durch mikrobiellen Abbau von unverdaulichem Tryptophan im Dickdarm. Es passiert die Leber ohne metabolisiert oder ausgeschieden zu werden und wird nach Rückresorption aus dem Blut in Leber, Niere, Fettgewebe und Muskulatur angereichert (JENSEN et al. 1995; ANDRESEN, 2006).

Nach LÖSEL (2006) haben Eber höhere Skatolwerte im Fett als Kastraten oder Sauen. Dies liegt wahrscheinlich an dem Zusammenhang zwischen Androstenon und Skatol, den 2004 DORAN et al. an isolierten Leberzellen beschreiben. Androstenon hemmt hier die Expression von Cytochrom P450IIE1 (CYP2E1), einem Enzym das für die Metabolisierung von Skatol in der Leber zuständig ist.

Da mit Einsetzen der Pubertät die Produktion des Androstenons zunimmt, hat vor allem das Alter der Tiere Einfluss auf die Höhe des Androstenongehaltes (BONNEAU, 2006). Während der Geruch von Androstenon als „urinartig“ beschrieben wird und vom menschlichen Geruchssinn individuell unterschiedlich wahrgenommen wird (GILBERT und WYSOCKI, 1987), was wahrscheinlich an einer genetischen Komponente liegt (WYSOCKI und BEAUCHAMP, 1984), wird der

Geruch von Skatol als „fäkal“ empfunden (BONNEAU et al. 1998; DIJKSTERHUIS et al. 2001, ANDRESEN, 2006).

Die Akzeptanz von in Geruch und Geschmack abweichendem Fleisch ist gering. Eine internationale Studie von BONNEAU et al. (2000) belegt, dass vor allem hohe Skatolwerte des Produktes bei der Testperson geruchlich Ablehnung hervorrufen, die Abweichung im Geschmack jedoch ähnlich häufig auf hohe Skatol- und Androstenonwerte zurückzuführen ist. Eine größere Akzeptanz beim Verbraucher ist nur durch eine Reduktion beider Stoffe zu erreichen, bei einer alleinigen Reduktion des Skatols ist sie nur begrenzt.

Nach WIRRER (1993) darf dem Skatol nicht die wichtigere Rolle bezüglich des Ebergeruchs zugesprochen werden, da beim geruchsbelasteten Schlachtkörper trotz niedriger Skatolgehalte ebenso hohe Androstenongehalte zu finden sind. Welcher der beiden Komponenten tatsächlich die meiste Bedeutung hinsichtlich des Ebergeruchs zukommt, hängt nach WEILER et al. (2000) von der Sensitivität der Testperson ab.

Die Akzeptanz beim Verbraucher scheint neben individuellen Unterschieden auch von Land zu Land zu differieren, was wohl auch an der Häufigkeit des Schweinefleisch-Konsums liegt. Demnach sind deutsche Verbraucher bezüglich des Geruches am empfindlichsten, in Hinblick auf den Geschmack werden sie in puncto Empfindlichkeit von den Franzosen und Schweden noch übertroffen. Außerdem sind Frauen allgemein empfindlicher bezüglich der Wahrnehmung von Androstenon als Männer. Die Briten hingegen scheinen bezüglich des Ebergeruchs sehr unempfindlich zu sein. Hier wird seit Jahren die Ebermast praktiziert (MALMFORS und LUNDSTRÖM, 1983; BONNEAU und SQUIRES, 2000; MATTHEWS et al., 2000; WEILER et al. 2000).

In einer Studie von FONT I FURNOLS et al. (2008) zeigt sich bei den Versuchspersonen der spanischen Bevölkerung wie auch in anderen Untersuchungen eine höhere Sensitivität bei den Frauen als bei den Männern, allerdings wird hier ein allgemein höherer Prozentsatz (44,8%) sensitiver Personen als bei WEILER et al. (2000) ermittelt. Eine unterschiedliche Wahrnehmung bezüglich Androstenon bezogen auf das Alter der Versuchspersonen kann im Gegensatz zu einer Studie von FONT I FURNOLS et al. (2003) nicht festgestellt werden.

### **2.2.2 Chirurgische Kastration**

Die Kastration der männlichen Saugferkel wird im Allgemeinen vom Personal des Sauenzuchtbetriebes durchgeführt, erst nach dem siebten Lebenstag ist nach derzeitigem Recht eine Kastration unter Betäubung der Tiere notwendig, die dann von einem Tierarzt durchgeführt werden muss (Tierschutzgesetz 2006). Die Kastration in der ersten Lebenswoche hat den Vorteil kleinerer Kastrationsschnitte und schneller heilender Kastrationswunden, da sie deutlich weniger zu Wundheilungsstörungen und Infektionen neigen (LACKNER, 2003; HEINRITZI et al., 2006).

Die Saugferkelkastration wird meist nur von einer einzelnen Person ohne Hilfsperson durchgeführt. Dabei kann das Ferkel entweder zwischen den Beinen gehalten werden (Ein-Mann-Methode) oder in eine Fixiervorrichtung auf dem Rücken liegend verbracht werden.

Der Skrotalbereich kann mit einem geeigneten Antiseptikum desinfiziert werden, dann werden die Hoden nach caudal in das Skrotum gedrückt und mit Zeigefinger und Daumen fixiert. Danach wird mit einem Skalpell das Skrotum über dem Hoden entweder mit einem zentralen Schnitt oder zwei Schnitten von ein bis zwei Zentimeter Länge beiderseits und parallel zur Raphe scroti inzisiert. Der Schnitt geht durch den Processus vaginalis bis in das Hodengewebe und sollte möglichst weit ventral gesetzt sein, damit das Wundsekret abfließen kann.

Der Hoden wird freigelegt, mit der Hand erfasst und Samenstrang und Mesorchium mit dem Skalpell oder einem Emaskulator durchtrennt. Zwischen den Operationen mehrerer Ferkel sollen Skalpell oder Emaskulator in ein geeignetes antiseptisches Mittel getaucht werden. Die Hautwunden werden nicht verschlossen und zum Schluss mit einem Antiseptikum behandelt (AHAW, 2004; HEINRITZI, 2006).

### **2.2.3 Verschiedene Methoden der Anästhesie bei der chirurgischen Kastration**

Um die chirurgische Kastration unter Anästhesie durchzuführen, ist zum einen die Lokalanästhesie, zum anderen die Allgemeinanästhesie durch Injektions- oder Inhalationsanästhetika möglich. Allerdings bietet derzeit noch keines dieser Verfahren die perfekte Lösung (GIERSING et al., 2006; HEINRITZI et al., 2006).

Außerdem dürfen bei all diesen Verfahren nach HEINRITZI et al. (2006) die postoperativen Schmerzen der Ferkel nicht außer Acht gelassen werden und es ist daran zu denken, dass Allgemein- und Lokalanästhesie durch den Tierarzt durchzuführen sind (TierSchG, §5, Abs.1, Satz 2).

#### 2.2.3.1 Injektionsanästhesie

Generell sind verschiedene Möglichkeiten für die Injektionsanästhesie gegeben.

MCGLONE und HELLMAN testeten 1988 eine Injektionsanästhesie mit Xylazin, Ketamin Hydrochlorid und Guaifenesin. Sie stellen fest, dass vor allem für 14 Tage alte Ferkel der Studie diese Methode nicht gut geeignet ist. Die Ferkel im Alter von 14 Tagen, die diese Behandlung bekamen, versäumten durchschnittlich 1,5 Säugeperioden in den drei Stunden nach der Behandlung, 28 % der Ferkel starben.

In einer weiteren Studie von WALDMANN et al. (1994) werden verschiedene Injektionsanästhetika untersucht. Aufgrund bedeutender Nachteile, wie z.B. eine erhebliche Nachschlafdauer, die Gefahr des Erdrückens durch die Sau, Hypothermie der Ferkel und eine reduzierte Milchaufnahme und aus Gründen der zum Teil unzureichenden Schmerzausschaltung, werden auch diese Methoden nicht als Mittel der Wahl gesehen.

In einem Versuch von LAHRMANN et al. (2006) werden Ferkel unter Verwendung einer Ketamin/Azaperon Allgemeinanästhesie kastriert. Auch hier kommt es zu einer Nachschlafdauer von bis zu vier Stunden, die sich sowohl auf die Milchaufnahmen als auch auf die Wundheilung der Kastrationsstellen negativ auswirkt. Um nicht von den Muttertieren erdrückt zu werden, müssen die Ferkel bis zu fünf Stunden nach Kastration bis zum Aufwachen und sicherem Stehen in Kartons verbracht werden, außerdem kommt es als Nebenwirkung der Narkose auch zu einer Hypothermie der Ferkel. In den ersten 24 Stunden nach Kastration zeigt sich eine erhöhte Sterblichkeit der Ferkel um 3 %, 30 % der Ferkel zeigen trotz Anästhesie Abwehrbewegungen bei der Durchtrennung des Samenstranges.

AXIAK et al. untersuchen 2007 die Kombination von Ketamin und Azaperon mit Climazolam. Letztere Substanz soll die jeweilige Dosis von Ketamin und Azaperon für die Kastration reduzieren, außerdem ist sie antagonistisch. Die Kombination wird intramuskulär oder intranasal appliziert. Die Verabreichung i.m. führt verlässlich zu

einer Anästhesie, allerdings dauert es trotz Antagonisierung bis zu 80,5 Minuten bis die Tiere wieder völliges Geh- und Stehvermögen besitzen. Zwar ist diese Zeit bei der intranasalen Applikation auf 30 Minuten verkürzt, sie führt jedoch zu einem signifikant höheren „Kastrations-score“ (gemessen anhand von Vokalisation und Abwehrbewegungen), was auf eine geringere Effektivität der Anästhesie schließen lässt.

### 2.2.3.2 Inhalationsnarkose

Die Narkose durch Inhalation ist in Deutschland mit Isofluran möglich. Isofluran kann für die Anwendung beim Schwein umgewidmet werden.

Nach SCHULZ (2007) steigen die Katecholaminwerte der Tiere, die unter Narkose fixiert und kastriert werden im Vergleich zu denen, die nur fixiert werden, nicht signifikant an. Betrachtet man jedoch die Cortisolwerte der Tiere 30 Minuten nach der Kastration, so entsprechen diese den Werten der Tiere, die ohne Narkose kastriert wurden (SCHULZ, 2007). Dies lässt sich darauf zurückführen, dass Isofluran nur über die Bewusstlosigkeit analgetisch wirkt (LÖSCHER, 2006). Zwar erreichen die Ferkel in der Studie von SCHULZ (2007) die chirurgische Toleranz und zeigen nur eine kurze Nachschlafdauer, allerdings verlängert sich der Vorgang der Kastration signifikant von durchschnittlich 38 Sekunden ohne Narkose auf 153 Sekunden. Ein weiterer negativer Aspekt sind die Kosten für die Anschaffung eines Inhalationsnarkose-Gerätes und der apparative Aufwand, außerdem besteht bei empfindlichen Tieren die Möglichkeit des malignen Hyperthermie-Syndroms (HEINRITZI et al., 2006)

WALKER et al. (2004) halten die Isofluran- bzw. Isofluran/N<sub>2</sub>O-Narkose für eine geeignete Methode für Ferkelkastration unter Anästhesie, allerdings zeigen die Ergebnisse der Studie, dass sich die ACTH- und  $\beta$ -Endorphin-Konzentrationen von mit und ohne Isofluran-Anästhesie kastrierten Ferkel nach der Kastration statistisch nicht unterscheiden.

In einer Studie von JAEGGIN und KUPPER (2008) wird in der Schweiz der Einsatz eines Narkoseapparates mit Narkosegas mit Fixiervorrichtung für zwei Ferkel in Verbindung mit der Gabe eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums untersucht. Diese Methode darf vom Landwirt nach Absolvierung einer Schulung in der Schweiz angewendet werden. Laut der Studie kommt es nach einer Einleitungszeit von 80

Sekunden bei einem geübten Anwender kaum zu Abwehrreaktionen. Um die Kontamination der Raumluft mit Narkosegas zu verhindern, wird eine Doppelmaske eingesetzt. Dabei atmet das Ferkel das Gas in einer inneren Maske ein, während die äußere Maske unter konstantem Vakuum gehalten wird, um die Abgase aus der inneren Maske aufzufangen. Somit wird kaum eine Überschreitung der zulässigen Grenzwerte gemessen.

### 2.2.3.3 CO<sub>2</sub>-Narkose

Laut SVENDSEN (2006) führt CO<sub>2</sub> in unterschiedlichen Konzentrationen kombiniert mit O<sub>2</sub> zu einer schnell eintretenden, dem Eingriff angemessenen Amnesie, Analgesie und Muskelrelaxation und einer kurzen Aufwachphase. Außerdem ist die c-Fos-Expression unter CO<sub>2</sub>-Narkose signifikant niedriger und somit auch die Schmerzempfindung während der Kastration unterdrückt. Zudem wird der Sensibilisierung der Schmerzbahnen entgegengewirkt. Allerdings zeigen bei LAUER (1994) und LAUER et al. (1994) die Tiere bei der Einleitung zum Teil starke Abwehrbewegungen und häufig Hyperventilation aufgrund des erhöhten CO<sub>2</sub>-Gehaltes in der Atemluft. Auch nach STEENBLOCK (2002) führt ein Gasgemisch mit 60 % CO<sub>2</sub> und 40 % O<sub>2</sub> zu einer ausreichenden Anästhesie und Analgesie, jedoch erweist sich diese Methode aufgrund der eintretenden Schnappatmung und Hyperventilation als wenig praktikabel. Im Gegensatz zu den ohne Narkose kastrierten Tieren, zeigen die Ferkel zudem postoperativ vermindertes Säuge- und Aktivverhalten. Auch KOHLER et al. (1998) stellen fest, dass der Kastrationsstress durch die CO<sub>2</sub>-Narkose nicht reduziert werden kann. Er scheint im Gegenteil dazu, gemessen an den  $\beta$ -Endorphin- und ACTH- Werten, erhöht zu sein.

In einer Studie von KLUIVERS-POODT et al. (2008) werden Ferkel einem Gasgemisch aus 70 % CO<sub>2</sub> und 30 % O<sub>2</sub> ausgesetzt und dabei ihre Gehirn- und Herzaktivität mittels EEG und ECG überprüft. Nach etwa 20 Sekunden wird eine Reduzierung der EEG- Aktivität gemessen, nach etwa 27 Sekunden zeigen alle Ferkel leichte bis starke Krämpfe. Keines der Ferkel reagiert im Verhalten, im EEG oder ECG auf die Kastration. Somit sehen KLUIVERS-POODT et al. (2008) die CO<sub>2</sub>-Narkose als geeignete Methode bei der Ferkelkastration. Allerdings geben sie zu bedenken, dass dieses Verfahren auch mit Risiken verbunden ist. Im Versuch sinkt bei den Ferkeln die Herzaktivität drastisch ab und steigt nach der Exposition erst langsam wieder an. Eines von vier Ferkeln stirbt bei einer Exposition von zwei

Minuten, zwei von fünf Ferkeln bei einer Exposition von drei Minuten. Somit ist diese Alternative kritisch zu betrachten.

#### 2.2.3.4 Lokalanästhesie

SVENDSEN (2006) stellt in seinen Untersuchungen nach der Applikation von Lokalanästhetika eine Verringerung der c-Fos-Expression fest und auch in anderen Studien von WHITE et al. (1995), GUTZWILLER (2003) und JAEGGIN und KUPPER (2008) werden Abwehrreaktionen und Schreilaute der Ferkel vermindert, in Untersuchungen von HAGA et al. (2004) zeigt sich eine Erniedrigung von Pulsfrequenz und Blutdruck. 10 % der Tiere in der Studie von GUTZWILLER (2003) zeigen trotz Behandlung deutliche Schmerzreaktionen. Bei HORN et al. (1999) konnte keine Verminderung der Vokalisation festgestellt werden, nach WALDMANN et al. (1994) wurde darüber hinaus bereits festgestellt, dass sowohl die subkutane, als auch die intratestikuläre Applikation von Hostacain® zu deutlichen Abwehrreaktionen führt, was nach Ansicht der Autoren auf den niedrigen pH-Wert des Präparates zurückgeführt werden kann.

ZÖLS (2006) und ZANKL (2007) stellen in ihren Untersuchungen jeweils fest, dass sich die Serumkortisolwerte der Tiere, die unter Lokalanästhesie kastriert wurden, nicht signifikant von den Werten der Tiere unterscheiden, die ohne Behandlung kastriert wurden. Hingegen sind sie signifikant höher als die Cortisolwerte der unbehandelten und unkastrierten Gruppe. Sie folgern daraus, dass der Kastrationsschmerz durch die Lokalanästhesie nicht ausreichend gehemmt werden kann.

In einer Studie von JAEGGIN (2008) werden die intratestikuläre Lokalanästhesie und die kombinierte subcutane und intratestikuläre Lokalanästhesie bei der Saugferkelkastration anhand der Vokalisation und Abwehrbewegungen untersucht. Dabei zeigt die kombinierte Methode eine bessere Wirkung als die intratestikuläre Applikation allein, eine ausreichende Schmerzausschaltung kann jedoch nicht erreicht werden.

## **2.3 Alternativen zur chirurgischen Kastration**

### **2.3.1 Ebermast**

Aus Sicht des Tierschutzes stellt die Ebermast die beste Alternative zur chirurgischen Kastration dar, weil hierbei den Tieren der schmerzhafteste Eingriff erspart wird (BINDER et al. 2004). Vorteile der Mast unkastrierter männlicher Schweine sind die niedrigeren Produktionskosten aufgrund eines geringeren Zeitaufwandes und den ersparten Kosten der Kastration sowie die entfallenden Tierverluste und Zunahmeeinbußen infolge der Kastration. Außerdem sind die Anteile von Magerfleisch bei unkastrierten Ebern höher als bei kastrierten Schweinen, dazu zeigen sie eine bessere Futtermittelverwertung verglichen mit weiblichen Schweinen und Kastraten (BARTON-GADE 1987; ANDERSSON et al. 1997; AHAW 2004).

Allerdings zeigen intakte Eber verglichen mit Kastraten bezüglich der Tageszunahmen schlechtere Ergebnisse (CRONIN et al., 2003; PROJEKT PROSCHWEIN, 2007a). Ein weiterer negativer Effekt der Ebermast ist das unerwünschte Verhalten unkastrierter männlicher Schweine. Hierbei steht vor allem deren Sozialverhalten im Vordergrund. Intakte Eber zeigen im Umgang mit anderen Ebern eine stark ausgeprägte Aggressivität, sowie gegenseitiges Aufspringen (CRONIN et al., 2003). Darum war vermutlich seit jeher die Kastration mit der Intention verbunden, die Tiere ruhiger und einfacher im Umgang zu machen (AHAW, 2004).

Die aus dem aggressiven Verhalten resultierenden Hautverletzungen, verbunden mit einer Wert- und Qualitätsminderung des Fleisches, sowie der durch die ständigen Rangordnungskämpfe erhöhte Stress, begünstigen die Entstehung von DFD-Fleisch (dark, firm, and dry), erhöhen den Energieverbrauch und vermindern hierdurch auch die Mastzunahmen (ANDERSSON et al. 1997, BONNEAU und SQUIRES 2000; CRONIN et al., 2003). Außerdem sind die vermehrten aggressiven Interaktionen zwischen intakten Ebern und die daraus resultierenden Verletzungen nach GIERSING et al. (2006) hinsichtlich des Tierschutzes als bedenklich zu sehen. Nach einer Studie von VELARDE et al. (2008) zeigen nicht kastrierte männliche Schweine deutlich aggressiveres Verhalten als Kastraten und weibliche Tiere und auch bei der Schlachtung weisen sie deutlich mehr Hautverletzungen auf.

Der schwerwiegendste Nachteil der Ebermast ist der Ebergeruch. Wie bereits unter 2.2.1.1 erwähnt, liegt diesem der Androstenon- bzw. Skatolgehalt zugrunde.

Um die Ebermast zu optimieren, muss auf ein gutes Management geachtet werden, das vor allem die Punkte Haltung, Hygiene, Gruppenzusammensetzung, Fütterung und Wasserangebot in den Vordergrund stellt. Darüber hinaus sollte auf eine Reduzierung des Schlachtgewichtes geachtet werden.

Für die Vermarktung von Eberfleisch sind sichere Kontrollen zur Selektion von geruchsbelastetem Fleisch nach der Schlachtung notwendig (SQUIRES, 1999; BONNEAU und SQUIRES, 2000; BAUMGARTNER et al., 2004; CLAUDI-MAGNUSSEN, 2006). So wird z.B. an der Entwicklung einer „elektronischen Spürnase“ geforscht, die geruchsbelastetes Fleisch am Schlachtband identifizieren soll (DIJKSTERHUIS et al. 2000; AMPUERO und BEE, 2006; ANDERSEN, 2006; HAUGEN, 2006). In einer Studie von AMPUERO et al. (2008) werden Androstenon, Skatol und Indol mit einem elektronischen System („elektronische Spürnase“) gemessen. Dabei werden zwar Übereinstimmungen mit den HPLC Grenzwerten festgestellt, allerdings ist keine exakte Bestimmung möglich.

Seit dem 1.1.2006 gilt die EU-BASIS-VERORDNUNG 178/ 2002, die die Grundsätze des Lebensmittelrechtes mit den zum Hygienepaket zählenden Verordnungen 852/ 2004, 853/ 2004 und 854/ 2004 regelt.

Die bis Ende 2005 geltenden nationalen Vorschriften nach FIHV und AVVFIH wurden verlängert: Hier ist der Androstenon- Grenzwert bei 0,5 µg/g festgelegt.

HUBER-EICHER führt 2008 eine Umfrage bei Abonentinnen und Abonenten einer Fachzeitschrift der Fleischbranche durch. Dabei findet die Jungebermast nicht viel Zustimmung. Die Besorgnis der Befragten liegt dabei sowohl darin, dass die Identifikation und Verwertung von geruchsbelastetem Fleisch noch unklar ist, als auch in der Möglichkeit, dass eventuell geruchsbelastetes Fleisch in die Lebensmittelkette gelangen könnte.

### 2.3.1.1 Beeinflussung des Ebergeruches durch die Fütterung

JENSEN (2006) stellt fest, dass die Skatolproduktion im Organismus auf nutritivem Weg beeinflusst werden kann. So führt eine Fütterung von Proteinquellen, die vor allem im Dickdarm verdaut werden, zu einer Stimulation der Skatolproduktion,

wohingegen eine Zufuhr von fermentierbaren Kohlenhydraten die Skatolproduktion reduziert. LÖSEL (2006) kann eine Reduzierung des Skatolgehaltes in Coloninhalt, Blutplasma und Fettgewebe durch die Fütterung von roher Kartoffelstärke nachweisen.

Androstenon kann nach LUNDSTRÖM und ZAMARATSKAIA (2006) durch die Fütterung von Kartoffelstärke nicht gesenkt, der Beginn der Pubertät jedoch beschleunigt werden.

WOOD et al. (2008) untersuchen in ihrer Studie drei verschiedene Fütterungen mit unterschiedlichem Energie-, Protein- und Lysingehalt, können aber keine unterschiedlichen Androstenon- bzw. Skatolkonzentrationen bei den Tieren feststellen. Ebenso wenig scheint die unterschiedliche Fütterung Einfluss auf die Skatolproduktion unterschiedlicher Rassen zu haben.

#### 2.3.1.2 Zucht auf geringen Ebergeruch

Skatol und Androstenon weisen eine breite genetische Variabilität auf (LUNDSTRÖM und ZAMARATSKAIA, 2006). QUINTANILLA et al. (2003) und LEE et al. (2004) weisen in Untersuchungen und Kreuzungsversuchen unterschiedlicher Schweinerassen verschiedene Gene auf Chromosomen nach, die mit dem Ebergeruch assoziiert sind.

XUE et al. (1996) untersuchen die genetische Komponente bezüglich Androstenon bei den Rassen Duroc, Hampshire, Landrasse und Yorkshire und kommen zu dem Schluss, dass zum Teil deutliche Unterschiede vorhanden sind. Zu ähnlichen Ergebnissen führen auch Untersuchungen von BABOL et al. (2004). Die unkastrierten Tiere der Rasse Duroc weisen fast zu 50 % hohe Androstenonwerte auf, bei den intakten Ebern der Rassen Hampshire, Yorkshire und Landrasse sind es nur zwischen fünf und acht Prozent (SQUIRES, 1999). Auch in einer Studie von WOOD et al. (2008) wird bei der Rasse Duroc ein viel höherer Skatolwert und ein noch weitaus höherer Androstenonwert festgestellt, als für Schweine der Rasse Large White.

Es ist demnach eine genetische Bestimmung des Androstenon- und Skatolgehaltes im Organismus gegeben. Zudem spielen aber Einflüsse der Umwelt eine Rolle. (CLAUS et al., 1994).

### **2.3.2 Impfung gegen Ebergeruch**

Die Impfung gegen Ebergeruch geschieht nach dem Prinzip der aktiven Immunisierung gegen GnRH und induziert die Bildung AntiGnRH-Antikörper, die GnRH neutralisieren. Nach dieser Immunisierung soll es zu einer Reduktion der Geschlechtshormone, einer verminderten Geschlechtshormon-Synthese, zur Reduktion des Androstenongehaltes im Fett, zur Abnahme der Aggressivität und zur Zunahme der Futteraufnahme, verglichen mit intakten Ebern, kommen. Bei einigen Tieren ist die Reaktion auf die Impfung aufgrund von Unterschieden in der Immunantwort ungenügend (MELOEN et al., 1994; EINARSSON, 2006). Diverse andere Autoren bestätigen die Wirkung der Immunisierung (DUNSHEA et al., 2001; METZ, 2003; JAROS et al., 2005; EINARSSON, 2006; HILBE et al., 2006). Der Impfstoff hat derzeit aber noch keine Zulassung in Deutschland. In Neuseeland, Australien und in einigen Ländern Südamerikas wird das Präparat bereits verwendet. Die Akzeptanz von Fleisch, das von „immunokastrierten“ Ebern stammt, beim Verbraucher ist noch ungewiss. Allerdings zeigt eine Umfrage von HOFER und KUPPER (2008) bei der Schweizer Bevölkerung eine vermehrte Akzeptanz, wenn der Verbraucher ausreichend über die Methode informiert wird. So ist es laut dieser Umfrage wichtig, nicht fälschlicherweise den Begriff „Hormonbehandlung“ zu verwenden, sondern von einer „Impfung“ zu sprechen.

In einer Studie von FONT I FURNOLS et al. (2008) wird die sensorische Akzeptanz des Fleisches immunokastrierter Schweine beim spanischen Verbraucher untersucht. Sie stellen fest, dass das Fleisch immunokastrierter Schweine genauso akzeptiert wird, wie das Fleisch weiblicher oder herkömmlich kastrierter männlicher Tiere. Außerdem liegt die Akzeptanz von Fleisch immunokastrierter Schweine höher, als die von Fleisch unkastrierter Eber.

### **2.3.3 Spermasexing**

Eine weitere Variante, die Problematik des Ebergeruches zu umgehen, wäre die Spermien derart zu selektieren, dass nur noch weibliche Nachkommen erzeugt werden.

Diese Selektion ist durch das Verfahren der Durchflusszytometrie möglich. Das Gewicht der Spermien hängt von ihrem DNA-Gehalt ab, der wiederum dadurch bestimmt wird, ob die Spermien ein X- oder Y- Chromosom tragen.

Dementsprechend werden sie bei diesem Verfahren sortiert und fluoreszierend markiert (JOHNSON, 2000). Beim Schwein ist jedoch zur Befruchtung ein großes Spermavolumen und eine hohe Anzahl von Spermien nötig (etwa 3 Mrd. motile Spermien/ 100 ml) (JOHNSON et al., 2000). Nach einer Studie von JOHNSON et al. (2005) ist die Spermioselektion routinemäßig in einer Größenordnung von 15 Millionen Spermien pro Stunde möglich. Umgerechnet werden demnach für die Herstellung einer Spermienportion für die künstliche Besamung der Sau etwa 200 Stunden benötigt. Somit wäre diese Methode mit einem immensen Zeitaufwand verbunden (ALM et al., 2006; HOFMO, 2006; RATH, 2007).

Deshalb ist ein Einsatz dieses Verfahrens unter Praxisbedingungen noch nicht denkbar (JOHNSON et al., 2005).

## **2.4 Schmerz**

Der Schmerz beim Menschen ist definiert als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer aktuellen oder potentiellen Gewebsschädigung in Verbindung steht oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird. Beim Tier ist dies nicht anwendbar, da man die Empfindungen nicht direkt erfragen kann. Trotzdem spricht man von Schmerzen bei Tieren, wenn das Verhalten und die Reaktionen auf entsprechende noxische Reize Analogien zu denen bei schmerzhaften Zuständen des Menschen zeigen (SANN, 2005).

Nach ZIMMERMANN (1986) stellt der Schmerz bei Tieren eine aversive sensorische Erfahrung dar, die durch aktuelle oder potentielle Verletzungen verursacht wird und in Folge protektive motorische und vegetative Reaktionen auslöst (zitiert nach SANN 2000, zitiert nach HACKBARTH und LÜCKERT, 2002).

STAFFORD und MELLOR (2007) weisen darauf hin, dass die Annahme allein, viele operative Eingriffe verursachten Schmerzen und sollten somit analgetisch begleitet werden, keinen direkten Beweis liefert, sondern lediglich eine Meinung über den empfundenen Schmerz darstellt.

### **2.4.1 Ursachen und Empfindung von Schmerzen**

Eine Noxe und die Nozizeption sind die Voraussetzungen für die Wahrnehmung eines Schmerzes.

Eine Noxe kann chemischer (Entzündungsmediatoren, Chemikalien), physikalischer (Dehnung, Zerrung, Trauma) oder thermischer (Hitze, Kälte) Natur sein. Nach Definition der IASP (1994) ist eine Noxe ein Reiz, der als schmerzhaft empfunden wird und mit tatsächlicher oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben werden kann.

Als Nozizeption bezeichnet man die Umwandlung der Noxe in ein neuronales Signal und dessen Weiterleitung über definierte Strukturen des Nervensystems bis in bestimmte Areale des Gehirns. Die darauf folgende Nozifension (Abwehrantwort auf Noxen) setzt sich zum einen aus bewussten Verhaltensänderungen und zum anderen aus Reflexantworten, wie Motorreflexe, autonome und endokrine Antworten, zusammen (THALHAMMER, 2006).

Morphologisch nichtkorpuskuläre, freie Nervenendigungen, sogenannte Nozizeptoren, reagieren auf spezifische noxische Reize. Deren Zellkörper liegt in den Hinterwurzelganglien (Spinalganglien). Die Nozizeptoren der Haut können eingeteilt werden in myelinisierte, mit A- $\delta$  Leitungsgeschwindigkeit leitende hochschwellige Mechanonozizeptoren, die sich erst bei hohen noxischen, mechanischen Reizstärken erregen lassen und einen schnellen, scharfen Schmerz auslösen können, und unmyelinisierte C-Fasern, die als polymodale Nozizeptoren auf chemische, mechanische und thermische Noxen reagieren. Diese lösen einen langsamen, dumpfen oder brennenden Schmerz aus. Eine weitere Gruppe der Nozizeptoren wird als schlafende Nozizeptoren bezeichnet, da diese durch physiologisch auftretende mechanische und noxische Reize nicht erregbar sind und nur durch pathologische Zustände, wie z.B. Entzündungen, sensibilisiert werden. Außer in der Haut befinden sich Nozizeptoren in Gelenken, Muskeln und inneren Organen, mit Ausnahme des ZNS.

Die erste Umschaltung der Signale erfolgt im Dorsalhorn des Rückenmarks. Die Neuronen können im selbem Rückenmarksegment auf die motorischen Systeme des ipsi- oder kontralateralen Ventralhorns wirken (motorische Reflexe) oder die präganglionären, sympathischen Neurone modulieren (sympathische Reflexe). Über den Vorderseitenstrang gelangen die Signale dann zum Thalamus und zum Hirnstamm und werden im ZNS weiterverarbeitet. Die Schmerzantwort erfolgt dann über eine motorische (absteigende motorische Bahnen des ZNS), eine vegetative

(Hypothalamus), eine sensorisch-diskriminative (Cortex) und eine affektive (Limbisches System) Komponente (SANN, 2005).

#### **2.4.2 Reduktion der Schmerzwahrnehmung**

Die Kontrolle bzw. Reduzierung von Schmerzen ist sowohl auf körpereigener als auch auf therapeutischer Ebene möglich.

So schaffen es Menschen sowie auch Tiere unter bestimmten Bedingungen, den Einfluss starker Noxen ohne erhebliche Wahrnehmung von Schmerzen zu überstehen. Dies geschieht über ein endogenes (endorphinerges) Schmerzkontrollsystem. Endorphine sind Peptide, die im Nervensystem sowohl zentral, als auch peripher vorkommen und Endorphinrezeptoren (Opioidrezeptoren) aktivieren. Diese Opioidrezeptoren finden sich entlang der gesamten Neuraxis. Über sie erfolgt die Kontrolle über diverse Körperfunktionen, so auch über die Reaktion bei Schmerz, Stresssituationen oder über das endokrine System. Sie sind prae- und postsynaptisch lokalisiert und an inhibitorisch wirkende GTP-bindende Proteine (G-Proteine) gekoppelt. Sie können über cAMP und Adenylatzyklen z.B. Ionenkanäle in ihrer Funktion beeinflussen.

Auf therapeutischem Wege ist die Schmerzreduktion insbesondere mit Opioiden effizient möglich. Dies geschieht durch die Kontrolle der über afferente Nervenbahnen, den myelinisierten, schnell leitenden A $\delta$ -Fasern und den nicht-myelinisierten (langsam leitenden) C-Fasern in die Substantia gelatinosa des Rückenmarks gelangenden Schmerzimpulse. Allgemein unterdrücken sie die Schmerzempfindung, schalten sie aber nicht völlig aus. Unterschieden werden hierbei starke Analgetika (morphinartige Analgetika), schwache Analgetika (Nicht-Opioid-Analgetika) und Analgetika vom Typ des Xylazins, wobei sie unterschiedliche Ansatzpunkte im nozizeptiven System haben. Des Weiteren kann die Schmerzwahrnehmung über den Einsatz von Anästhetika und Narkotika beeinflusst werden. Hierbei führen Anästhetika zwar zur Unempfindlichkeit, nicht jedoch auch unbedingt, im Gegensatz zu den Narkotika, zum Bewusstseinsverlust. Beispielsweise wirkt Ketamin als „dissoziatives“ Anästhetikum zentral analgetisch, führt aber nicht zur vollständigen Bewusstlosigkeit. Bei der Applikation von Lokalanästhetika wird die Schmerzempfindung nur in dieser Körperregion blockiert, jedoch geschieht dies bei vollem Bewusstsein (LÖSCHER 2007, 2006b).

### 2.4.3 Analgetika und ihr Einfluss auf die Schmerzreduktion

Analgetika sind Medikamente, die in der Lage sind, die Vermittlung der Schmerzimpulse vom Ort ihrer Entstehung bis zum zentralen Nervensystem, dem Ort der Schmerzwahrnehmung, zu hemmen oder zu verhindern. Dies geschieht durch ein Interferieren mit der Aktivierung der Nozizeptoren, der Transmission der Schmerzimpulse über afferente Neurone sowie mit der Schmerzverarbeitung im Rückenmark und Gehirn. Die „präemptive“ Anwendung eines Analgetikums vor einem schmerzhaften Eingriff ermöglicht nach SONG und CARR (1999) und HENKE und ERHARDT (2004) eine prophylaktische Schmerzbehandlung, die die übermäßige Stimulierung und daraus folgende Sensibilisierung der Schmerzleitungsbahnen unterbindet und somit auch den postoperativen Einsatz von Schmerztherapeutika reduzieren kann. Außerdem wird der Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses entgegengewirkt (DAHL und MØINICHE, 2004; POTSCHKA, 2006).

Als Schmerzursachen gelten verschiedene Arten von Noxen (siehe oben), die die Freisetzung von Schmerzmediatoren, z.B. Prostaglandinen, biogenen Aminen oder Kininen bewirken können.

In der Veterinärmedizin stehen mehrere Gruppen von schmerzstillenden Medikamenten zur Verfügung. Dies sind starke Analgetika (Opioide), sedativ-hypnotische Analgetika ( $\alpha_2$  – Adrenozeptor-Agonisten) und schwache Analgetika (Cyclooxygenasehemmer, nichtsteroidale Antiphlogistika).

#### 2.4.3.1 Nichtsteroidale Antiphlogistika

Die nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs, schwache Analgetika) eignen sich als potente Inhibitoren der Prostaglandinsynthese vor allem im peripheren Bereich zur Synthesehemmung von Schmerzmediatoren (z.B. Prostaglandine) (EBERT et al., 2002). HENKE (2006) beschreibt die Wirkung der NSAIDs als peripher antiinflammatorisch, analgetisch, antithrombotisch und antiendotoxisch, zentral analgetisch und antipyretisch.

Hinsichtlich der Entzündungsprozesse und der Schmerzentstehung spielen Prostaglandine (PG), Thromboxan (TX) und Leukotriene (zusammen bezeichnet man sie als Eikosanoide) eine zentrale Rolle. Die Eikosanoide werden aus

Arachidonsäure gebildet, welche in der Zelle nur in geringer Form frei vorliegt und zum Großteil Bestandteil der Membran-Phospholipide ist. Ihre Freisetzung erfolgt über die Phospholipasen A und C. Nach ihrer Freisetzung wird die Arachidonsäure zu PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>2α</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> und zu TXA<sub>2</sub> metabolisiert. Das Schlüsselenzym für diese Reaktion ist die Cyclooxygenase (KIETZMANN et al., 2002). Cyclooxygenasen liegen in zwei Isoformen vor, wobei COX-1 physiologisch in hohen Konzentrationen z.B. in der Magenschleimhaut und der Niere exprimiert wird und dort für wichtige Funktionen wie die thrombozytäre Homöostase und Magenschleimhautregeneration verantwortlich ist. COX-1 hemmende NSAIDs können somit vor allem bei Dauerbehandlung durch Reduktion der Prostaglandinsynthese zu gastrointestinalen Ulzera und Blutungen, aber auch zu Bronchospasmus und Niereninsuffizienzen führen. (DANNHARDT und KIEFER, 2001; KIETZMANN et al., 2002, HENKE, 2006). COX-2 ist ein induzierbares Isoenzym, das sich bei Entzündungsprozessen vermehrt anreichert und an der Synthese des PGE<sub>2</sub> beteiligt ist. PGE<sub>2</sub> kann zu einer Sensibilitätssteigerung der Nozizeptoren und einer Hyperalgesie in geschädigtem Gewebe führen. Durch Pyrogene wird die PGE<sub>2</sub>-Bildung im Hypothalamus verursacht. Dies führt über einen Regelkreis zu einer Erhöhung des Sollwertes für die innere Körpertemperatur. Somit wird die Wärmeabgabe vermindert und über eine gesteigerte Wärmeproduktion Fieber induziert (KIETZMANN et al., 2002, ILLES und ALLGAIER, 2004). Kommt es z.B. nach einer Verletzung zur Reizung der Zellmembran wird die Synthese von Prostaglandinen gesteigert und Entzündungsmediatoren wie Histamin erhöhen die Freisetzung.

Wird die Aktivität der Cyclooxygenase gehemmt, so wird auch die Synthese der Prostaglandine und Thromboxane reduziert. Als Folge davon kommt es zu geringerer Vasodilatation, Chemotaxis, Kapillarpermeabilität und zu einer verminderten bzw. gehemmten Sensibilisierung der Nozizeptoren. Die Hemmung der Cyclooxygenasen ist durch den Einsatz von nichtsteroidalen Antiphlogistika möglich, welche auch unter anderem für die perioperative Analgesie von HENKE und ERHARDT (2004) empfohlen werden.

Zu den nichtsteroidalen Antiphlogistika gehört eine Vielzahl von Verbindungen aus den Gruppen der Pyrazolidine (Phenylbutazon), Arylessigsäurederivate (Indometacin, Diclofenac), Arylpropionsäurederivate (Naproxen, Ibuprofen, Ketoprofen, Carprofen, Vedaprofen), Anthranilsäurederivate (Mefaminsäure, Flunixin,

Meclofenaminsäure, Tolfenaminsäure) und Oxicame, darunter auch das Meloxicam (LÖSCHER, 2006).

#### 2.4.3.2 Meloxicam

Meloxicam (4-Hydroxy-2-Methyl-N-(5-Methyl-2-Thiazolyl)-2H-1,2-Benzothiazin-3-Carboxamid-1,1-Dioxid) (Abb.1) gehört zu der Gruppe der Oxicame und ist derzeit zur oralen Verabreichung bei Hund und Pferd, zur Injektion bei Schwein, Hund, Katze und Rind zugelassen. Beim Schwein ist der Wirkstoff für die Anwendung bei nicht-infektiösen Bewegungsstörungen und zur unterstützenden Behandlung des Mastitis-Metritis-Agalactie-Syndroms zugelassen (HIRSCH et al., 2003; VETIDATA). Wie alle Oxicame verfügt es in vivo über eine ausgeprägte antiphlogistische und analgetische Wirkung und gehört zu Gruppe der „präferenziellen COX-2-Hemmstoffe“, d.h. sie hemmen COX-2 stärker als COX-1. LUCIO et al. (2006) stellen für das COX-2 selektivere Meloxicam, im Vergleich zu dem COX-1 selektiveren Piroxicam, eine geringere Teilungsfähigkeit in Liposomen und wässrigen Systemen mit einer höheren Fähigkeit, die Fließeigenschaften von Membranen und das Oberflächenpotential zu ändern, fest. Es weist nur eine geringe gastrointestinale und renale Toxizität auf.

Meloxicam wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert, nach intramuskulärer Applikation von 0,4 mg Meloxicam/kg KGW werden beim Schwein im Plasma  $C_{max}$ -Werte von 1,1-1,5 µg/ml innerhalb einer Stunde erreicht. Die mittlere Plasma-Eliminations-Halbwertszeit beträgt 2,5 Stunden. Beim Schwein wird es zu etwa gleichen Teilen über Harn und Fäzes ausgeschieden (KIETZMANN et al., 2002, LÖSCHER, 2006).

Meloxicam wird unter anderem in Studien von ZÖLS et al. (2006) und LANGHOFF et al. (2006) vor der Kastration männlicher Saugferkel angewendet. In beiden Untersuchungen wird eine signifikante Reduktion des Cortisolanstieges post castrationem nachgewiesen. Laut ZÖLS et al. (2006) und LANGHOFF et al. (2006) erweist es sich demnach als geeignet, kastrationsbedingte Schmerzen zu reduzieren.

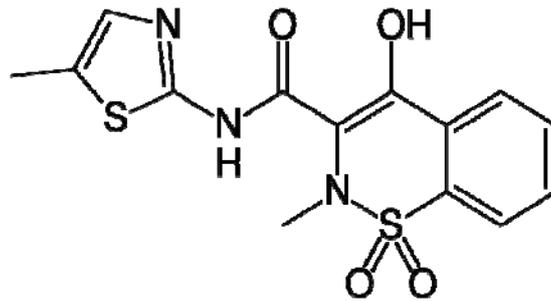


Abbildung 1: Meloxicam

Modifiziert nach FREY und LÖSCHER, 2007

In mehreren Untersuchungen im Bereich der Human- und der Tiermedizin kann eine Reduktion der postoperativen Schmerzen nachgewiesen werden (SLINGSBY und WATERMAN-PEARSON, 2000; REYES et al., 2002; AKARSU et al., 2004; DENEUCHE et al., 2004; GASSEL et al., 2004; LAREDO et al., 2004; LEECE et al., 2005). So ist Meloxicam nach einer Studie von BOSCH et al. (1997) auch in der Lage, etwa 40 Minuten nach intramuskulärer Applikation akute Schmerzen im Rücken beim Menschen zu reduzieren.

#### 2.4.3.2.1 Meloxicam als Injektionslösung

Meloxicam ist in „Metacam® 5mg/ml Injektionslösung“ (Boehringer-Ingelheim, Vetmedica GmbH, Ingelheim) als injizierbarer Wirkstoff enthalten. Beim Schwein ist die Dosierung mit 0,4 mg/kg KGW angegeben (FRITON et al., 2003; VETIDATA). Nach Herstellerangaben handelt es sich um eine wässrige Lösung, die als Konservierungsmittel Ethanol 15 %ig enthält. Meloxicam an sich besitzt einen pKa-Wert zwischen 1.09 und 4.14 und ist schlecht wasserlöslich, deshalb wurden dem Präparat zur Steigerung der Löslichkeit alkalisierende Stoffe hinzugefügt.

Nach intramuskulärer Applikation wird nach Herstellerangaben eine maximale Plasmakonzentration nach einer Stunde erreicht. Dabei werden über 98 % von Meloxicam an Plasmaproteine gebunden und die höchsten Konzentrationen in Leber und Niere gefunden. Meloxicam wird zu einem Alkohol, einem Säurederivat und mehreren polaren Metaboliten verstoffwechselt und die verabreichte Dosis jeweils zu 50 % über Urin und Fäzes ausgeschieden.

Die mittlere Plasma-Eliminations-Halbwertszeit beträgt beim Schwein nach intramuskulärer Verabreichung 2,5 Stunden (EUROPEAN MEDICINES AGENCY UNGEMACH, 2006).

#### 2.4.3.2 Meloxicam als orale Suspension

In „Metacam® 1,5 mg/ml orale Suspension für Hunde“ (Boehringer-Ingelheim, Vetmedica GmbH, Ingelheim) liegt Meloxicam zur peroralen Applikation vor. Als Konservierungsstoff ist hier Natriumbenzoat enthalten.

In der Regel erfolgt am ersten Behandlungstag beim Hund eine Initialbehandlung mit einer Dosis von 0,2 mg/kg KGW, die an den weiteren Tagen mit einer Dosis von 0,1 mg/kg KGW fortgesetzt wird. Die maximale Plasmakonzentration wird nach ca. 4,5 Stunden und ein Steady-state der Meloxicam-Plasmakonzentration am zweiten Behandlungstag erreicht. Eine Besserung der Symptome ist normalerweise nach 3 - 4 Tagen sichtbar.

Etwa 97 % des verabreichten Meloxicam sind an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,3 l/kg. Die verabreichte Dosis wird zu etwa 75 % über den Fäzes, der Rest über den Urin ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt etwa 24 Stunden (EUROPEAN MEDICINES AGENCY).

#### 2.4.3.3 Meloxicam bei der Kastration von Schweinen

Bereits 1993 testen MCGLONE et al. (1993) den Einsatz von Acetylsalicylsäure per os und Butorphanol nach intravenöser Applikation bei der Kastration acht Wochen alter Ferkel zur Schmerztherapie. Hierbei wird keine Veränderung des kastrationsbedingten Verhaltens festgestellt.

In einer Studie von KLUIVERS-POODT und SPOOLDER (2008) wird der Einsatz von Meloxicam bei der Kastration von drei bis fünf Tage alten Ferkeln unter anderem anhand der Parameter Vokalisation und Cortisol untersucht. In ihrer Studie wird den Tieren 15 Minuten vor, sowie 20 Minuten nach Kastration Blut entnommen. Sie stellen keinen signifikanten Unterschied zwischen den unbehandelt kastrierten Tieren und den vor der Kastration mit Meloxicam behandelten Tieren fest.

Weitere Ergebnisse liefern Untersuchungen von ZÖLS (2006), SCHULZ (2007) und LANGHOFF (2008). Hier wird die Kastration unter anderem nach Applikation eines

nichtsteroidalen Antiphlogistikums untersucht. Alle verwenden dabei neben anderen Präparaten ein NSAID mit dem Wirkstoff Meloxicam. Als Indikator der schmerzbedingten Stressreaktion wird der Serumcortisolspiegel herangezogen und in Blutproben vor, eine halbe Stunde und jeweils eine, vier und 24 Stunden nach Kastration dessen Wert ermittelt. In allen drei Studien kann bereits eine Stunde nach Kastration nachgewiesen werden, dass der Anstieg des Cortisolspiegels der mit Meloxicam behandelten Tiere signifikant niedriger ist, als der derjenigen Tiere, die ohne Behandlung kastriert wurden.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Untersuchung von MCGLONE et al. (1993) stellt der Wirkstoff Meloxicam somit eine geeignete Möglichkeit dar, den kastrationsbedingten Schmerz postoperativ zu reduzieren.

## 2.5 Cortisol

Das Corticosteroid Cortisol (Abb. 2) ist ein Abkömmling des Cholesterins. Dieses wird in der Nebennierenrinde (NNR) gebildet und stellt beim Schwein das wichtigste Glucocorticoid dar.

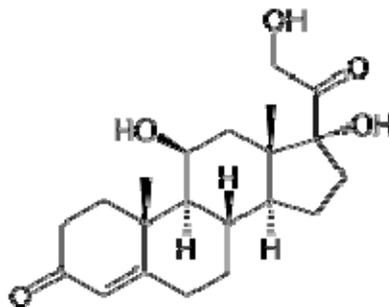


Abbildung 2: Cortisol

Modifiziert nach ENGELHARDT und BREVES, 2005

Cortisol wird von der Nebenniere in nicht gebundener Form in das Blut ausgeschüttet und dessen biologisch frei aktiver Hormonanteil durch die Sekretionsrate, Stoffwechselintensität, Konzentration der Bindungsproteine sowie die Ausscheidungsintensität bestimmt. Die Regulation der Cortisolkonzentration im Plasma erfolgt durch negative Rückkopplung und ist abhängig von der Tageszeit. Die Glucocorticoid-Sekretion wird durch ein neuroendokrines System gesteuert. Hypothalamus, Hypophyse und NNR wirken dabei in einem geschlossenen Regelkreis zusammen. Das Corticotropin-releasing hormone (CRH) wird im Hypothalamus gebildet und dessen Sekretion durch zentral freigesetzte

Neurotransmitter reguliert: Noradrenalin und GABA hemmen die Freisetzung, Acetylcholin und 5-Hydroxytryptamin fördern sie. CRH wirkt auf den Hypophysenvorderlappen und stimuliert die Sekretion von Corticotropin (ACTH), welches wiederum die Produktion und Ausschüttung von Cortisol bzw. Corticosteron durch die NNR anregt. Steigt die Glucocorticoid-Konzentration im Plasma an, wirkt dies auf die CRH-Sekretion hemmend, im Gegensatz dazu ein Konzentrationsabfall stimulierend (negatives Feedback) (THUN und SCHWARTZ-PORSCHKE, 1994).

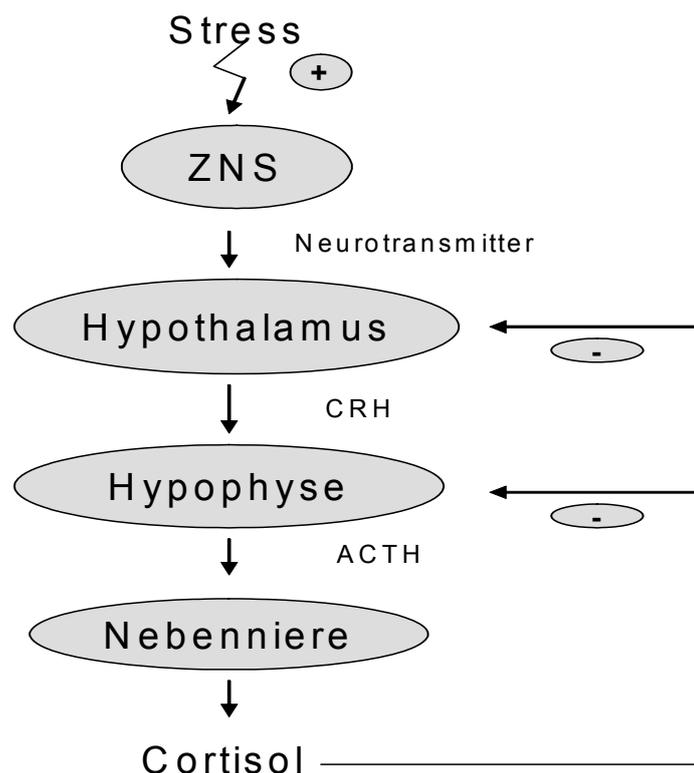


Abbildung 3: Neuroendokrine Regulation der Cortisolausschüttung, modifiziert nach MÖSTL, 2005

Die Konzentration des Cortisols im Plasma liegt beim Schwein zwischen 20 und 120 nmol/l. Es ist hauptsächlich an das Transportprotein Transcortin oder Albumin gebunden und kann bei Bedarf schnell zur Verfügung gestellt werden. Das freie, biologisch wirksame Cortisol liegt nur zu 10 - 15 % vor und ist beteiligt am Protein-, Fett-, und Kohlenhydratstoffwechsel (THUN und SCHWARTZ-PORSCHKE, 1994; BAMBERG, 1998; MÖSTL, 2005).

Wie andere Hormone auch, wird Cortisol nicht kontinuierlich, sondern episodisch sezerniert, wodurch neben der basalen Sekretion vorübergehend auch Schübe (Episoden) einer erhöhten Hormonkonzentration im Plasma auftreten. Diese

episodische Cortisolsekretion wird durch eine circadiane Rhythmik überlagert, wobei beim Schwein zwischen vier und zehn Uhr morgens die höchsten Cortisolkonzentrationen im Blut messbar sind (THUN und SCHWARTZ-PORSCHE, 1994; BAMBERG, 1998; MÖSTL, 2005). Bei Untersuchungen des Cortisols im Speichel von Ferkeln wird beim weiblichen Tier ein circadianer Rhythmus ab dem sechsten Lebenstag, beim männlichen Tier ab dem zehnten Lebenstag ermittelt (GALLAGHER et al., 2002), RUIS et al. (1997) stellt erst ab der 20. Lebenswoche einen beständigen Rhythmus fest. Außerdem ist in verschiedenen Studien über den jeweiligen Untersuchungszeitraum ein Absinken der Cortisolkonzentration pro Tag erkennbar (KATTESH et al., 1990; RUIS et al., 1997; GALLAGHER et al., 2002).

Der Abbau des Cortisols erfolgt enzymatisch in Leber, Niere und zum Teil in der Speicheldrüse, wobei die Plasmahalbwertszeit, abhängig von der Reduktaseaktivität in der Leber, der Hormonkonzentration im Blut, der Bindung an Plasmaproteine und der Leberdurchblutung, variiert. Sie beträgt im Durchschnitt zwischen 50 (Hund) und 110 (Mensch) Minuten (THUN und SCHWARTZ-PORSCHE, 1994).

### **2.5.1 Cortisolbestimmung**

Die Messung der Cortisolkonzentration kann in Speichel, Urin und Blut erfolgen. Bei der Untersuchung des Blutes ist die Bestimmung sowohl im Plasma, als auch im Serum möglich, wobei sowohl Heparin als auch EDTA als Antikoagulanzen verwendet werden kann. Bei einem Zusatz von EDTA sollte das Blut bald zentrifugiert werden, um einem Cortisolverlust entgegenzuwirken. Serum bzw. Plasma hingegen kann bis zu 48 Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden, ohne dass die Cortisolkonzentration beeinflusst wird. Bei der Bestimmung wird sowohl das freie, als auch das an Protein gebundene Cortisol erfasst. Als gängige Testverfahren werden Immunoassays (RIA, EIA) verwendet, wobei nur geringe Probenmengen (50 - 100 µl) nötig sind (THUN und LUTZ, 1984; THUN und SCHWARTZ-PORSCHE, 1994).

Das frei im Blut zirkulierende Cortisol diffundiert leicht in die Speicheldrüsen und kann mittels sensitiver Methoden direkt im Speichel ermittelt werden.

Allerdings fehlen in der Veterinärmedizin zuverlässige Angaben über die Referenzwerte. (COOPER et al., 1989; THUN und SCHWARTZ-PORSCHE, 1994).

SCHÖNREITER et al. (1999) stellen in ihrer Untersuchung einen Vergleich zwischen freiem und gesamtem Cortisol im Plasma und dem Cortisol im Speichel bei Ferkel im

Alter von zwei bis vier Wochen auf. Sie stellen fest, dass eine Korrelation zwischen Plasma- und Speichelcortisolkonzentration besteht, da der Einfluss der Kastration bis zur vierten Stunde nach dem Eingriff eine signifikant erhöhte Cortisolkonzentration sowohl im Plasma, als auch im Speichel bewirkt. Allerdings beurteilen sie die Speichelgewinnung beim Saugferkel als problematisch, da der Speichelfluss in diesem Alter aufgrund der fehlenden Kaubewegungen und mechanische Reizung durch Futterpartikel noch sehr gering ist und es sich durch die Verletzlichkeit der Maulschleimhaut als schwierig darstellt, Speichel zu gewinnen, der nicht durch Blut kontaminiert wurde.

Bei LUNDEHEIM et al. (2004) wird beim Mastschwein der Cortisolgehalt im Plasma mit dem im Speichel verglichen. Allerdings werden hier nur geringe Korrelationen festgestellt und damit die Untersuchung des Speichelcortisols als nicht geeignet befunden, eine Aussage über den Stress bei Tieren zu treffen.

Der Nachweis des freien Cortisols im Urin gibt ebenso Hinweise auf die Konzentration des freien, nicht an Protein gebundenen Cortisols im Plasma (THUN und SCHWARTZ-PORSCHKE, 1994). In einer Untersuchung von HAY et al. (2001) wird der Cortisolspiegel bei früh abgesetzten Ferkeln (sechster Lebenstag) gemessen. Dabei wird der Urin zwischen 7:00 und 8:00 Uhr morgens gemessen und am Tag nach dem Absetzen ein deutlicher Cortisol-Anstieg festgestellt.

### **2.5.2 Die Cortisolausschüttung unter Einwirkung von Stress und Schmerz auf den Organismus**

Eine allgemein gültige Definition des Begriffes „Stress“ ist bis dato noch nicht gefunden. Generell versteht man unter „Stress“ die Einwirkung physischer und psychischer Reize auf den Organismus und dessen individuell geprägte unspezifische Reaktion darauf.

Die circadiane Rhythmik der Cortisolausschüttung kann durch die Einwirkung unterschiedlicher Stressoren (z.B. Krankheit, Schmerz, etc.) beeinflusst werden (THUN und SCHWARTZ-PORSCHKE, 1994). LADEWIG (1994) beschreibt im heutigen Stresskonzept nach dem „Stundenglas-Modell“ Stress als Zusammenfassung „aller möglichen extraindividuellen Ereignisse, die in der Lage sind, ein breites Spektrum von intraindividuellen Reaktionen hervorzurufen, nachdem sie durch einen komplexen Filter von individuellen Unterschieden gegangen sind.“

Eine kurzzeitige Cortisolerhöhung bezeichnet er als „physiologische Stressreaktion“, die auf eine erhöhte Leistungs- und Anpassungsbereitschaft des Organismus hinweist.

Bei der Verarbeitung von Stressoren sind verschiedene endokrine Systeme beteiligt. Eine zentrale Rolle bei der Regulation dieser Stressreaktionen spielt dabei der Hypothalamus. Als „Verlängerung“ des Hirnstamms stellt er im Hinblick auf die Evolution den ältesten Teil des Gehirns dar, der die basalen Funktionen des Organismus steuert. Bei Stress wird die Hypothalamo-hypophysär-adrenale Achse mit Beteiligung von verschiedenen Hormonen aktiviert. Dieser Vorgang stellt schon seit längerer Zeit den Kern der Stressforschung dar. Um den Einfluss von Stress auf die Hormonsekretion nachzuweisen, muss allerdings die stressunabhängige, basale Sekretion berücksichtigt werden, d.h. es muss bekannt sein, ob es sich um eine „physiologische“ oder „pathologische“ Stressreaktion handelt und andere, potentielle stressauslösende Faktoren (wie beispielsweise die Probengewinnung) müssen ausgeschlossen werden können (LADEWIG, 1994).

Wirkt Stress auf den Organismus, so führt dies zunächst zum Anstieg von CRH und ACTH im Blut. Deren Maximalkonzentration wird nach etwa zwei bis fünf Minuten erreicht. Die maximale Konzentration von Cortisol ist spätestens nach einer Stunde im Blut messbar (BAMBERG, 1998).

VON BORELL (2001) stellt beim Schwein beispielsweise eine transport- und auch haltungsbedingte Cortisolerhöhung fest. Vor allem schmerzhaft chirurgische Eingriffe rufen auch einen Anstieg des Cortisolspiegels hervor, der unterschiedlich lang anhält (LAHRMANN und LADEWIG, 1993).

### **2.5.3 Cortisol als Parameter zur Schmerzbeurteilung bei der Kastration von Ferkeln**

Die Beurteilung von Schmerzempfindungen beim Tier ist eine schwierige Aufgabe, da es im Gegenteil zur Humanmedizin leider nicht möglich ist, den Patienten direkt zu befragen. Auch werden Schmerzreaktionen und Schmerzreize je nach Persönlichkeit des Betrachters unterschiedlich wahrgenommen. So werden zum Beispiel in einer Studie von HACKBARTH und MEUSER (2006) verschiedene Personen, eingeteilt nach verschiedenen Personengruppen (Tiermediziner, Mediziner, Tierschützer und Schlachthofpersonal), Geschlecht, dem Vorhandensein

von eigenen Kinder oder Haustieren und nach eigener Leiderfahrung, beauftragt, für verschiedene Eingriffe bei Tieren je nach Schmerzhaftigkeit auf einer Skala von eins bis zehn Punkte zu verteilen. Zusammenfassend wird erkannt, dass die Schmerzhaftigkeit der Eingriffe sehr weitgefächert bewertet wird. Zum Beispiel vergeben Tierschützer mehr Schmerzpunkte als die anderen Personengruppen und Frauen mehr als Männer, mit Ausnahme der Tiermedizinerinnen. Ein weiteres Ergebnis ist, dass allgemein eine wissenschaftliche Ausbildung zu einer weniger subjektiven und einer reflektierteren Schmerzbeurteilung zu führen scheint.

Um Schmerz objektiv bewerten zu können, werden verschiedene Verfahren untersucht. Schweine drücken ihren Gemütszustand über physiologische Reaktionen, Vokalisation und Veränderungen im Verhalten aus (WHITE et al., 1995). So wird beispielsweise in einer Studie von PUPPE et al. (2006) die Vokalisation bei Schmerz mittels eines automatischen Systems zur Erkennung und Analyse von Stresslauten beim Schwein (STREMOD) untersucht. Dabei liegt während der Kastration die Frequenz der Schreie 1 kHz über der Frequenz der Tiere, die nur scheinbar kastriert wurden. In Untersuchungen von MORTON und GRIFFITH (1985) und auch von MILITZER (2006) werden zur Beurteilung von Schmerzempfinden die Veränderung im Verhalten der Tiere herangezogen. Es werden hierbei vor allem Parameter wie das allgemeine Erscheinungsbild, Veränderung der Atem- und Herzfrequenz und Nahrungsaufnahme untersucht.

Nach PAUL-MURPHY et al. (2004) ist jedoch noch keine verlässliche, sensitive und wiederholbare Methode zur Erfassung von Schmerz und somit kein „Goldstandard“ vorhanden. Bei all der Vielzahl von Verfahren erwähnen VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al. (2007) die Messung von Stresshormonen wie das Cortisol als geeignetes Mittel, indirekt akuten Schmerz nachzuweisen. Im Gegensatz zu den anderen Verfahren steigt dieser Parameter erst zeitversetzt zum Schmerzgeschehen an (WHITE et al., 1995; PRUNIER et al., 2005).

Bereits 1997 wird in einer Studie von MOLONY und KENT bei Schafen und Kälbern das Serumcortisol erfolgreich zur Bestimmung und Quantifizierung von akutem Schmerz beim Kürzen des Schwanzes und/oder Kastrieren verwendet.

SCHÖNREITER et al. (1999) bestimmen bei männlichen Ferkeln im Alter von zwei bis vier Wochen den Cortisolgehalt im Speichel, im Plasma und das Gesamtcortisol. Dies geschieht zehn Minuten vor sowie eine, zwei, drei, vier und 24 Stunden nach

Kastration sowie zu den gleichen Zeitpunkten bei scheinkastrierten Kontrolltieren. Sie stellen bis vier Stunden nach dem chirurgischen Eingriff signifikante Unterschiede in der Serumcortisolkonzentration im Vergleich zu dem Serumspiegel vor dem Eingriff fest.

In einer Studie von PRUNIER et al. (2005) werden zur Bestimmung des kastrationsbedingten Schmerzes der Cortisol- und ACTH- Gehalt im Plasma untersucht. Dafür werden sieben bis acht Tage alten Ferkeln 15 und 2 Minuten vor, sowie 2, 15, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten nach dem Eingriff Blut entnommen. In zwei weiteren Gruppen werden die Tiere zur Kontrolle lediglich scheinkastriert, bzw. gar keiner Manipulation unterzogen. Das Ergebnis der Blutuntersuchung zeigt fünf bis 60 Minuten bzw. 15 bis 90 Minuten nach Kastration, höhere Plasma ACTH-, bzw. Cortisol-Werte für die kastrierten Ferkel im Vergleich zu den scheinkastrierten und ungehandelten Ferkeln.

Bei ZÖLS (2006), SCHULZ (2007), ZANKL (2007) und LANGHOFF (2008) werden vier bis sechs Tage alte männliche Saugferkel entweder nur scheinkastriert, normal kastriert oder nach entsprechender Medikation kastriert. Dabei werden jeweils vor und eine, vier und 24 Stunden nach dem Eingriff bei ZÖLS (2006) und ZANKL (2007), sowie außerdem bereits eine halbe Stunde nach dem Eingriff bei SCHULZ (2007) und LANGHOFF (2008) Blutproben entnommen und auf ihren Cortisolgehalt untersucht. Der Basalwert des Cortisols vor jeglicher Manipulation ist dabei bei allen Tieren in allen vier Studien auf einem ähnlichen Niveau. Die Kastration verursacht in allen Studien eine signifikante Erhöhung des Cortisolgehaltes im Serum. SCHULZ (2007) und LANGHOFF (2008) stellen bereits eine halbe Stunde nach dem Eingriff die Maximalkonzentration des Serumcortisols fest und auch bei ZÖLS (2006) und ZANKL (2007) ist der Cortisolgehalt eine Stunde nach Kastration noch hoch. Vier Stunden nach dem Eingriff ist das Niveau des Serumcortisols bereits in allen vier Studien deutlich abgesunken und liegt 24 nach Kastration wieder im Bereich des Basalwertes. Bei den Tieren der Handlingsgruppen kann zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung des Cortisolspiegels festgestellt werden.

Um das Ergebnis der Studie zu erhärten, beobachtet LANGHOFF (2008) zusätzlich das Verhalten der Ferkel. Auch hier zeigen die Tiere, die ohne Medikation kastriert werden, im Gegensatz zu den Ferkeln, die entweder scheinkastriert oder nach Behandlung kastriert werden, die deutlichsten Unterschiede. Diese Abweichungen

vom Normalverhalten werden anhand verschiedener Parameter, wie zum Beispiel vermehrtes Wackeln mit dem Schwanz, Scheuern des Scrotalbereiches und häufiger Positionswechsel beurteilt. Auch hier zeigen die scheinkastrierten Tiere keine deutlichen Unterschiede zum Verhalten vor jeglicher Manipulation. Die Verhaltensbeobachtungen bestätigen damit die Ergebnisse der Untersuchungen anhand der Cortisolkonzentration.

## **2.6 Eisen**

Eisen ist ein Spurenelement, das für viele Stoffwechselfvorgänge von essentieller Bedeutung ist und auch mit dem höchsten Gehalt aller Spurenelemente von 70 – 100 mg/kg Körpermasse im Tierkörper vorkommt.

### **2.6.1 Eisenverbindungen**

Eisenverbindungen liegen in zwei- ( $\text{Fe}^{2+}$ ) oder dreiwertiger ( $\text{Fe}^{3+}$ ) Form vor, der größte Teil des im Körper vorhandenen Eisens ist an Proteine gebunden.

All jene Enzyme und Proteine, die Eisen als Bestandteil zum Aufbau oder als Cofaktor für ihre Funktion im Organismus benötigen, werden als essentielle Eisenverbindungen bezeichnet. Die größte Gruppe der essentiellen Eisenverbindungen stellen die Hämproteine (Verbindungen, die Eisen in Form eines Häm-Anteils enthalten) dar. Zu diesen gehören Hämoglobin, Myoglobin, Cytochrome und andere Enzyme, wobei Hämoglobin mit 50 - 70 % den weitaus größten Anteil des gesamten Körpereisens ausmacht. Myoglobin enthält um die 10 %, Cytochrome und andere Enzyme 0,1 - 0,4 % des gesamten Körpereisens (MÄNNER und BRONSCH, 1987; LEHNINGER, 2001). Sauerstofftransport, die Beteiligung am Energiestoffwechsel in den Zellen und die spezifische Abwehr sind die Funktionen dieser eisenhaltigen Verbindungen (MORRIS, 1987; LEHNINGER, 2001), als Co-Enzym der Cytochrome ist das Eisen in der mitochondrialen Atmungskette am Elektronentransport beteiligt (FORTH und RUMMEL, 1996).

## 2.6.2 Eisentransport- und Eisenspeicherproteine

20 - 30 % des verfügbaren Eisens sind in Eisenspeicher- und Eisentransportproteinen enthalten. Speicherorgane sind Leber, Milz und zu geringen Teilen das Knochenmark.

Zu den Speicherproteinen gehört das schnell mobilisierbare Ferritin und das schwer mobilisierbare, wasserunlösliche Hämosiderin (MÄNNER und BRONSCH, 1987; KIRCHGESSNER, 1997).

Ferritin entsteht aus Apoferritin, welches Eisen in dreiwertiger Form bindet. Es ist in der Darmschleimhaut maßgeblich an der Absorption von Eisen beteiligt (KIRCHGESSNER, 1997) und bindet Eisen in Leber und Milz, wobei es 20 - 24 % Eisen aufnehmen kann. Es kommt in allen Körperzellen und im Blutplasma vor.

Hämosiderin befindet sich in den Zellen des RES von Leber, Milz und Knochenmark. An dieses wird 35 % des Eisens in der Leber gebunden (MORRIS, 1987; LEHNINGER, 2001).

Überschüssig vorhandenes Eisen wird im gleichen Verhältnis an Ferritin und Hämosiderin in der Leber gebunden und für den diaplazentaren Transport zum Fetus und für die Erythropoese verwendet (MORRIS, 1987).

Zu den Transportproteinen zählen Hämopexin, Haptoglobin und Transferrin. Über Hämopexin und Haptoglobin erfolgt der Transport von freiem Häm und Hämoglobin in die Leber. Die bei Hämolyse in das Plasma freigesetzten Bestandteile werden von diesen abtransportiert, Häm von Hämopexin und Hämoglobin von Haptoglobin (URICH, 1990).

Transferrin ist ein eisenbindendes Globulin, wird in der Leber synthetisiert und bindet Eisen im Plasma, wobei es zwei  $\text{Fe}^{3+}$  aufnimmt. Unbeladen wird es als Apoferrin bezeichnet (STRYER, 1996; KIRCHGESSNER, 1997; FLACHOWSKY, 2005;). Physiologisch ist Transferrin zu einem Drittel mit Eisen beladen, der Rest steht als Transportreserve zur Verfügung.

70 - 90 % des an Transferrin gebundenen Eisens werden für die Hämoglobinsynthese verwendet. Der Rest wird gespeichert oder für die Synthese von eisenhaltigen Enzymen genutzt (BOLLWAHN et al., 1983; BUDDECKE, 1989)

## 2.6.3 Die Eisenresorption

### 2.6.3.1 Eisenresorption

Eisen wird mit der Nahrung als organisches porphyringebundenes Eisen (Hämeisen) oder als Eisenhydroxid zugeführt (REHNER und DANIEL, 1999) und durch eine Hämoxygenase freigesetzt (CHRISTEN und JAUSSE, 2005) (Abb.4).

Etwa 5 - 15 % des oral aufgenommenen Eisens wird im Darm resorbiert, wobei das mit der Nahrung aufgenommene Eisen zum größten Teil dreiwertig ( $\text{Fe}^{3+}$ ) ist. Um resorbiert werden zu können, muss es zu zweiwertigem Eisen ( $\text{Fe}^{2+}$ ) reduziert werden, was über Vitamin C, Cystein, Gluthathion oder Salzsäure begünstigt wird (RUDOLPHI, 1975; WICK et al., 1991; SCHARRER und WOLFRAM, 2000). Die Reduktion wird an der Bürstensaummembran des Dünndarmepithels mittels einer membranständigen Eisenreductase katalysiert.

Als  $\text{Fe}^{2+}$  gelangt das Eisen hauptsächlich im Duodenum durch aktiven Transport über Membranrezeptoren und Endocytose (CHRISTEN, JAUSSE, 2005), gebunden an ein Glycoprotein (z.B. Gastroferrin), zusammen mit  $\text{H}^+$  „bergab“ in die Mucosazellen der Dünndarmschleimhaut. Hier wird es an ein cytoplasmatisches Protein (Mobilferrin, EBP=eisenbindendes Protein) gebunden, durch die Zelle transportiert und an der basolateralen Membran wieder von ihm abgespalten. Von dort wird es ins Plasma abgegeben, von der Cu-haltigen Ferrooxidase Coeruloplasmin zu  $\text{Fe}^{3+}$  oxidiert und an Transferrin gebunden (SCHARRER und WOLFRAM, 2005). Die Bindung an dieses Protein ist deshalb notwendig, weil das dreiwertige Eisen im wässrigen Medium nur eine begrenzte Löslichkeit besitzt und bei physiologischem pH-Wert zur Polymerisation neigt (LÖFFLER und PETRIDES 2003).

Jedes Transferrinmolekül bindet zwei Atome des dreiwertigen Eisens, was wahrscheinlich zu einer Konformationsänderung des Proteins führt, wodurch das eisenbeladene Transferrin leichter an die Membran der Zelle, an die das Eisen abgegeben werden soll, gebunden werden kann.

Durch die Oxidation von  $\text{Fe}^{2+}$  zu  $\text{Fe}^{3+}$  während und nach der Ausschleusung durch die basolaterale Membran, wird für den Austritt von  $\text{Fe}^{2+}$  ein Konzentrationsgefälle aufrechterhalten. Ebenfalls kann  $\text{Fe}^{3+}$  nach der teilweisen Oxidierung während des Transfers durch die Epithelzelle in dieser Form an das in der Epithelzelle vorhandene Protein Apoferritin gebunden werden, wodurch Ferritin entsteht (SCHARRER und

WOLFFRAM, 2005).

Etwa 70 - 90 % des Eisens, welches an Transferrin gebunden ist, werden durch die Erythrozytenvorstufen im Knochenmark für die Hämoglobinbiosynthese verwendet, der Rest wird für die Biosynthese von Enzymen und Coenzymen verbraucht oder dem Eisenspeicher zugeführt. Eisen, das nicht für die Biosynthese von Hämoglobin und anderen wichtigen Proteinen verwendet wird, wird zunächst als Ferritin abgelagert. Ist der Ferritinspeicher gefüllt, erfolgt die Speicherung des restlichen Eisens als Hämosiderin (LÖFFLER und PETRIDES 2003).

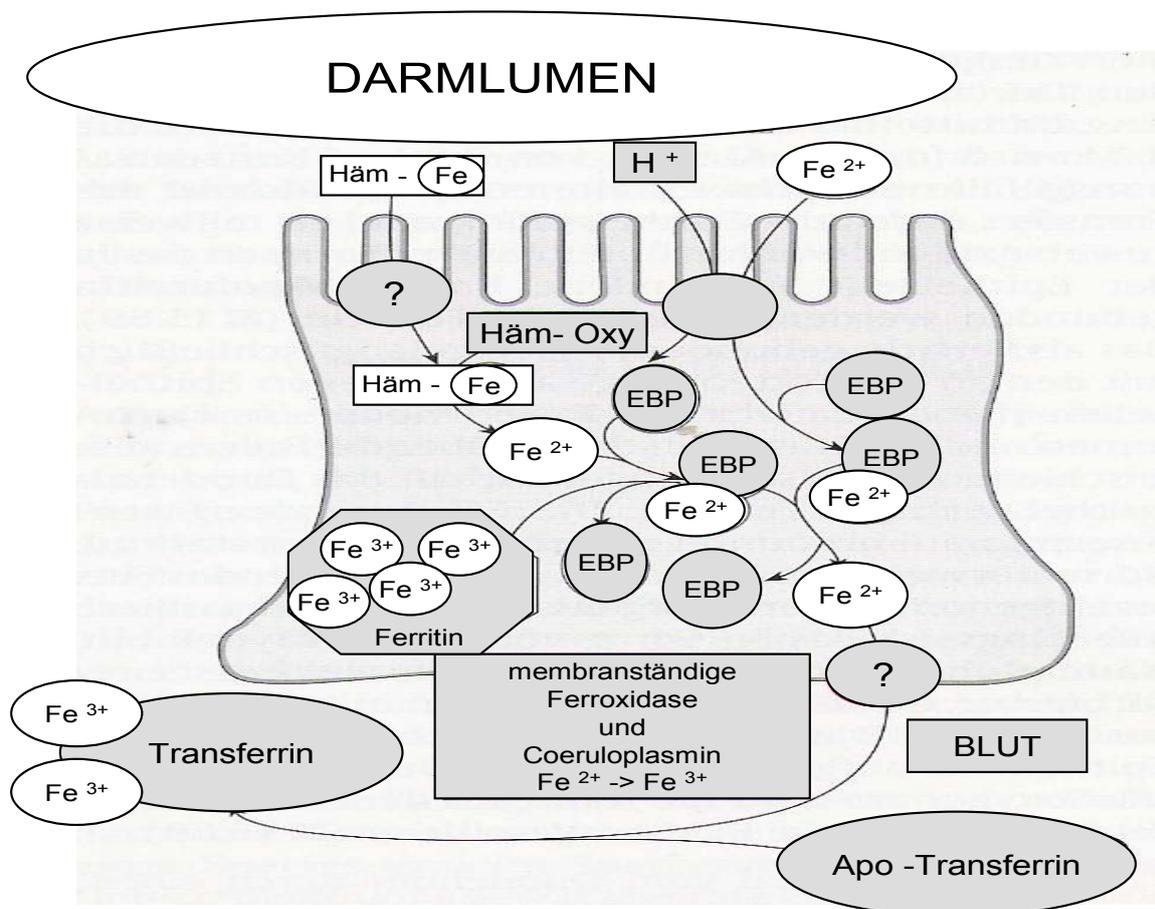


Abbildung 4 : Modell der intestinalen Eisenresorption.

EBP = Fe<sup>2+</sup>-bindendes Protein, Mobilferrin

modifiziert nach SCHARRER und WOLFFRAM, 2005

### 2.6.3.2 Eisenresorption im Hinblick auf die Beeinflussung der Resorption und Interaktionen mit anderen Parametern

Die Eisenresorption erfolgt in Darmmucosazellen, die aus Stammzellen in den Brunner'schen Krypten entstehen. Sie proliferieren und differenzieren zu Vorläuferzellen, aus denen sich die Mucosazellen mit resorptiven Eigenschaften entwickeln. FORTH et al. (1965) vermuten bereits, dass die Mucosa des Darmes ein System mit begrenzter Kapazität besitzt, das für die Eisen-Resorption und deren Regulation verantwortlich ist.

Anscheinend wird der Körpereisenbestand über Veränderungen der Transferrinrezeptor- und Ferritinexpression von den Vorläuferzellen registriert. In diesen ist mit dem Transferrinrezeptor das HFE-Protein assoziiert, das auf noch unbekannte Weise an der Registrierung beteiligt ist. Bei Mutationen in dem Gen für das HFE-Gen kommt es zu chronischen Eisenüberladungen des Organismus.

Darüber hinaus werden in der Vorläuferzelle über sogenannte eisenregulatorische Elemente die Eisentransportproteine programmiert, die dann in der differenzierten Mucosazelle bestimmen, wie viel Eisen aus dem Duodenum resorbiert wird.

Die Resorption des Eisens geschieht in mehreren Schritten unter der Beteiligung verschiedener Proteine, wobei das Eisen die apikalen und basolateralen Membranen der duodenalen Mucosazelle passieren muss, um vom Darmlumen in die Blutbahn zu gelangen. Die Aufnahme in die Mucosazelle geschieht durch den Transporter für zweiwertige Metalle DMT1 (auch NRAMP-2), der auch andere zweiwertige Metalle wie Mangan, Cobalt, Kupfer, Cadmium und Blei transportiert. In der Mucosazelle wird das Eisen entweder als das Eisenspeicherprotein Ferritin gespeichert oder mit dem Shuttle-Protein Mobilferrin über die basolaterale Membran in das Plasma transportiert. Wahrscheinlich wird in die Zelle aufgenommenes Hämeisen durch die Hämoxygenase aus dem Porphyringerüst freigesetzt und in den Mobilferrin-Shuttle eingeschleust. Auf der basolateralen Membran fungiert ein Komplex aus dem Metalltransporter IREG/MTP1 und Hephaestin, einem Caeruloplasmin-ähnlichen Protein, das  $\text{Fe}^{2+}$  wieder zu  $\text{Fe}^{3+}$  oxidiert, als Transporter. Von hier wird das Eisen auf Transferrin, das Eisentransportprotein des Plasmas, übertragen.

Etwa 10 % des mit der Nahrung aufgenommenen Eisens wird resorbiert, mit der Höhe des Bedarfs steigt dieser Prozentsatz bis auf 40 % an. Eisen liegt zum Großteil als  $\text{Fe}^{3+}$  vor, als Eisenhydroxid oder als Porphyrineisen. Diese Verbindungen werden

im sauren Milieu des Magens in freie Eisenionen und locker gebundenes organisches Eisen gespalten. Daran sind sowohl die Magensalzsäure, als auch organische Säuren (in Nahrungsmitteln und Verdauungssäften) beteiligt.

Bereits FORTH et al. (1965) stellen in einem Versuch mit radioaktiv markiertem Eisen bei Ratten fest, dass die Eisenresorption von  $\text{Fe}^{3+}$  nur ein Viertel der  $\text{Fe}^{2+}$  - Resorption beträgt.

Die Umwandlung von  $\text{Fe}^{3+}$  zum besser löslichen und besser resorbierbaren  $\text{Fe}^{2+}$  erfolgt durch reduzierende Substanzen in Nahrungsmitteln, wie Sulfhydrylgruppenenthaltende Aminosäuren (Cystein in Proteinen) oder Ascorbinsäure sowie eine Mucosa-assoziierte Ferrireductase. Eine Hemmung der Eisenresorption geschieht durch phosphatreiche Nahrung, Phytate (im Getreide) und Oxalate. Zudem sind verschiedene Regulatoren an der Eisenresorption beteiligt. So blockiert eine mehrtägige Eisenzufuhr die weitere Eisenaufnahme in die Mucosazellen (Nahrungs-Regulator, früher auch Mucosablocktheorie). Der Gesamtkörpereisenbestand wirkt sich regulatorisch auf die Resorption aus (Speicher-Regulator), die Menge des resorbierten Eisens wird bei einem Eisenmangelzustand auf das 2 - bis 3fache moduliert. Die hierbei zugrunde liegenden molekularen Vorgänge sind noch ungeklärt, jedoch wird vermutet, dass dieser Regulationsmechanismus die Brunner'schen Kryptenzellen über eine Regulation der Expression des apikalen DMT1-Transporters programmiert.

Der erythropoetische Regulator fungiert als drittes Regulationsprinzip. Es reguliert die Eisenresorption nach den Erfordernissen der Erythropoese. Dies geschieht wahrscheinlich über ein lösliches Signalmolekül, das vom Knochenmark über das Blutplasma zum Darm gelangt und dort die Resorption des Eisens reguliert.

Bei vermehrtem Bedarf kann das Eisen aus dem Ferritinspeicher in der Mucosa mobilisiert werden. Ist der Eisenbedarf gedeckt, geht das mucosale Ferritin mit der physiologischen Desquamation der Darmepithelien nach zwei bis drei Tagen verloren.

Der Gesamtbestand an Körpereisen kann indirekt über das im Plasma vorhandene Ferritin bestimmt werden. Sinkt der Gesamtkörpereisenbestand ab, steigt gleichermaßen die Eisenresorption an. So wird auch bei zunehmender Verringerung des Plasmaferritinspiegels ein höherer Prozentsatz einer konstanten Menge oral zugeführten Eisens resorbiert.

Der genaue Informationsmechanismus der Mucosazellen über den Gesamtkörperereisenbestand und die Regulation der Eisenaufnahme in den Organismus ist noch unklar. Anhand von nachweisbaren Transferrinrezeptoren an der basalen Membran der Vorläuferzellen wird eine Beteiligung dieses Systems an der Informationsübertragung über die Eisenbedürfnisse des Organismus vermutet (LÖFFLER und PETRIDES, 2003).

THORÉN-TOLLING und JÖNSSON untersuchen 1977, ob eine unterschiedliche Applikation von Eisen beim Saugferkel die Resorption im Organismus beeinflusst. Dabei wird Eisendextran oral und intramuskulär verabreicht und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Applikation die Anreicherung des Eisens in verschiedenen Organen, wie Leber, Milz, Mesenteriallymphknoten, Körperlymphknoten, Jejunum und Ileum untersucht. Die Untersuchungen ergeben, dass sich die zelluläre Verteilung von oralem und i.m. verabreichten Eisendextran beim neugeborenen Ferkel ähnelt. Somit kommt der Art der Applikation für die Verteilung des Eisens im Körper keine große Bedeutung zu.

Auch nach DILOV und DZHUROV (1975) war die Verteilung von Injektionseisen (hier unter anderem Myofer 100<sup>®</sup>) vor allem phagozytiert im Makrophagen in den regionalen Lymphknoten, der Leber, den Nieren und im Knochenmark zu sehen.

Zum Teil wird die Resorption von Eisen durch Interaktionen mit anderen Substanzen beeinflusst. Bei HILL and MATRONE (1970) wird beschrieben, dass eine Interaktion von Spurenelementen auf ihre Nähe zueinander im Periodensystem und die ähnliche Elektronenvalenz zurückzuführen ist. Eisen steht gemeinsam mit neun anderen Elementen (Scandium, Titanium, Vanadium, Chromium, Mangan, Kobalt, Nickel, Kupfer und Zink) in der vierten Periode des Periodensystems. Der Untersuchung nach wird festgestellt, dass Elemente, die ähnliche physikalische und chemische Eigenschaften besitzen, sich in biologischen Systemen antagonisieren.

DAVIS (1980) stellt dar, dass die Interaktionen zwischen Zink, Kupfer und Eisen im Futter, im Darmlumen, in den Zellen unterschiedlicher Organe, bezogen auf den Transportmechanismus, in Zielorganen und schließlich während des katabolischen Prozesses, der zur Exkretion führt, stattfinden können. Anhand von tierartigen Unterschieden, Einfluss der Genetik, unterschiedlichen diätetischen Quellen und eventuell bestehenden Erkrankungen, sind die Mechanismen der Interaktionen nicht völlig verstanden. HILL et al. (1983a) beschreiben diese drei-Wege Interaktion bei

einer Nachkommenschaft von Sauen, die mit 5000 ppm Zink gefüttert wurde. Während Zink und Eisen in der Leber anstiegen, war hepatisches Kupfer abgesunken. Das NCR-42 nutrition Committee (HILL et al., 2000) berichtet von einer Veränderung von Fe und Cu im Plasma, wenn Ferkeln Zink in pharmakologischen Konzentrationen gefüttert wird. Zuvor stellen HILL et al. (1983b) fest, dass Schweine mit Cu-Mangel eine Verminderung von Zn-Konzentration in manchen Geweben aufweisen, während die Eisen-Konzentration in Leber und Haar erhöht ist. In einer Untersuchung von HOEFER et al. (1960) werden Calcium, Zink, Eisen und Kupfer eingesetzt, um ihren Einfluss auf das Ferkelwachstum und die Inzidenz von Parakeratose zu beurteilen. Die Untersuchung ergibt, dass die Kombination von Eisen und Zink weniger effektiv ist, als die Gabe von Zink allein. So lässt auch dies vermuten, dass ein Antagonismus zwischen diesen beiden Elementen besteht.

Auch SCHMIDT et al. (1992) beschreiben in ihrem Versuch die Korrelationen von Eisen und den Spurenelementen Kupfer und Zink. Sie stellen fest, dass der Anstieg der Eisenkonzentration im Serum infolge einer Eisen-Supplementation beim Ferkel ein Absinken der Kupferkonzentration in manchen Fällen und der Zinkkonzentration in den meisten Fällen nach sich zieht. Außerdem wird der Effekt diätetischer Komponenten auf die Verfügbarkeit von Eisen für die Absorption untersucht.

Bei Untersuchungen von GÜNTHER et al. (1988) wird bei Ratten jeweils in Serum und Leber von Muttertier und Fetus nach der Fütterung einer zinkarmen Diät ein Anstieg von nicht Häm-gebundenen Eisen festgestellt, der sich bei Tieren, denen oral Salicylsäure verabreicht wurde, noch drastischer darstellt.

Eisen, das in Soja-Produkten enthalten ist, ist nicht verfügbar für den Organismus. Nach MACFARLANE et al. (1990) besteht ein Unterschied zwischen verschiedenen Soja-Produkten, je nach Gehalt und Zusammensetzung der Proteine. PERÉS-LLAMAS et al. (1996) behaupten, dass der Einfluss einer Proteinquelle auf die Verfügbarkeit von Eisen zur Absorption auf die Menge von freien Aminosäuren und/oder kleinen Peptiden, die während der Verdauung freigesetzt werden, zurückzuführen ist. Dies kann allerdings auch auf das Phytat zurückgeführt werden, das dafür bekannt ist, Fe zu reduzieren, wofür ihr Häm-Anteil oder Aminosäureprofil verantwortlich sein kann. Milchprodukte sollen aufgrund ihres hohen Ca-Gehaltes die Eisen-Resorption senken.

SCHÜMANN (1988) beschreibt beim Menschen Fe-resorptionsfördernde Komponenten wie Fleisch, Aminosäuren, Polycarbonsäuren und Ascorbat und

Hemmstoffe der Eisenresorption wie z.B. Kleie und Sojaprodukte, Gemüse und Eispeisen.

#### **2.6.4 Maternofetaler Eisentransport**

Das Uteroferrin ist für den Transport des Eisens von der Muttersau zum Ferkel verantwortlich. Uteroferrin ist eine progesteroninduzierte saure Phosphatase, die in großen Mengen im Endometrium des Uterus beim Schwein sezerniert wird. Während der Trächtigkeit transportiert sie Eisen über die Chorioallantois für die fetale Hämatopoese. (BAUMBACH et al., 1984). Dabei nimmt es zwei Eisenatome auf und transportiert sie über die Umbilicalvene in den fetalen Kreislauf (RENEGAR et al., 1982; ROBERTS et al., 1986). Der Eisentransport ist im zweiten Trächtigkeitsdrittel am größten und wird auch trotz erhöhten Bedarfes im letzten Drittel nicht gesteigert (DOUGLAS et al., 1972), der Uteroferrinspiegel sinkt nach einem Anstieg vom 30. bis zum 60. Trächtigkeitstag stark ab. Eisen aus maternalem Blut, das an Transferrin bzw. Ferritin gebunden ist, kann beim Schwein anscheinend nicht von der epithelio-chorialen Plazenta in den fetalen Kreislauf eingebracht werden (RENEGAR et al., 1982).

Eine vermehrte Eisenversorgung der Muttertiere während der Trächtigkeit und Laktation, um die Ferkel mit einem höheren Fe - Spiegel auszustatten, sind bisher ohne nennenswerten Erfolg (HEINRITZI, 2006).

#### **2.6.5 Der Eisenstoffwechsel des neugeborenen Ferkels**

Bei neugeborenen Säugetieren herrscht ein hoher Eisenbedarf für das Wachstum, das Eisenangebot in der hauptsächlich aus Milch bestehenden Nahrung ist jedoch gering und muss somit durch die Mobilisierung von pränatal angelegten Reserven ergänzt werden. Das Ferkel kann hauptsächlich auf jenes Speichereisen zurückgreifen, welches mittels Uteroferrin über die Plazenta transportiert wurde. Beim menschlichen Säugling stellt das Eisen, das während der Geburt mittels maternofetaler Transfusion in den Organismus des Neugeborenen gelangt, eine wichtige Eisenreserve dar. Beim Saugferkel ist dies kaum von Bedeutung (PINDUR und PINDUR, 1991).

### **2.6.6 Eisenmangel des Ferkels und Notwendigkeit der Supplementierung**

Erwachsene Tiere erhalten meist ausreichende Eisenmengen über das Futter. Der Eisenbedarf beläuft sich bei den Sauen auf 80 - 90 mg/kg Lebendmasse.

Neugeborene Ferkel verfügen nur über einen geringen Eisenvorrat, der etwa 30 mg/kg Lebendmasse beträgt, wobei dieser Wert zwischen und innerhalb der Würfe erheblich schwanken kann. Ein Teil der Ferkel wird dadurch bereits mit einem Eisendefizit geboren (ZAREMBA und HÜHN, 2002; HEINRITZI, 2006). Ein Ferkel mit 1,5 kg Körpergewicht besitzt nach BOLLWAHN et al. (1983) etwa 60 mg Körpereisen, davon sind 132 µg an Transferrin gebunden, 12 mg als Speichereisen, und 48 mg in Hämoglobin und Myoglobin. Nach ZIMMERMANN (1995) liegt der Eisenbedarf eines Ferkels mit einer Tageszunahme von 250 g bis zum 28. Lebenstag bei mindestens 280 mg Eisen.

Neugeborene Ferkel besitzen eine hohe erythropoetische Aktivität. Für die Synthese von Hämoglobin, Myoglobin und eisenhaltigen Enzymen benötigen sie je nach Wachstumsphase 10 - 12 mg Eisen pro Tag. Ferkel verfügen über ein sehr schnelles Wachstum. So wachsen sie dreimal schneller als das Wildschwein und neunmal schneller als der Mensch oder das Rind. Durch dieses rasche Wachstum und die damit verbundene Blut- und Muskelzunahme ist der Eisenbedarf sehr hoch (HEINRITZI, 2006).

Aus der Sauenmilch, die von Natur aus über einen ungenügenden Eisengehalt verfügt, erhält das Ferkel kaum mehr als 1 mg Eisen täglich (ZAREMBA und HÜHN, 2002). Hinzu kommen die Eisenreserven bei Geburt und 60-80 mg sonstig verfügbaren Eisens. Bei ausschließlicher Milchversorgung der Ferkel in den ersten Lebenstagen und steigendem Eisenbedarf ist dies jedoch nicht ausreichend. (THORN, 2000; HEINRITZI und PLONAIT, 2001; ZAREMBA und HÜHN, 2002; HEINRITZI, 2006).

Aufgrund dessen sollten spätestens am dritten Lebenstag prophylaktische Behandlungen durchgeführt werden. Für Saugferkel sollte die Dosis 200 mg Eisenhydroxid, gebunden an Polysaccharide, nicht unterschreiten. Die Injektion kann subkutan in die Kniefalte oder intramuskulär in die seitliche Halsmuskulatur erfolgen.

Auch mit oral verabreichten Eisenemulsionen in der 8. - 12. Lebensstunde und am 12. Lebenstag kann der Saugferkelanämie vorgebeugt und der Serumeisenspiegel

bis zum 21. Lebensjahr im physiologischen Bereich gehalten werden (WITSCHI, 2000; HEINRITZI, 2006).

## **2.7 Resorption von Arzneimitteln**

Arzneimitteln können auf verschiedenen Wegen dem menschlichen und tierischen Organismus zugeführt werden. So gibt es die Möglichkeit der parenteralen Applikation (intravasal, intraabdominal bzw. intraperitoneal, intramuskulär, subcutan, intrazisternal, intrauterin), der perkutanen Verabreichung, der Resorption von Aerosolen über die Lunge und der peroralen Applikation (FREY, 2007).

Hier soll der Schwerpunkt auf die Resorption nach intramuskulärer und nach oraler Applikation gerichtet werden.

### **2.7.1 Resorption nach intramuskulärer Applikation**

Die Resorption nach intramuskulärer Injektion erfolgt mit 0,02 - 0,07 ml/g/min aufgrund der guten Durchblutung von Muskulatur schnell. So kann die Wirkung des Medikamentes bei physiologischer Kreislaufsituation nach wenigen Minuten eintreten (FREY, 2007).

Nach der Aufnahme in das Blut verteilt sich der Wirkstoff auf die verschiedenen Gewebe des Körpers. Dabei ist die Kapillarwand die erste Grenzfläche, die das Arzneimittel passieren muss. Ungeladene lipidlösliche Moleküle können in Abhängigkeit von ihrer Lipophilie durch die Kapillarwand diffundieren, wasserlösliche Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von circa 60.000 Dalton können durch Poren zwischen den Endothelzellen den Extrazellulärraum erreichen. Makromoleküle können die Kapillarwand durch Pinocytose passieren.

Durch die Zellmembran gelangen Pharmaka auf drei unterschiedliche Wege:

Lipidlösliche, ungeladene Moleküle diffundieren durch die Membran. Sind Arzneimittel ionisiert, so werden sie durch entgegengesetzte Ladungen in der Zellmembran zurückgehalten, wobei jedoch eine Aufnahme in beschränktem Maße für wenig lipidlösliche oder stark ionisierte Moleküle bei längerem Kontakt auf einer großen Zellfläche möglich ist.

Kleine wasserlösliche Moleküle, wie Harnstoff oder Wasser, können kleine Poren in Zellwänden passieren. Solche findet man in unterschiedlicher Anzahl, vor allem aber in der Leber.

Eine weitere Möglichkeit ist der aktive Transport, der gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgen kann (FREY, 2007).

Im Plasma werden die Arzneimittel mit unterschiedlicher Affinität an Proteine gebunden. Saure Arzneistoffe binden sich meist an Albumine, basische an das alpha-1-Glykoprotein. Ihre Wirkung als Pharmakon ist dadurch vorübergehend inaktiviert, da sie in gebundener Form den Intravasalraum nicht verlassen können. Die Bindung der meist ionisierten Arzneimittel erfolgt vornehmlich reversibel an ionisierte Gruppen auf dem Plasmaprotein, dabei liegen auf einem Albuminmolekül etwa 100 anionische und kationische Bindungsstellen vor. Zum Teil findet auch eine Bindung von Pharmaka an Gewebeproteinen statt, daneben werden manche Arzneimittel auch im Fettgewebe gespeichert.

Einige Pharmaka, so z.B. auch die Gruppe der entzündungshemmenden Mittel, verfügen über eine Plasmaproteinbindung von mehr als 95 - teilweise 99 %. Durch diese hohe Affinität sind sie (wenn auch selten) in der Lage, mit anderen weniger stark gebundenen Substanzen um die Bindung am Albumin zu konkurrieren und somit die Wirkung der verdrängten Substanz zu steigern (Arzneimittel-Interaktionen).

Im Bereich der renalen Ausscheidung wird der gebundene Teil bei der glomerulären Filtration im Plasma zurückgehalten, bei der tubulären Sekretion (aktiver Transport) wird er mit ausgeschieden (FREY, 2007).

### **2.7.2 Resorption aus dem Magen- Darm- Trakt**

Um aus dem Magen- Darm- Trakt resorbiert zu werden, muss eine Wirksubstanz aus ihrer Zubereitungsform freigesetzt, sowie im gastro-intestinalen Flüssigkeitsmilieu gelöst werden. Dabei ist die Löslichkeit der Wirksubstanz abhängig von ihrem pK-Wert und ihrer Polarität, sowie vom pH-Wert am Resorptionsort.

Basen werden durch den stark sauren pH-Wert des Magens überwiegend in die ionisierte Form überführt und werden somit nicht im Magen, sondern vorwiegend im basischen Darmmilieu resorbiert.

Säuren hingegen liegen bei dem niedrigen pH-Wert des Magens fast ausschließlich in ungeladener Form und somit ausreichend lipoidlöslich vor. Ihre Resorption aus dem Magen ist also grundsätzlich möglich, allgemein spielt sie jedoch keine große Rolle, da die Verweildauer im Magen relativ kurz ist.

Der Großteil der Resorption erfolgt daher im Darm, der aufgrund seiner Ausstattung mit Darmzotten eine große Oberfläche (etwa 120 m<sup>2</sup>) und durch seine Länge eine lange Aufenthaltsdauer für die Arzneimittel bietet.

Sowohl Säuren, als auch Basen können aus dem Darm gut resorbiert werden, wobei ein pKa-Wert von über 2,5 bei Säuren und von unter 8,5 bei Basen nötig ist. Zeigen Substanzen mit ähnlichem pKa- Wert eine unterschiedlich gute Resorbierbarkeit, so liegen die Ursachen dafür bei einer unterschiedlichen Lipoidlöslichkeit der ungeladenen Form. Somit kann allgemein gesagt werden, dass bei gleichem pKa-Wert die besser lipoidlösliche Substanz schneller resorbiert wird, ähneln sich die Substanzen hingegen in der Lipoidlöslichkeit, so ist die Resorption bei der Substanz mit einem höheren Anteil in der ungeladenen Form besser.

Zudem sind für die enterale Resorption die Stabilität und die absolute Löslichkeit im Magen-Darm-Kanal von Bedeutung. Liegt die Löslichkeit bei einem Wert von weniger als 0,1 mg/ml, kann von einer allgemein schlechten Resorption ausgegangen werden (FREY, 2007). Nach dem Übertritt des Arzneimittels in den Blutkreislauf stellt sich die Stoffwechslung wie nach intramuskulärer Applikation dar.

### **2.7.3 Eisenpräparate**

Es sind Eisenpräparate zur oralen und injizierbaren Applikation erhältlich.

#### **2.7.3.1 Eisenpräparat zur peroralen Anwendung**

Es sind verschiedene Mittel zur oralen Eisensupplementierung auf dem Markt, darunter auch das Präparat BioWeyxin<sup>®</sup> FeVit + B12 der Firma Veyx Pharma.

Dabei handelt es sich um eine Mikroemulsion. Die Zusammensetzung besteht aus 13 % Traubenzucker, 3 % Palmkernöl, ergänzt auf 100 % Gewichtsanteile mit Wasser und aus 49,58 % Mikroemulsion-Vormischung. Diese wiederum setzt sich zusammen aus einem Emulgator, Eisen (III)-oxid, Dextran, DL- $\alpha$ -Tocopherolacetat, Retinolpalmitat, Cyanocobalamin, Aroma- Kräuteröl und aus 1,03 %

Konservierungsstoff-Vormischung. In einem Milliliter der Mikroemulsion sind 115 mg  $\text{Fe}^{3+}$  enthalten. Die Dosierung ist angegeben mit 2 ml BioWeyxin<sup>®</sup> pro Ferkel.

#### 2.7.3.2 Injizierbares Eisen

Unter den diversen erhältlichen Präparaten befindet sich Myofer<sup>®</sup> 100 der Firma Intervet. Es handelt sich dabei um einen Eisen (III)- hydroxid- Dextran- Komplex, der außer Eisendextran auch Phenol, Natriumchlorid, Salzsäure 10 % und aqua ad injectabilia enthält. Nach Herstellerangaben erfolgt die Anwendung intramuskulär in einer Dosis von 200 mg  $\text{Fe}^{3+}$ /kg Ferkel. Dies entspricht einer Dosis von 1,5 bis 2 ml/ Ferkel. Die Wartezeit beträgt 0 Tage.

### **3 Material und Methoden**

Der praktische Teil der Untersuchung erfolgte im Zeitraum von März 2007 bis März 2008.

#### **3.1 Ziel der Untersuchung**

Die vorliegenden Untersuchungen sollen aufzeigen, ob eine kombinierte Applikation von Eisen und Schmerzmitteln möglich ist, um die Ferkel, gleichzeitig mit der Eisenbehandlung, für die Kastration analgetisch zu versorgen, und damit den kastrationsbedingten Schmerz zu reduzieren. Außerdem soll untersucht werden, welche Kombinationsart sich am besten eignet und ob trotz der kombinierten Applikation jedes der beiden Präparate wirksam ist. Als Parameter dienen der Cortisolgehalt und die Eisenkonzentration im Serum der Ferkel.

#### **3.2 Genehmigung des Versuchsvorhabens**

Gemäß §8 Abs. 7 Satz1 Nr. 1 des Tierschutzgesetzes wurde eine Anzeige von Eingriffen und Behandlungen an Tieren zu wissenschaftlichen Zwecken eingereicht und unter dem Aktenzeichen 55.2-1-54-25312-19-07 zum 21.03.2007 genehmigt.

#### **3.3 Tiere und Betrieb für den Versuch**

Die Versuchstiere stammen aus der Versuchsstation Thalhausen, ein Lehr- und Versuchsgut der Technischen Universität München-Weihenstephan. Dort werden 120 Sauen gehalten, die im Dreiwochenrhythmus abferkeln. Die Ferkel sind in Abferkelbuchten mit Kastenstand für die Muttersau untergebracht. Die Säugezeit beträgt vier Wochen.

Die Bodenfläche der Abferkelboxen ist ca. 2,2 x 1,7 m groß, besteht aus einem Spaltenboden aus Gussrost, und ist zu ungefähr 60 % mit einer Gummimatte bedeckt. In jeder Bucht befindet sich am Kopfende der Sau ein Ferkelnest mit planbefestigtem Boden, der leicht erhöht und mit Sägespänen und gehäckseltem Stroh eingestreut ist. Außerdem ist es oben und an den Seiten mit einer beweglichen Abdeckung und zusätzlich mit einer Infrarot-Wärmelampe versehen.

Am ersten Lebenstag werden bei allen Ferkeln die zootecnischen Maßnahmen, wie das Kupieren der Schwänze, das Schleifen der Zähne und das Einziehen der Ohrmarke vollzogen.

Die Tiere, die in den Versuch eingeschlossen werden, sind Ferkel der Rassen Deutsche Landrasse, Deutsches Edelschwein, Kreuzungen aus beiden und der Rasse Pietrain. Am Tag der Geburt werden Sauen und Ferkel klinisch untersucht. In den Versuch aufgenommen werden klinisch unauffällige Ferkel von Sauen mit ungestörtem Allgemeinbefinden.

Tiere mit klinisch auffälligen Symptomen, wie z.B. Myoclonia congenita oder einer congenitalen myofibrillären Hypoplasie, werden aus dem Versuch ausgeschlossen.

Ferkel mit einer Hernia inguinalis oder einer Hernia scrotalis, sowie kryptorchide Ferkel, dienen entweder als Handlingstiere (Gruppe 1), oder werden vom Versuch ausgeschlossen.

### 3.4 Aufbau des Versuchs

#### 3.4.1 Versuchsgruppen

Eingeschlossen sind insgesamt 213 männliche Ferkel.

Die Ferkel werden am ersten Lebenstag in den Versuch aufgenommen und nach dem Zufallsprinzip 8 verschiedenen Versuchsgruppen zugeteilt (Tab.1).

Die Ferkel, die im späteren Verlauf kein Eisen im kombinierten Präparat erhalten, werden am ersten Lebenstag mit oralem Eisen versorgt.

**Tabelle 1: Zootechnische Maßnahmen am ersten Lebenstag**

Gruppe	Schwanz kupieren	Ohrmarke einziehen	Zähne schleifen	Orales Eisen
1	X	X	X	X
2	X	X	X	X
3	X	X	X	X
4	X	X	X	-
5	X	X	X	X
6	X	X	X	-
7	X	X	X	X
8	X	X	X	-

Die Ferkel der Gruppe 1 werden weder behandelt noch kastriert, die der Gruppe 2 ohne Medikation kastriert. Den Ferkeln der Gruppen 3, 4, 5 und 6 wird das entsprechende Medikament 30 Minuten vor Kastration oral appliziert, denen der Gruppen 7 und 8 intramuskulär 15 Minuten vor Kastration (Tab.2).

**Tabelle 2: Einteilung der Versuchsgruppen, vierter Lebenstag**

Gruppe	Metacam <sup>®</sup>	Eisen	Kastration	Zeit bis Kastration/Handling
1	-	-	-	15 min
2	-	-	X	15 min
3	Suspension p.o.	-	X	30 min
4	Suspension p.o.	Bioweyxin <sup>®</sup>	X	30 min
5	Injektionslösung p.o.	-	X	30 min
6	Injektionslösung p.o.	Bioweyxin <sup>®</sup>	X	30 min
7	Injektionslösung i.m.	-	X	15 min
8	Injektionslösung i.m.	Myofer 100 <sup>®</sup>	X	15 min

### 3.4.2 Applikation der Präparate

Um zu gewährleisten, dass jedes Ferkel die gleiche Menge des entsprechenden Medikamentes erhält, werden die Kombinationspräparate für jedes Tier extra angemischt. Dabei wird zuerst das Eisenpräparat (orales oder injizierbares Eisendextran) in einer Spritze aufgezogen und dann das entsprechende Metacam<sup>®</sup> (Suspension oder Injektionslösung) hinzugefügt.

Die verwendeten Medikamente mit der entsprechenden Dosierung sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Verwendete Präparate**

<b>Medikament</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Dosierung</b>	<b>Hersteller</b>
Metacam® Injektionslösung 20mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schweine und Pferde	Meloxicam	20 mg/ml 0,4 mg/kg KGW im Versuch 0,1 ml /Ferkel i.m. und oral	Boehringer-Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim
Metacam® Suspension Für Hunde	Meloxicam	1,5 mg/ml 0,2 mg/kg KGW im Versuch 0,3 ml/ Ferkel oral	Boehringer- Ingelheim, Vetmedica GmbH, Ingelheim
Bioweyxin-FeVit®	Eisendextran	115mg/ml 200mg/kg KGW 2 ml/ Ferkel oral	Veyx-Pharma, Schwarzenborn, Deutschland
Myofer 100®	Eisendextran	100mg/ml 200mg/kg KGW 2 ml/ Ferkel i.m.	Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim

Die Ferkel der Gruppen 1 und 2 erhalten keine medikamentelle Behandlung. Den Ferkeln der Gruppen 3, 4, 5 und 6 wird das jeweilige Medikament oral 30 Minuten vor Kastration appliziert, den Ferkeln der Gruppen 7 und 8 intramuskulär 15 Minuten vor Kastration. Die intramuskuläre Injektion erfolgt im Niveau des höchsten Punktes des Ohrgrundes ca. 1 cm hinter dessen kaudalen Rand bei waagerechter lateromedialer Kanülenführung, wobei eine Hilfsperson das Ferkel auf dem Arm fixiert.

### 3.4.3 Kastration

Die Kastration bzw. die Fixation der Handlungstiere erfolgt in einem Kastriergerät für zwei bis sieben Tage alte Ferkel (Fa. Schippers, Nr. 0209759, Kerken), wobei die

Tiere der Handlingsgruppe (1) lediglich für etwa 30 Sekunden ohne weitere Manipulation darin fixiert werden.

Die Ferkel der Gruppen 2 bis 8 werden im Kastrationsgerät kastriert. Dazu werden sie zunächst auf dem Rücken liegend fixiert und die Kastrationsstelle mit Ethanol grob desinfiziert. Die Hoden werden zwischen Daumen und Zeigefinger fixiert, darüber wird unter Verwendung eines Skalpells (Skalpellohalter mit auswechselbarer Einwegklinge) das Skrotum mit zwei etwa ein Zentimeter langen, parallelen Schnitten inzisiert. Der Processus vaginalis wird jeweils eröffnet, der Hoden nach außen präpariert und der freigelegte Samenstrang mit dem Skalpell durchtrennt. Anschließend wird zur Wundversorgung PVP-Jod Spray® (Fa. medistar Arzneimittel-Vertrieb GmbH, Holzwickede) aufgesprüht. Der Eingriff beansprucht zwischen 30 und 45 Sekunden.

#### **3.4.4 Gewinnung der Blutproben**

Für die Blutentnahme werden die Tiere auf dem Rücken liegend kopfüber von einer Hilfsperson auf dem Schoß fixiert, die Vorderbeine werden nach caudal gestreckt.

2 - 3 ml Blut werden zu insgesamt fünf Entnahmezeitpunkten aus der Vena cava cranialis gewonnen. Es werden das Blutentnahmesystem Primavette®V Serum 7,5 ml (Fa. KABE Labortechnik GmbH, Nümbrecht) und sterile Einmal-Kanülen Sterican® der Größe 2 (0,80 x 40 mm, Fa. B. Braun AG, Melsungen).

Die Blutentnahme wird während des gesamten Versuchszeitraums von derselben Person durchgeführt.

### **3.5 Ablauf des Versuchs**

Am ersten Lebenstag werden alle männlichen Ferkel nach Zufallsprinzip aus den Boxen genommen und, nach Notierung der Ohrmarke, den 8 verschiedenen Versuchsgruppen zugeteilt. (Tabelle 2).

Den Ferkeln der Gruppe 1, 2, 3, 5 und 7 (das entspricht den Tieren, die im späteren Versuchsverlauf im Kombinationspräparat kein Eisen erhalten) wird bereits am ersten Lebenstag 2 ml Eisen oral verabreicht (BioWeyxin, FeVit, Fa. Veyx-Pharma GmbH, Schwarzenborn).

Jeder Ohrmarke wird eine Nummer zugeordnet, mit der die Tiere am Tag der Kastration gekennzeichnet werden.

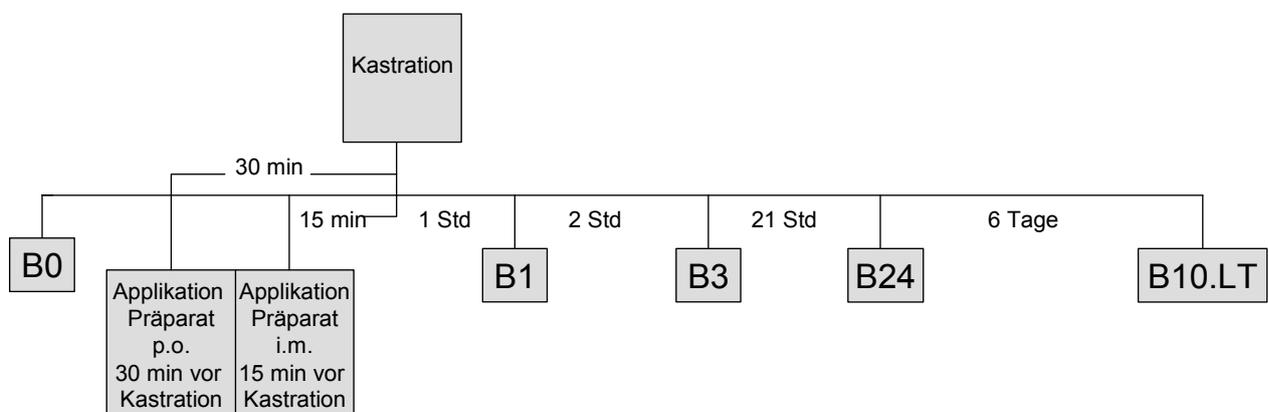
Die Kastration erfolgt am vierten Lebenstag. Die männlichen Ferkel werden nacheinander aus der Box gefangen und jedem wird direkt nach dem Fangen und vor jeglicher weiteren Manipulation zum ersten Mal Blut genommen, um den Basalwert zu ermitteln (B0). Danach werden sie mit einem schwarzen, wasserfesten Stift mit der jeweiligen Versuchsnummer beschriftet.

Im nächsten Schritt werden zunächst die Ferkel der Gruppen 1, 2, 7 und 8 entsprechend ihrer Gruppen behandelt (die Tiere der Kontrollgruppen 1 und 2 werden lediglich kurz aus der Box gefangen, für ca. 30 Sekunden auf dem Arm gehalten und dann in die Box zurückgesetzt). Anschließend wird den Ferkeln der Gruppen 3, 4, 5 und 6 das jeweilige Präparat verabreicht.

Um die zeitlichen Abstände zwischen den Manipulationen einzuhalten, werden die Reihenfolge der Tiere im Versuch und der Zeitpunkt der jeweiligen Behandlung genau auf Uhrzeitenlisten festgehalten.

Die Tiere der Gruppen 1, 2, 7 und 8 werden 15 Minuten nach Behandlung, bzw. nach Halten auf dem Arm, kastriert. Die Ferkel der Gruppe 1 werden lediglich für ca. 30 Sekunden im Kastrationsbock fixiert. Die Ferkel der Gruppen 3, 4, 5 und 6 werden jeweils 30 Minuten nach Behandlung kastriert.

Dem Kastrationszeitpunkt entsprechend wird den Tieren der Reihenfolge nach jeweils 1 (B1), 3 (B3) und 24 Stunden (B24) nach Kastration Blut genommen (Abb. 5). Um den Verlauf des Eisenspiegels darzustellen, erfolgt am 10. Lebenstag eine weitere Blutentnahme bei allen Ferkeln (B10.LT).



**Abbildung 5: Zeitlicher Ablauf des Versuches**

**Tabelle 4: Gruppenbezeichnung/Tierzahlen zur Cortisolbestimmung**

<b>Gruppennummer</b>	<b>Gruppe</b>	<b>Präparat</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Tierzahl</b>
<b>1</b>	Kontrolle Handling	-	H	28
<b>2</b>	Kontrolle Kastration	-	K	28
<b>3</b>	Suspension p.o.	Metacam <sup>®</sup> Suspension	M-S oral	24
<b>4</b>	Suspension+Fe p.o.	Metacam <sup>®</sup> Suspension + Bioweyxin Fevit <sup>®</sup>	M-S +Fe oral	25
<b>5</b>	Injektionslösung p.o.	Metacam <sup>®</sup> Injektionslösung	M-I oral	26
<b>6</b>	Injektionslösung+Fe p.o.	Metacam <sup>®</sup> Injektionslösung+ Bioweyxin Fevit <sup>®</sup>	M-I + Fe oral	26
<b>7</b>	Injektionslösung i.m.	Metacam <sup>®</sup> Injektionslösung	M-I i.m.	30
<b>8</b>	Injektionslösung + Fe i.m.	Metacam <sup>®</sup> Injektionslösung + Myofer 100 <sup>®</sup>	M-I +Fe i.m.	26
<b>Tierzahl insgesamt:</b>				<b>213</b>

### 3.6 Weiterverarbeitung der Blutproben

Nach der Entnahme wird das Blut sofort in Styroporboxen verbracht und gekühlt. Im Labor wird das Vollblut in den Primavetten<sup>®</sup> für 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert, das gewonnene Serum abpipetiert und am selben Tag noch bei -20 °C eingefroren. Von jeder Serumprobe werden außerdem Rückstellproben aufbewahrt.

Um den Cortisolwert aus dem Serum der Blutproben des vierten und fünften Lebensstages zu bestimmen, wird das Gerät Elecsys<sup>®</sup> (Fa. Seidel medipool, Buchendorf b. München) und das Cortisol Elecsys Reagenz (Fa. Seidel medipool, Buchendorf b. München) herangezogen, wobei die Messung mittels des Verfahrens der Elektro-Chemie-Lumineszenz erfolgt.

Bei jeder Inbetriebnahme wird das Gerät anhand von CalSet Cortisol Elecsys (Fa. Seidel medipool, Buchendorf b. München) kalibriert und über das regelmäßige Messen von Kontrollseren (PreciControl Universal Elecsys, Fa. Seidel medipool, Buchendorf b. München) die Richtigkeit der Ergebnisse überprüft.

Außerdem wird zusätzlich bei allen Serumproben des vierten, fünften und zehnten Lebensstages der Eisengehalt ermittelt. Dies erfolgt im Labor der Ludwig-Maximilians-Universität München anhand des Gerätes Hitachi 911E, Automatic Analyzer, Tokyo, Japan mithilfe der FerroZine-Methode. Dabei werden zunächst die  $\text{Fe}^{3+}$ -Ionen aus dem Transferrin-Komplex mittels Säure oder Detergenz gelöst und darauf die  $\text{Fe}^{3+}$ -Ionen zu  $\text{Fe}^{2+}$ -Ionen reduziert. Danach erfolgt die Reaktion der  $\text{Fe}^{2+}$ -Ionen zu einem Farbkomplex. Die hierbei verwendeten Reagenzien stammen von der Firma Roche.

### 3.7 Statistik

Die statistische Auswertung und Darstellung der Daten erfolgt mit dem Programm SPSS 16.0 und Microsoft Excel für Windows XP an der Klinik für Schweine der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Von den Serumcortisolkonzentrationen werden Mittelwerte, Standardabweichungen und die Ober- und Untergrenze eines 95 %igen Konfidenzintervall berechnet. Für Mittelwert-Vergleiche von Variablen zwischen den Gruppen wird eine einfaktorische Varianzanalyse (One-Way ANOVA) gefolgt von einem Post-hoc-Mehrfachvergleich (Tuckey-Test) angewendet. Für die Mittelwert-Vergleiche innerhalb der Gruppen wird

der gepaarte t-Test verwendet. Im Vergleich werden die Ergebnisse dann als signifikant angesehen, wenn sich bei der statistischen Analyse eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner oder gleich 5 % ergibt ( $p\text{-Wert} \leq 0,05$ ).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Cortisol

Zu den Messzeitpunkten vor Kastration (Basalwert, B0), eine Stunde nach Kastration (B1), drei Stunden nach Kastration (B3) und 24 Stunden nach Kastration (B24) wurde jeweils der Mittelwert aller Tiere einer Gruppe für die Konzentration des Serumcortisols berechnet. Alle Mittelwerte, die Tierzahlen und die Standardabweichungen sind in den Tabellen 5, 7, 9 und 11 festgehalten. Zusätzlich erfolgt die Angabe der Unter- und Obergrenze des 95 %igen Konfidenzintervalls.

**Tabelle 5: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) vor Fixation/Kastration**

Zeitpunkt	Gruppe	n	Mittelwert	Standardabweichung	95 %-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
B0	1/ Handling	28	77,55	60,71	55,06	100,04
	2/Kastration	28	77,56	44,41	61,10	94,01
	3/ M-S oral	24	50,16	28,35	38,82	61,50
	4/ M-S + Fe oral	25	57,33	41,68	40,99	73,67
	5/ M-I oral	26	59,52	36,89	45,34	73,70
	6/ M-I + Fe oral	26	57,79	38,39	42,84	72,74
	7/ M-I i.m.	30	50,01	37,75	36,50	63,52
	8/ M-I + Fe i.m.	26	62,22	31,07	38,30	86,14

**Tabelle 6: p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Gruppen vor jeglicher Manipulation**

Zeitpunkt	Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8
B0	1/ H								
	2/ K	1,00							
	3/ M-S oral	0,26	0,25						
	4/ M-S + Fe oral	0,64	0,64	1,00					
	5/ M-I oral	0,75	0,75	1,00	1,00				
	6/ M-I + Fe oral	0,65	0,65	1,00	1,00	1,00			
	7/ M-I i.m.	0,19	0,19	1,00	1,00	1,00	1,00		
	8/ M-I + Fe i.m.	0,87	0,87	0,97	1,00	1,00	1,00	0,96	

Die Werte der Cortisolspiegel zum Zeitpunkt B0 vor jeglicher Manipulation liegen bei den verschiedenen Gruppen im Mittel in einem Bereich zwischen 50,01 nmol/l (Gruppe 3, M-S oral) und 77,56 nmol/l (Gruppe 2, Kastration). Sie unterscheiden sich voneinander nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle 7: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) eine Stunde nach Fixation/Kastration**

Zeitpunkt	Gruppe	n	Mittelwert	Standardabweichung	95 %-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
B1	1/ Handling	28	49,59	30,89	38,15	61,03
	2 /Kastration	28	148,75	102,87	110,65	186,85
	3/ M-S oral	24	100,09	68,66	72,62	127,56
	4/ M-S + Fe oral	25	82,25	50,26	62,55	101,95
	5/ M-I oral	26	80,55	49,19	61,64	99,46
	6/ M-I + Fe oral	26	99,35	51,60	79,51	119,19
	7/ M-I i.m.	30	62,52	43,03	47,12	77,92
	8/ M-I + Fe i.m.	26	70,04	32,26	43,12	96,96

**Tabelle 8: p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Gruppen eine Stunde nach Kastration bzw. Fixation**

Zeitpunkt	Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8
B1	1/ H								
	2/ K	<b>0,00</b>							
	3/ M-S oral	<b>0,04</b>	0,06						
	4/ M-S + Fe oral	0,45	<b>0,00</b>	0,96					
	5/ M-I oral	0,51	<b>0,00</b>	0,93	1,00				
	6/ M-I + Fe oral	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>	1,00	0,97	0,94			
	7/ M-I i.m.	1,00	<b>0,00</b>	0,26	0,92	0,94	0,27		
	8/ M-I + Fe i.m.	0,90	<b>0,00</b>	0,60	1,00	1,00	0,60	1,00	

Eine Stunde nach Kastration bzw. Handling (Zeitpunkt B1) liegt der Cortisolspiegel der unbehandelt kastrierten Tiere (Gruppe 2, Kastration: 148,75 nmol/l) über dem der Tiere der Handlingsgruppe (Gruppe 1, Handling: 49,59 nmol/l) ( $p < 0,05$ ), als auch über dem der behandelt kastrierten Tiere der Gruppen 4, 5, 7 und 8. Dabei weist Gruppe 7 (M-I i.m.) unter den behandelten Gruppen den niedrigsten Cortisolspiegel auf (62,52 nmol/l), gefolgt von Gruppe 8 (M-I + Fe i.m) mit einem Cortisolwert von 70,04 nmol/l. Den höchsten Spiegel an Serumcortisol eine Stunde nach Kastration zeigt bei den unbehandelten Gruppen Gruppe 3 (M-S oral: 100,09 nmol/l).

Betrachtet man zum Zeitpunkt B1 die Cortisolwerte der Tiere der Gruppe Handling (1) im Vergleich zu denen der Tiere der Gruppe 3, die Metacam® Suspension oral und zu den Tieren der Gruppe 6, die Metacam® Injektionslösung in Kombination mit Eisen oral erhielten, so ist hier bei beiden ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zu sehen. Dabei verhalten sich die Cortisolwerte der Tiere der Gruppe 3 (M-S oral) nicht signifikant unterschiedlich zu denen der Tiere der Gruppe Kastration (2: 148,75 nmol/l) ( $p > 0,05$ , genauer Wert:  $p = 0,06$ ), die der Gruppe 6 (M-I + Fe oral)

hingegen sind signifikant niedriger als die der Gruppe **2** ( $p < 0,05$ , genauer Wert  $p = 0,04$ ).

Die Cortisolwerte der Tiere der behandelten Gruppen **4**, **5**, **7** und **8** unterscheiden sich dabei untereinander nur gering ( $p > 0,05$ ), allerdings erweisen sich die Werte der Gruppe **7** (M-I i.m.) und Gruppe **8** (M-I + Fe i.m.) als signifikant niedriger als diejenigen der Gruppe **2** (K) und unterscheiden sich nicht signifikant von denen der Gruppe **1** (H).

**Tabelle 9: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) drei Stunden nach Fixation/Kastration**

Zeitpunkt	Gruppe	n	Mittelwert	Standardabweichung	95 %-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
<b>B3</b>	1/ Handling	28	43,76	45,10	27,05	60,38
	2 /Kastration	28	65,04	59,47	43,01	87,07
	3/ M-S oral	24	51,60	43,57	34,17	69,03
	4/ M-S + Fe oral	25	58,42	42,79	41,65	75,12
	5/ M-I oral	26	35,62	26,67	25,37	62,78
	6/ M-I + Fe oral	26	59,59	42,79	43,14	76,04
	7/ M-I i.m.	30	32,64	41,75	17,70	47,58
	8/ M-I + Fe i.m.	26	25,63	21,70	15,78	35,48

**Tabelle 10: p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Gruppen drei Stunden nach Kastration bzw. Fixation**

Zeitpunkt	Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>B3</b>	1/ H								
	2/ K	0,56							
	3/ M-S oral	1,00	0,95						
	4/ M-S + Fe oral	0,91	1,00	1,00					
	5/ M-I oral	0,98	0,18	0,88	0,53				
	6/ M-I + Fe oral	0,87	1,00	1,00	1,00	0,45			
	7/ M-I i.m.	0,97	0,07	0,72	0,28	1,00	0,25		
	8/ M-I + Fe i.m.	0,76	<b>0,02</b>	0,37	0,09	1,00	0,08	1,00	

Drei Stunden nach Kastration (B3) weisen die Cortisolwerte der Gruppen **1** - **7** keine signifikanten Unterschiede auf ( $p > 0,05$ ) und sind bereits deutlich abgesunken. Dabei liegen die Werte im Mittel zwischen 32,64 nmol/l (Gruppe **7**, M-I) und 65,04 nmol/l (Gruppe **2**, K).

Die Werte der Gruppe M-I + Fe i.m. (**8**) zeigt auch drei Stunden nach Kastration noch einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,02$ ) zu den Werten der Gruppe Kastration (**2**). Der Mittelwert dieser Gruppe liegt mit 25,63 nmol/l am niedrigsten (Abb. 6, Abb. 7).

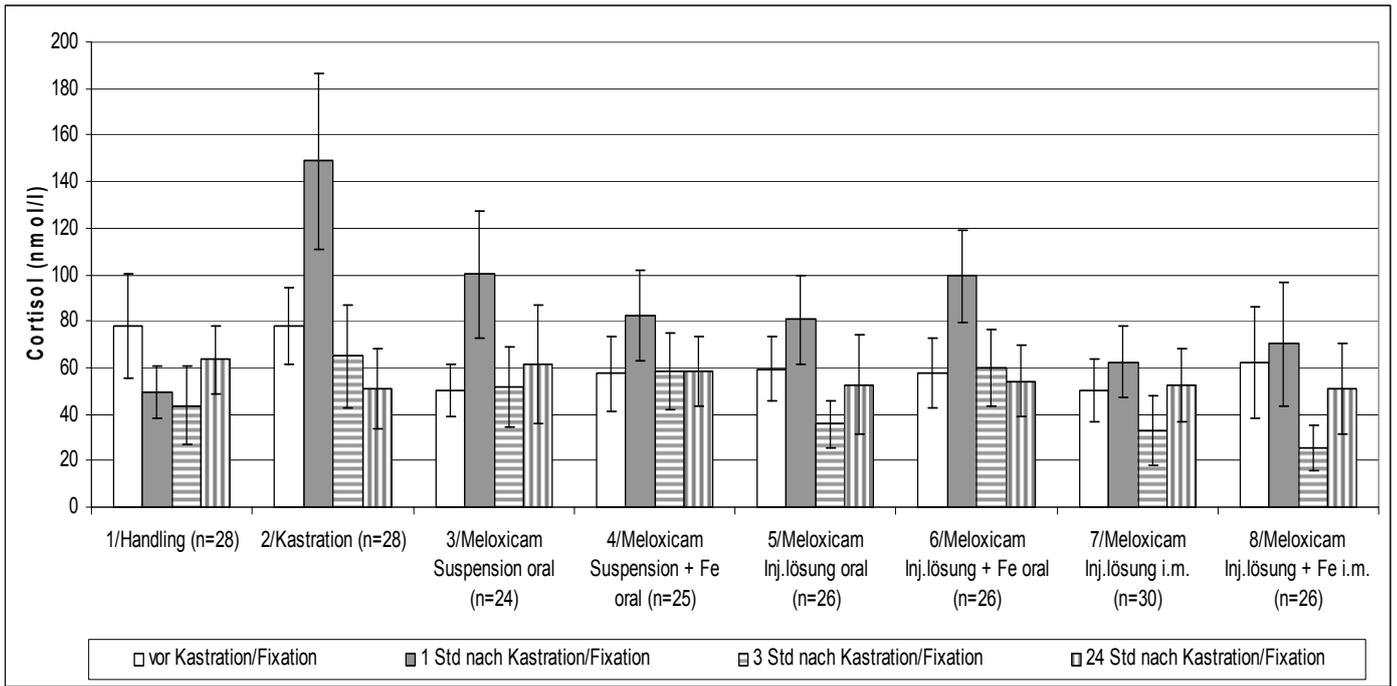
**Tabelle 11: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) 24 Stunden nach Fixation/Kastration**

Zeitpunkt	Gruppe	n	Mittelwert	Standardabweichung	95 %-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
B24	1/ Handling	28	63,58	39,58	48,91	78,24
	2 /Kastration	28	51,07	47,01	33,66	68,48
	3/ M-S oral	24	61,54	64,00	35,95	87,13
	4/ M-S + Fe oral	25	58,35	37,66	43,59	73,11
	5/ M-I oral	26	52,53	55,34	31,26	73,80
	6/ M-I + Fe oral	26	54,27	39,87	38,94	69,60
	7/ M-I i.m.	30	52,59	43,86	36,90	68,28
	8/ M-I + Fe i.m.	26	51,05	31,39	31,43	70,67

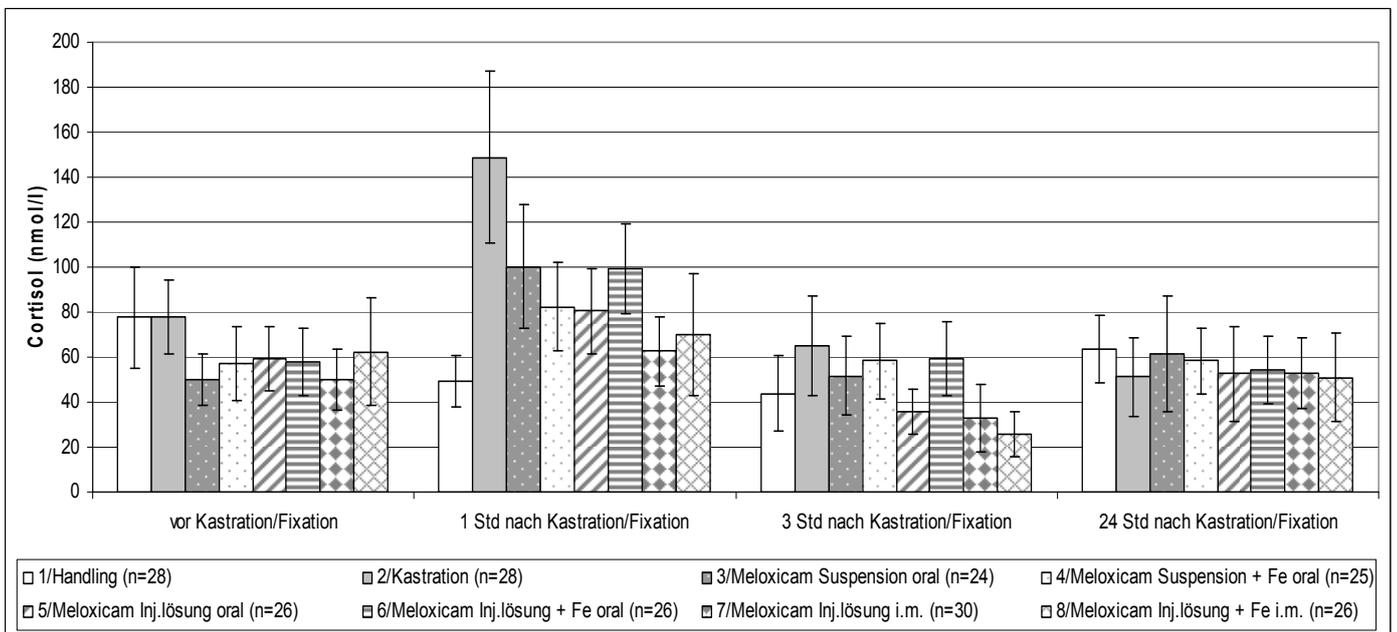
**Tabelle 12: p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Gruppen 24 Stunden nach Kastration bzw. Fixation**

Zeitpunkt	Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8
B24	1/ H								
	2/ K	0,98							
	3/ M-S oral	1,00	0,99						
	4/ M-S + Fe oral	1,00	1,00	1,00					
	5/ M-I oral	0,99	1,00	1,00	1,00				
	6/ M-I + Fe oral	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00			
	7/ M-I i.m.	0,98	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00		
	8/ M-I + Fe i.m.	0,97	1,00	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	

Auch nach 24 Stunden (B24) zeigen die einzelnen Gruppen untereinander keine Signifikanz ( $p > 0,05$ ). Die Mittelwerte befinden sich in einem Bereich zwischen 51,05 nmol/l (Gruppe 8, M-I + Fe i.m.) und 63,58 nmol/l (Gruppe 1, Handling) (Abb. 6, Abb. 7).



**Abbildung 6:** Darstellung der mittleren Cortisolkonzentrationen (nmol/l) und der Konfidenzintervalle (95 %) aller Gruppen nach den einzelnen Gruppen.



**Abbildung 7:** Darstellung der mittleren Cortisolkonzentrationen (nmol/l) und der Konfidenzintervalle (95 %) aller Gruppen nach den unterschiedlichen Blutentnahmezeitpunkten

## 4.2 Eisen

Zu den Messzeitpunkten B0 sowie B1, B3, B24 und B 10. LT wurde jeweils der Mittelwert der Eisenkonzentration aller Tiere einer Gruppe berechnet. Alle Mittelwerte, die Tierzahlen und die Standardabweichungen sind in den Tabellen 14 bis 17 festgehalten. Zusätzlich erfolgt die Angabe der Unter- und Obergrenze des 95 %igen Konfidenzintervalls.

Die Eisenwerte aller Tiere der Gruppen, die im späteren Versuchsablauf kein Eisen im kombinierten Präparat und somit ausschließlich am ersten Lebenstag Eisen oral erhielten (Gruppen **1**: Handling, **2**: Kastration, **3**: M-I oral, **5**: M-S oral, **7**: M-I i.m.) wurden zur Vereinfachung in einer Gruppe zusammengefasst (Gruppe Eisen oral 1. LT).

**Tabelle 13: Mittlere Eisenkonzentrationen ( $\mu\text{mol/l}$ ) vor Fixation/Kastration**

Zeitpunkt	Gruppen Nr.	Gruppe	Anzahl der Tiere	Mittelwert	Standardabweichung	95 %-Konfidenzintervall für den Mittelwert	
						Untergrenze	Obergrenze
B0	1,2,3,5,7	Eisen oral 1.LT	111	30,22	10,97	28,16	32,28
	4	M-S + Fe oral	22	13,70	8,77	9,81	17,60
	6	M-I + Fe oral	23	10,21	7,44	6,99	13,43
	8	M-I+Fe i.m.	24	10,30	5,20	8,10	12,49
		Gesamt	180	22,99	13,37	21,02	24,96

Zum Zeitpunkt der Blutentnahme B0 liegen die Werte der Serumeisenkonzentration aller Gruppen im Mittel zwischen 10,21  $\mu\text{mol/l}$  (Gruppe **6**: M-I + Fe oral) und 30,22  $\mu\text{mol/l}$  (Gruppen **1**: Handling, **2**: Kastration, **3**: M-I oral, **5**: M-S oral, **7**: M-I i.m.). Bei den Tieren der Gruppe „Eisen oral 1. LT“ (**1, 2, 3, 5, 7**) liegt er mit 30,22  $\mu\text{mol/l}$  am höchsten.

**Tabelle 14: Mittlere Eisenkonzentrationen ( $\mu\text{mol/l}$ ) zum Zeitpunkt B1 nach Kastration/Fixation**

Zeitpunkt	Gruppen Nr.	Gruppe	Anzahl der Tiere	Mittelwert	Standardabweichung	95 %-Konfidenzintervall für den Mittelwert	
						Untergrenze	Obergrenze
B1	1,2,3,5,7	Eisen oral 1.LT	111	30,01	10,33	28,06	31,95
	4	M-S + Fe oral	22	47,19	12,51	41,64	52,73
	6	M-I + Fe oral	23	47,80	13,20	42,09	53,51
	8	M-I+Fe i.m.	24	59,48	26,24	48,40	70,55
		Gesamt	180	38,31	17,83	35,69	40,93

**Tabelle 15: Mittlere Eisenkonzentrationen ( $\mu\text{mol/l}$ ) zum Zeitpunkt B3 nach Kastration/Fixation**

Zeitpunkt	Gruppen Nr.	Gruppe	Anzahl der Tiere	Mittelwert	Standardabweichung	95 %-Konfidenzintervall für den Mittelwert	
						Untergrenze	Obergrenze
B3	1,2,3,5,7	Eisen oral 1.LT	111	30,57	11,00	28,5	32,64
	4	M-S + Fe oral	22	53,59	21,42	44,10	63,09
	6	M-I + Fe oral	23	58,04	16,00	51,13	64,96
	8	M-I+Fe i.m.	24	100,14	28,79	87,98	112,30
		Gesamt	180	46,17	28,85	41,93	50,42

Zum Zeitpunkt B1 ist bei den Versuchsgruppen **4**, **6** und **8** ein deutlicher Anstieg der Serumeisenkonzentration messbar (Anstieg von 13,70  $\mu\text{mol/l}$  auf 47,19  $\mu\text{mol/l}$  bei Gruppe **4**, von 10,21  $\mu\text{mol/l}$  auf 47,80  $\mu\text{mol/l}$  bei Gruppe **6** und von 10,30  $\mu\text{mol/l}$  zu 59,48  $\mu\text{mol/l}$  bei Gruppe **8**), und zum Messzeitpunkt B3 ist der Anstieg der Eisenkonzentration im Serum am höchsten (Maximum bei Gruppe **8**: M-I + Fe i.m. = 100,14  $\mu\text{mol/l}$ ). Dabei ist der Wert der Gruppe M-I + Fe i.m. fast doppelt so hoch wie die Werte der Tiere der Gruppen, denen Eisen im Kombipräparat oral verabreicht wurde (Gruppe **4**: 53,59  $\mu\text{mol/l}$ , Gruppe **5**: 58,04  $\mu\text{mol/l}$ ).

**Tabelle 16: Mittlere Eisenkonzentrationen ( $\mu\text{mol/l}$ ) zum Zeitpunkt B24 und B10.LT nach Kastration/Fixation**

Zeitpunkt	Gruppen Nr.	Gruppe	Anzahl der Tiere	Mittelwert	Standardabweichung	95 %-Konfidenzintervall für den Mittelwert	
						Untergrenze	Obergrenze
B24	1,2,3,5,7	Eisen oral 1.LT	111	29,75	12,26	27,44	32,06
	4	M-S + Fe oral	22	47,78	15,58	40,87	54,69
	6	M-I + Fe oral	23	49,20	20,51	40,34	58,07
	8	M-I+Fe i.m.	24	64,02	17,88	56,47	71,57
		Gesamt	180	39,01	19,33	36,17	41,85
B10. LT	1,2,3,5,7	Eisen oral 1.LT	111	10,86	8,32	9,29	12,43
	4	M-S + Fe oral	22	18,96	10,85	14,16	23,77
	6	M-I + Fe oral	23	15,60	12,90	10,02	21,18
	8	M-I+Fe i.m.	24	28,74	6,77	25,88	31,60
		Gesamt	180	14,84	10,98	13,22	16,46

Zum Zeitpunkt B24 und B 10. LT liegt der Mittelwert der Gruppe M-I +Fe i.m. (8) mit 64,02  $\mu\text{mol/l}$  und 28,74  $\mu\text{mol/l}$  über den Werten der anderen Gruppen (Gruppe 4: 47,78  $\mu\text{mol/l}$  zum Zeitpunkt B24; 18,96  $\mu\text{mol/l}$  am zehnten Lebenstag, Gruppe 6: 49,2  $\mu\text{mol/l}$  zum Zeitpunkt B24; 15,6  $\mu\text{mol/l}$  am zehnten Lebenstag). Der Mittelwert der Tiere der Gruppen, die bereits am ersten Lebenstag mit oralem Eisen versorgt werden, liegt am zehnten Lebenstag bei 10,86  $\mu\text{mol/l}$ .

**Tabelle 17: p-Werte des Vergleichs der mittleren Eisenkonzentrationen zwischen den Gruppen vor Applikation der verschiedenen Eisenpräparate.**

B0	Eisen oral 1.Lt (1,2,3,5,7)	M-S + Fe oral (4)	M-I + Fe oral (6)	M-I+Fe i.m (8)
Eisen oral 1.Lt (1,2,3,5,7)				
M-S + Fe oral (4)	0,000			
M-I + Fe oral (6)	0,000	0,627		
M-I+Fe i.m (8)	0,000	0,638	1,000	

Zum Zeitpunkt B0 sind die Werte der Serumeisenkonzentration der Gruppe Eisen oral 1. LT signifikant höher ( $p < 0,05$ ) als die der anderen Gruppen. Zwischen den Werten der Tiere der anderen Gruppen (Gruppe 4, 6, 8) ist zu dem Zeitpunkt keine Signifikanz vorhanden ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle 18: p-Werte des Vergleichs der mittleren Eisenkonzentrationen zwischen den Gruppen zu dem Zeitpunkt B1.**

B1	Eisen oral 1.Lt (1,2,3,5,7)	M-S + Fe oral (4)	M-I + Fe oral (6)	M-I+Fe i.m (8)
Eisen oral 1.Lt (1,2,3,5,7)				
M-S + Fe oral (4)	0,000			
M-I + Fe oral (6)	0,000	0,999		
M-I+Fe i.m (8)	0,000	0,018	0,025	

**Tabelle 19: p-Werte des Vergleichs der mittleren Eisenkonzentrationen zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt B3 nach Applikation der verschiedenen Eisenpräparate.**

B3	Eisen oral 1.Lt (1,2,3,5,7)	M-S + Fe oral (4)	M-I + Fe oral (6)	M-I+Fe i.m (8)
Eisen oral 1.Lt (1,2,3,5,7)				
M-S + Fe oral (4)	0,000			
M-I + Fe oral (6)	0,000	0,801		
M-I+Fe i.m (8)	0,000	0,000	0,000	

**Tabelle 20: p-Werte des Vergleichs der mittleren Eisenkonzentrationen zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt B24 nach Applikation der verschiedenen Eisenpräparate.**

B24	Eisen oral 1.Lt (1,2,3,5,7)	M-S + Fe oral (4)	M-I + Fe oral (6)	M-I+Fe i.m (8)
Eisen oral 1.Lt (1,2,3,5,7)				
M-S + Fe oral (4)	0,000			
M-I + Fe oral (6)	0,000	0,988		
M-I+Fe i.m (8)	0,000	0,001	0,004	

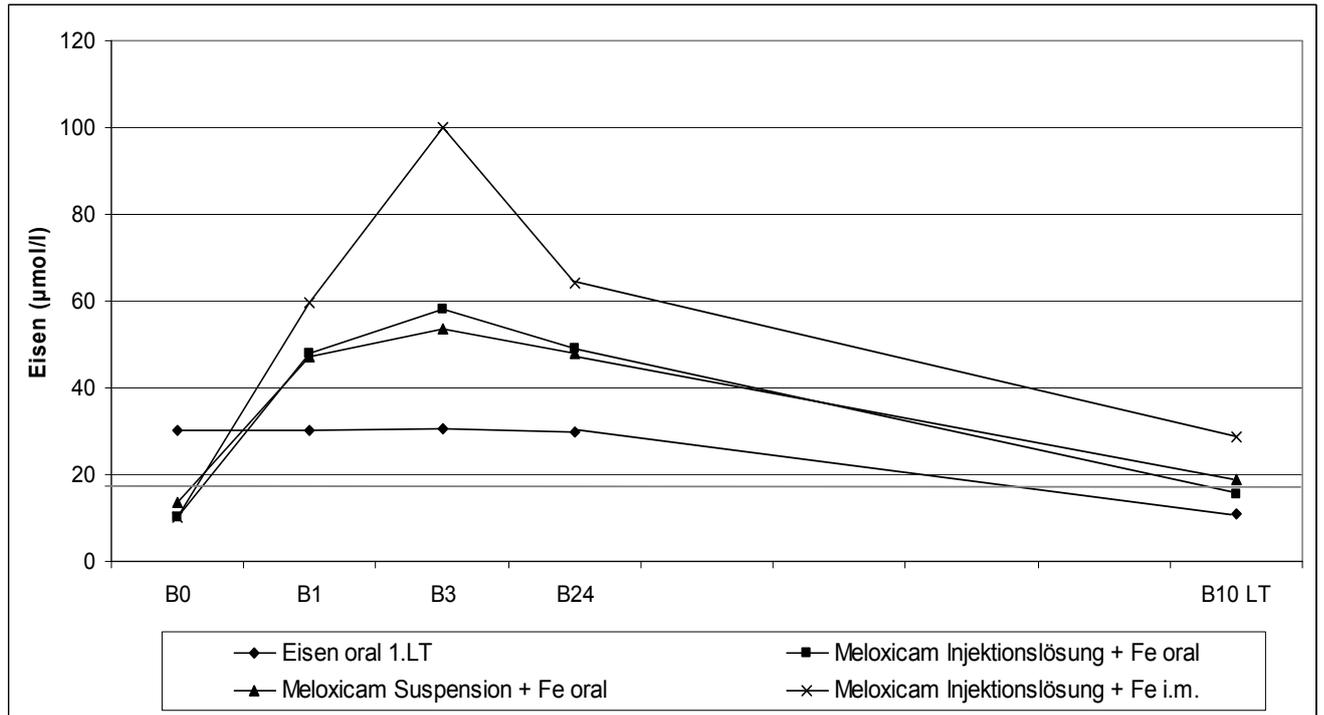
Zu den Zeitpunkten B1, B3 und B24 sind die Eisenkonzentrationen der Gruppe Eisen oral 1. LT jeweils signifikant niedriger ( $p < 0,05$ ) als die der anderen Gruppen. Dabei sind die Werte der Eisenkonzentration der Gruppe M-I + Fe i.m. (8) jeweils signifikant höher ( $p < 0,05$ ), als die der anderen Versuchsgruppen. Weiters unterscheiden sich die Werte der Gruppen M-S + Fe oral (4) und M-I + Fe oral (6) zu keinem dieser Zeitpunkte signifikant ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle 21: p-Werte des Vergleichs der mittleren Eisenkonzentrationen zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt B10. LT nach Applikation der verschiedenen Eisenpräparate.**

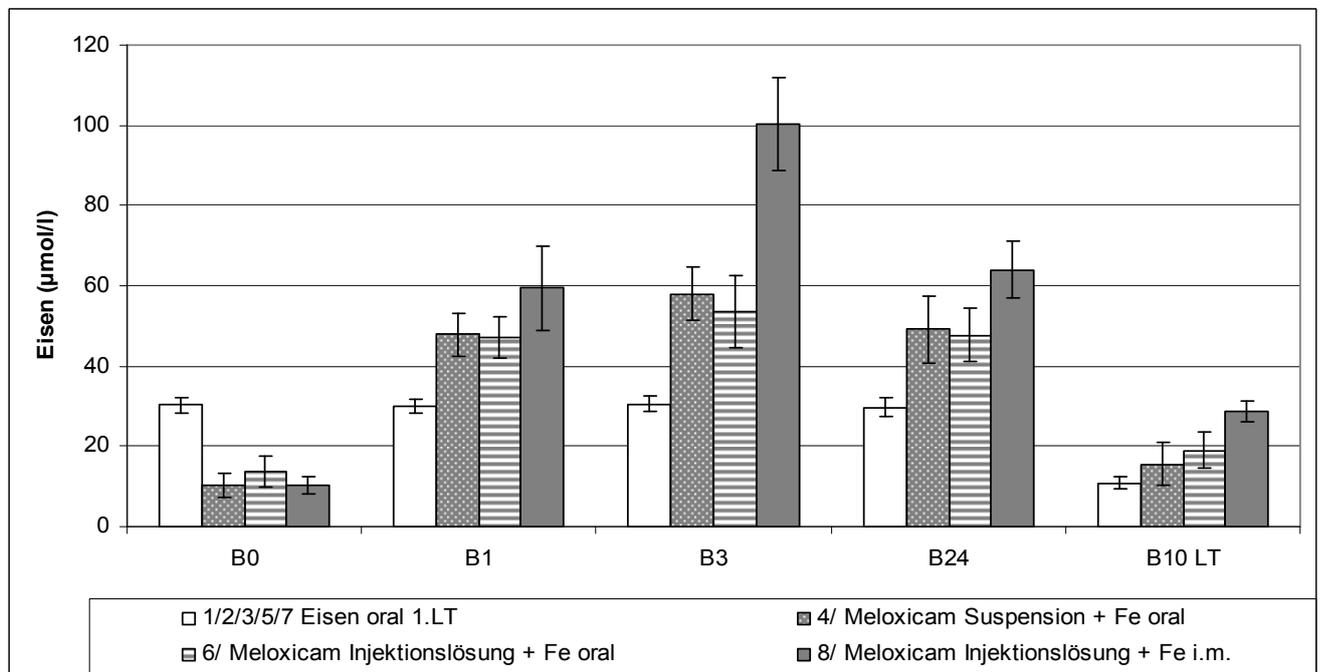
B10. LT	Eisen oral 1.Lt (1,2,3,5,7)	M-S + Fe oral (4)	M-I + Fe oral (6)	M-I+Fe i.m (8)
Eisen oral 1.Lt (1,2,3,5,7)				
M-S + Fe oral (4)	0,113			
M-I + Fe oral (6)	0,001	0,609		
M-I+Fe i.m (8)	0,000	0,002	0,000	

Zum Zeitpunkt der Blutentnahme am zehnten Lebenstag (B10. LT) ist keine Signifikanz zwischen den Gruppen M-I + Fe oral (4) und Eisen oral 1. LT (1, 2, 3, 5, 7) mehr zu beobachten ( $p > 0,05$ ), ebenso wenig unterscheiden sich die Werte der Gruppen M-S + Fe oral (4) und M-I + Fe oral (6) signifikant voneinander.

Die Werte der Eisenkonzentration im Serum der Gruppe M-I + Fe i.m. (8) ist auch zu diesem Zeitpunkt noch signifikant höher, als die aller anderen Gruppen.



**Abbildung 8:** Verlauf der Eisenkonzentration nach unterschiedlicher Applikation in µmol/l.



**Abbildung 9 :** Darstellung der mittleren Eisenkonzentrationen (µmol/l) und der Konfidenzintervalle (95 %) aller Gruppen nach den unterschiedlichen Blutentnahmezeitpunkten.

## 5 Diskussion

Derzeit ist die betäubungslose Kastration männlicher Saugferkel in Deutschland bis zum siebten Lebenstag erlaubt. Nach HENKE und ERHARDT (2004) stellt dies jedoch einen schmerzhaften Eingriff dar und auch nach der RICHTLINIE 2001/93/EG kann die Kastration häufig „zu anhaltenden Schmerzen...“ führen. Deswegen wird dieses Thema international heftig diskutiert und es wird intensiv nach Alternativen gesucht. Die Findung einer optimalen, allgemein zufriedenstellenden Lösung ist bis dato jedoch noch nicht gelungen.

In Norwegen ist die Kastration seit dem 1. August 2002 nur noch erlaubt, wenn sie von einem Tierarzt unter Anwendung einer Lokalanästhesie durchgeführt wird (The Norwegian Animal Welfare Act, 2002; Regulations concerning swine husbandry, 2003), ab 2009 ist die Ferkelkastration dort gänzlich verboten. FREDRIKSEN (2007) rät allerdings von einem vollständigen Verbot ab, um negative Auswirkungen auf die norwegische Schweineproduktion zu verhindern. Die endgültige Entscheidung zum gänzlichen Verbot der chirurgischen Kastration soll 2011 getroffen werden.

Um das Thema der betäubungslosen Ferkelkastration eingehend zu behandeln, wurden verschiedene Projekte ins Leben gerufen, die zur Lösungsfindung dienen sollen.

In der Schweiz ist dies das Projekt PROSCHWEIN. Es beschäftigt sich vor allem mit dem Bereich der Inhalationsnarkose. In Anlehnung an die Studien von ZÖLS (2006) und SCHULZ (2007), in denen sie die gute Wirksamkeit von Meloxicam für die postoperative Analgesie darstellen, wird die Inhalationsnarkose in der Schweiz nun in Kombination mit diesem Präparat angewendet. Außerdem wurden Narkosegeräte entwickelt, die eine Behandlung mehrerer Ferkel zur gleichen Zeit ermöglichen und nach einer Schulung auch durch den Landwirt bedient werden dürfen (JAECCIN und KUPPER, 2008). Allerdings gibt KUPPER (2008) zu bedenken, dass Isofluran zu der Gruppe der Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) gehört und somit die vermehrte Freisetzung dieses Gases (geschätzter Gesamtverbrauch an Isofluran in der Schweiz: 2000 Liter) nicht unbedenklich ist. Ab 2009 soll die betäubungslose Ferkelkastration dort jedenfalls verboten sein.

Das Projekt PIGCAS (attitudes, practises and state of the art regarding piglet castration in Europe) wurde ins Leben gerufen, um der EU-Kommission bis Ende

2008, durch die Zusammenarbeit der 27 EU-Länder, Norwegens und der Schweiz, Informationen zu den Auswirkungen der Ferkelkastration auf das Tierwohl zu liefern, sowie Empfehlungen zu geeigneten Alternativen hierzu aufzuzeigen (BONNEAU, 2007).

Da nach §5, Abs.1, Satz 4 des deutschen Tierschutzgesetzes „alle Möglichkeiten auszuschöpfen“ sind „um die Schmerzen oder Leiden der Tiere zu vermindern“, wird in Untersuchungen von ZÖLS (2006), SCHULZ (2007) und LANGHOFF (2008) die Möglichkeit einer Reduktion des Kastrationsschmerzes unter anderem nach Applikation eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums untersucht. In diesen Studien wird dabei neben anderen Präparaten ein NSAID mit dem Wirkstoff Meloxicam verwendet. Als Indikator des schmerzbedingten Stresses wird der Serumcortisolspiegel herangezogen und in Blutproben vor, eine halbe Stunde und jeweils eine, vier und 24 Stunden nach Kastration dessen Wert ermittelt. In allen drei Studien kann bereits eine halbe und auch eine Stunde nach Kastration nachgewiesen werden, dass der Anstieg des Cortisolspiegels der mit Meloxicam behandelten Tiere signifikant niedriger ist, als der derjenigen Tiere, die ohne Behandlung kastriert wurden.

Somit stellt der Wirkstoff Meloxicam eine geeignete Möglichkeit dar, den kastrationsbedingten Schmerz postoperativ zu reduzieren.

Die vorliegenden eigenen Untersuchungen sollen nun aufzeigen, ob eine kombinierte Applikation von Meloxicam als Schmerzmittel und Eisen möglich ist.

Hierdurch könnten die Ferkel, gleichzeitig mit der Eisenbehandlung und ohne erhöhten Aufwand für den Landwirt, für die Kastration analgetisch versorgt werden. Dadurch wäre eine Reduktion des kastrationsbedingten Schmerzes mit geringem zusätzlichem Aufwand und ohne zusätzliche Belastung für die Ferkel möglich.

Es soll untersucht werden, welche Kombinationsart sich am besten eignet und ob trotz der kombinierten Applikation jedes der beiden Präparate wirksam ist. Als Parameter dienen dabei der Cortisolgehalt und die Eisenkonzentration im Serum.

## **5.1 Der Einsatz von Meloxicam zur Reduktion kastrationsbedingter Schmerzen**

### **5.1.1 Meloxicam nach intramuskulärer Applikation**

Im Rahmen der Suche nach einer geeigneten Alternative zur betäubungslosen Kastration werden diverse Verfahren untersucht, unter anderem auch der Einsatz schmerzstillender Mittel.

Bereits 1993 testeten MCGLONE et al. den Einsatz von Schmerzmitteln in Form von Acetylsalicylsäure per os und Butorphanol nach intravenöser Applikation bei der Kastration acht Wochen alter Ferkel, wobei sie jedoch keine Veränderung des kastrationsbedingten Verhaltens feststellen. KLUIVERS-POODT und SPOOLDER (2008) setzen Meloxicam bei der Kastration von drei bis fünf Tage alten Ferkeln ein und bestimmen dessen Wirksamkeit unter anderem anhand der Parameter Vokalisation und Cortisolgehalt im Serum. Sie stellen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Vokalisation zwischen den unbehandelten, kastrierten Tieren und den mit Meloxicam behandelten Tieren fest. Hinsichtlich des Cortisolspiegels 20 Minuten *post castrationem* ist ein signifikanter Unterschied vorhanden.

Andere Ergebnisse liefern Studien von ZÖLS (2006), SCHULZ (2007) und LANGHOFF (2008), in denen die Kastration unter anderem nach intramuskulärer Applikation eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums untersucht wird. In diesen Studien wird dabei neben anderen Präparaten der Wirkstoff Meloxicam verwendet. Als Indikator des schmerzbedingten Stresses wird der Serumcortisolspiegel herangezogen und in Blutproben vor, eine halbe Stunde und jeweils eine, vier und 24 Stunden nach Kastration dessen Wert ermittelt. In allen drei Studien kann bereits eine halbe Stunde und auch eine Stunde nach Kastration nachgewiesen werden, dass der Anstieg des Cortisolspiegels der mit Meloxicam behandelten Tiere signifikant niedriger ist, als der derjenigen Tiere, die ohne Behandlung kastriert wurden.

Auch in den eigenen Untersuchungen ist eine Reduzierung des kastrationsbedingten Schmerzes nach intramuskulärer Applikation von Meloxicam feststellbar. Dabei ist hier ebenso eine Stunde nach Kastration der Anstieg des Cortisolspiegels bei den Tieren, die 15 Minuten vor Kastration mit Meloxicam intramuskulär behandelt

wurden, signifikant niedriger (Gruppe 7: M-I i.m., 62,52 nmol/l) als der der unbehandelt kastrierten Ferkel (Gruppe 2: K, 148,75 nmol/l).

Den Tieren der Gruppe 8 wird Meloxicam in Verbindung mit Eisen 15 Minuten vor der Kastration injiziert. Auch hier ist eine Stunde nach Kastration ein signifikant niedrigerer Cortisolspiegel, verglichen mit dem der ohne Behandlung kastrierten Tiere (Gruppe 2, K), zu beobachten (Gruppe 8: M-I + Fe i.m., 70,04 nmol/l).

Zu keinem Zeitpunkt ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Tieren der Gruppe Handling (1) und den Tieren der Gruppe, denen Meloxicam intramuskulär appliziert wurde (sowohl mit als auch ohne Kombination von Eisen), zu sehen ( $p > 0,05$ ).

Meloxicam nach intramuskulärer Applikation erweist sich somit als geeignet, den kastrationsbedingten Schmerz *post operationem* zu reduzieren.

### 5.1.2 Meloxicam in unterschiedlichen Applikations- und Kombinationsformen

Meloxicam ist auch in Form einer oralen Suspension zur Anwendung beim Hund erhältlich. Dabei wird sie meist über einen längeren Zeitraum zur Linderung von Entzündungen und Schmerzen von akuten und chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparates eingesetzt.

In der Regel erfolgt am ersten Behandlungstag beim Hund eine Initialbehandlung mit einer Dosis von 0,2 mg/kg KGW, die an den weiteren Tagen mit einer Dosis vom 0,1 mg/kg KGW fortgesetzt wird. Die maximale Plasmakonzentration wird nach ca. 4,5 Stunden und ein Steady-state der Meloxicam-Plasmakonzentration am zweiten Behandlungstag erreicht. Eine Besserung der Symptome ist normalerweise nach 3 - 4 Tagen sichtbar (EMA, 2008).

DOIG et al. (2000) stellen in ihrer Studie fest, dass sich die orale Meloxicam Suspension durch ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit gut dazu eignet, die chronische Osteoarthritis beim Hund zu therapieren.

In eigenen Untersuchungen wird den Ferkeln eine halbe Stunde vor Kastration Metacam® Suspension oral zugeführt. Betrachtet man die Cortisolwerte dieser Gruppe eine Stunde nach Kastration im Vergleich zu den Werten der Ferkel, die ohne Schmerzmedikation kastriert wurden, ist keine signifikante Reduktion des Cortisolanstiegs zu sehen ( $p = 0,06$ ), hingegen zeigen sie einen signifikanten Unterschied zu den Werten der scheinkastrierten Handlungsgruppe ( $p = 0,04$ ). Im Gegensatz dazu unterscheiden sich die Tiere der Gruppen, die mit intramuskulär

verabreichten Präparaten behandelt wurden zu den Tieren der Kastrationsgruppe **(2)** signifikant. (Gruppe **7**:  $p=0,00$ ; Gruppe **8**:  $p$ -Werte des Vergleichs bei beiden Gruppen zur Gruppe **2** (Kastration) =  $0,00$ ).

Außerdem wird den Ferkeln einer anderen Gruppe (Gruppe **5**) eine halbe Stunde vor Kastration die Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung oral verabreicht. Hier zeigt sich der Cortisolspiegel eine Stunde nach Kastration im Vergleich zu den Werten der Ferkel, die ohne Schmerzmedikation kastriert wurden, als signifikant reduziert (Gruppe **5**:  $80,55 \text{ nmol/l}$ ,  $p= 0,00$ ) und zeigt andererseits keinen signifikanten Unterschied zu den Werten der scheinkastrierten Handlingsgruppe (**1**,  $p$ -Wert des Vergleichs =  $0,51$ ).

Die Ergebnisse bei den oral verabreichten Präparaten in Kombination mit Eisen fallen ebenso unterschiedlich aus. Dabei unterscheidet sich der Serumcortisolspiegel der Tiere, die Metacam<sup>®</sup> Suspension in Verbindung mit oralem Eisen erhalten (Gruppe **4**: M-S + Fe oral) signifikant von den Cortisolwerten der unbehandelten Kastrationsgruppe (**2**) ( $p= 0,00$ ). Ein signifikanter Unterschied zu den Werten der scheinkastrierten Handlungstiere (**1**) liegt nicht vor ( $p=0,45$ ).

Die Cortisolkonzentration eine Stunde nach Kastration der Tiere, die Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung in Verbindung mit Eisen oral erhalten (Gruppe **6**: M-I + Fe oral) unterscheiden sich sowohl signifikant von den Werten der Handlingsgruppe ( $p= 0,04$ ), als auch von denen der unbehandelten Kastrationsgruppe ( $p=0,04$ ).

Warum die orale Metacam<sup>®</sup> Suspension in kombinierter Form mit oralem Eisen in diesem Versuch zu einer signifikanten Reduktion des Serumcortisols führt, und die Gabe der oralen Metacam<sup>®</sup> Suspension alleine nicht, ist nicht ganz klar. Allgemein wäre eine geringere Wirksamkeit damit zu erklären, dass es sich bei einer Suspension um eine Arzneiform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung handelt, da der Wirkstoff erst gelöst werden muss. Somit würde man erst nach mehreren Stunden einen Wirkstoffspiegel erwarten, der ausreicht, Schmerzen zu dämpfen, dafür jedoch über einen längeren Zeitraum. Im Gegensatz dazu steht der Wirkstoff in einer Lösung sofort zur Resorption zur Verfügung (AMMER, 2008). Somit ist bei einer Suspension wohl deshalb im Serum nicht so schnell wie bei einem Präparat in Form einer Lösung, der gleiche Effekt einer Cortisolreduktion zu sehen. Außerdem wird die orale Metacam<sup>®</sup> Suspension nach Herstellerangaben beim Hund zur Linderung von Entzündungen und Schmerzen von akuten und chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparates eingesetzt und eine Besserung der Symptome ist

normalerweise nach 3 - 4 Tagen zu sehen. In den eigenen Untersuchungen handelt es sich aber bei der Kastration von Saugferkeln um einen akuten Schmerz nach chirurgischem Eingriff ohne vorangegangene Entzündung. Somit ist dieses Präparat zur Behandlung eines akuten Schmerzes, der im Vergleich zu einer Erkrankung des Bewegungsapparates kürzer andauert, wahrscheinlich weniger geeignet, als ein intramuskulär verabreichtes Präparat. Nach AMMER (2008) würde daher eine frühere Verabreichung des Präparates (also länger als 30 Minuten vor der Kastration) vielleicht zu einer noch deutlicheren Reduktion der Cortisolausschüttung führen.

Eine unterschiedliche Anflutung des Meloxicams könnte nach AMMER (2008) auch an einer unterschiedlichen Wirkstoffkonzentration, einer eingeschränkten Bioverfügbarkeit, einer unvollständigen Anflutung und an eventuellen Interaktionen des oral applizierten Meloxicams liegen.

Dass die Metacam® Suspension in kombinierter Form mit oralem Eisen zu einer signifikanten Reduktion des Serumcortisols führt, wäre nach AMMER (2008) dadurch zu erklären, dass freies  $\text{Fe}^{3+}$  das Meloxicam aus seiner Plasmaproteinbindung verdrängen könnte. Dies wäre allerdings nur bei einer massiven Überdosierung des Eisens der Fall, die hier nicht vorliegt. Den Ferkeln wurde im Versuch die in der Praxis übliche und den Herstellerangaben entsprechende Menge von 2 ml Eisendextran pro Ferkel verabreicht.

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass bei den Werten der Tiere der Gruppe, die mit der oralen Metacam® Suspension behandelt wurden, zwar ein signifikanter Unterschied zu den Werten der Tiere der Handlingsgruppe vorliegt, allerdings ist dieser mit einem p-Wert des Vergleichs von 0,04 nicht so deutlich signifikant wie bei den anderen Gruppen, der fast ausschließlich bei  $p=0,00$  liegt. Somit wäre eventuell bei einer Erhöhung der Tierzahl auch mit einer Veränderung der Signifikanz zu rechnen.

Im Gegensatz dazu weisen die Werte der Tiere der Gruppe, die Metacam® Injektionslösung oral ohne Eisen erhielten, keine Signifikanz im Vergleich zu den Werten der scheinkastrierten Handlingsgruppe auf ( $p=0,51$ ), dafür aber eine deutliche Signifikanz gegenüber den Werten der Kastrationsgruppe ( $p=0,00$ ). Somit wäre hier eine erhöhte Wirksamkeit des Meloxicams aufgrund von freiem  $\text{Fe}^{3+}$  keine Erklärung, zumal die Werte der Tiere der Gruppe, die oral Metacam® Injektionslösung in Kombination mit Eisen erhielten, hier einen signifikanten

Unterschied zu den Werten der Handlingsgruppe aufweisen ( $p=0,04$ ). Andererseits zeigen sich die Cortisolwerte dieser Gruppe im Mittel auch signifikant niedriger, als die der Kastrationsgruppe (Gruppe **6**: M-I + Fe oral: 99,35 nmol/l, Gruppe **2**: K: 148,75 nmol/l;  $p=0,04$ ). Auch hier muss wiederum beachtet werden, dass die Werte zwar signifikant sind, dies allerdings mit  $p=0,04$  weniger deutlich, als die der anderen Gruppen ( $p=0,00$ ) und somit erneut bei Erhöhung der Tierzahl eventuell eine Veränderung der Signifikanz möglich wäre.

Betrachtet man zusätzlich Abbildung 6, so ist hier zu sehen, dass die oral verabreichten Präparate die Cortisolspiegel im Mittel der Tiere dieser Gruppen, verglichen mit denen der unbehandelten Kastrationstiere deutlich senken, wenn auch nicht signifikant.

Eine Stunde nach Kastration zeigt die intramuskuläre Applikation von Meloxicam (Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung) die deutlichste Reduktion des Cortisolanstiegs. Die Cortisolwerte im Mittel eine Stunde nach Kastration (**7**) zeigen keinen signifikanten Unterschied zu den Werten der scheinkastrierten Ferkel (**1**) ( $p=1,00$ ) und zum anderen eine signifikante Reduktion im Vergleich zu den Werten der Ferkel, die ohne Behandlung kastriert wurde (**2**) ( $p=0,00$ ). Die intramuskuläre Applikation der Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung in Verbindung mit Eisen (**8**) erweist sich gleichsam geeignet wie die alleinige intramuskuläre Applikation der Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung (**7**), den kastrationsbedingten Schmerz postoperativ zu reduzieren. Auch hier (Gruppe **8**) kommt es eine Stunde nach Kastration zu einem deutlichen Abfall des Serumcortisols. Damit zeigen die Werte dieser Gruppe im Vergleich zu den Werten der unbehandelt kastrierten Tiere einer deutliche Signifikanz ( $p=0,00$ ) und unterscheiden sich von den Werten der scheinkastrierten Handlingsgruppe nicht signifikant ( $p=0,90$ ).

Drei Stunden nach Kastration sind die Werte im Mittel dieser Gruppe (**8**) mit 25,63 nmol/l noch als einzige signifikant reduziert ( $p=0,02$ ) im Vergleich zu den Werten der Tiere der Gruppe, die ohne Behandlung kastriert wurden (**2**).

Die Werte der Tiere der Gruppe **7**, die intramuskulär Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung ohne Eisen erhielten, unterscheiden sich zwar von den Werten der Kastrationsgruppe (**2**) nicht mehr signifikant, allerdings liegt der p-Wert des Vergleichs mit 0,07 nicht weit über dem Signifikanzniveau von 0,05 und könnte sich bei Veränderung der Tierzahl eventuell an dieses annähern.

Eine generelle Interaktion der verschiedenen Meloxicam – Präparate (orale Metacam<sup>®</sup> Suspension, Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung oral, Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung intramuskulär) mit Eisen ist eher unwahrscheinlich, da Fe<sup>3+</sup> nach der Applikation aus dem Dextran-Komplex an Transferrin abgegeben wird und somit die Resorption des Meloxicams vermutlich nicht beeinflusst.

In den eigenen Studien zeigen die Cortisolwerte der Gruppen **7** (M-I i.m.) und **8** (M-I + Fe i.m) deutlich, dass sowohl die alleinige intramuskuläre Applikation von Meloxicam, als auch die kombinierte intramuskuläre Verabreichung von Meloxicam und Eisendextran zu einer signifikanten Reduzierung des Cortisolspiegels führt. Dabei unterscheiden sich diese beiden Gruppen voneinander nicht signifikant. Somit ist zu sehen, dass die Kombination mit Eisendextran keinen Einfluss auf die Wirksamkeit dieses Schmerzmittels hat.

Die Verabreichung eines NSAID, hier in Form von i.m. applizierten Meloxicam, gewährleistet eine Verringerung des kastrationsbedingten Schmerzes *post operationem* (ZÖLS, 2006; SCHULZ, 2007; LANGHOFF, 2008) und auch die Kombination mit Eisen führt zum gleichen Ergebnis. Diese Form der kombinierten Verabreichung stellt somit durch die einmalige Injektion pro Tier und dabei gleichzeitiger analgetischer Versorgung und Supplementierung mit Eisen eine Verbesserung des Tierschutzes bei der Kastration dar.

## **5.2 Die Beeinflussung der Eisenkonzentration durch die Kombination mit Meloxicam**

Die Interaktion von Eisen mit anderen Stoffen ist bereits in verschiedenen Studien untersucht.

Zum einen kann eine Interaktion zwischen Eisen, Zink, Kupfer und zum Teil Calcium festgestellt werden. Dies wird durch die Nähe dieser Elemente zueinander im Periodensystem, durch ihre daraus folgenden ähnlichen Eigenschaften und durch ähnliche Transportmechanismen dieser Stoffe im Organismus erklärt (HOEFER et al., 1960; DAVIS, 1980; HILL et al., 1983a; HILL et al., 1983b; GÜNTHER et al., 1988; SCHMIDT et al., 1992; HILL et al., 2000).

In Studien von SCHÜMANN (1988), MACFARLANE et al. (1990) und PERÉS-LLAMAS et al. (1996) wird der Einfluss von Proteinquellen auf die Eisenresorption

untersucht. Sie stellen fest, dass die Verfügbarkeit von Eisen in Anwesenheit von Soja und Phytaten sinkt.

Die Beeinflussung der Eisenkonzentration im Serum durch die Kombination mit Meloxicam ist eher unwahrscheinlich. Wird, wie in der eigenen Studie, das Eisen in Form eines Eisendextrans appliziert, so wird es nach der Verabreichung an Transferrin gebunden. Somit ist eine systemische Interaktion mit Meloxicam unter normalen Bedingungen nicht zu erwarten (AMMER, 2008).

Auch in Kombination mit verschiedenen Meloxicam-Präparaten (orale Metacam<sup>®</sup> Suspension, Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung oral, Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung intramuskulär) wird, wie eigene Studien zeigen, Eisen gut resorbiert. (Serumeisenkonzentration aller Gruppen liegt über Referenzwert von 18 µmol/l).

Betrachtet man Tabelle 18, so ist zu sehen, dass zum Zeitpunkt B0 die Werte der Serumeisenkonzentration der Gruppe Eisen oral 1. LT (**1, 2, 3, 5, 7**) signifikant höher liegen, als die der anderen Gruppen (**4, 6, 8**). Den Tieren der Gruppen **1, 2, 3, 5** und **7** wurde am ersten Lebenstag orales Eisen verabreicht, da sie im späteren Versuchsverlauf kein Eisen im Kombipräparat mehr erhielten. Somit waren sie zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme (B0) im Gegensatz zu den Tieren der anderen Gruppen (**4, 6, 8**) bereits mit Eisen versorgt und der Serumeisenspiegel lag mit 30,22 µmol/l weit über dem Referenzwert von 18,00 µmol/l (Abbildung 8).

Bereits zum Messzeitpunkt B1 (eine Stunde nach Kastration = 1,5 Stunden nach Verabreichung der oralen Präparate, bzw. 1,25 Stunden nach Verabreichung der injizierten Präparate), ist dann bei den Gruppen **4** (M-S + Fe oral), Gruppe **6** (M-I + Fe oral) und Gruppe **8** (M-I + Fe i.m.) ein signifikanter Anstieg der Eisenkonzentration zu beobachten ( $p < 0,05$ ). Dabei steigt die Serumkonzentration des Eisens bei Gruppe **4, 6** und **8** um mehr als das Dreifache an.

Drei Stunden nach Kastration ist bei den oral verabreichten Eisenkombinationspräparaten und dem intramuskulär applizierten Eisenkombinationspräparat ein weiterer Anstieg der Eisenkonzentration messbar. Dabei wird bei den Werten der Gruppe **8** beinahe eine Verdoppelung des Wertes zum Zeitpunkt B1 erreicht.

Auch am zehnten Lebenstag liegt der Eisenspiegel der Gruppen **4, 6**, und **8** über bzw. nahe dem Referenzwert von 18,00 µmol/l.

Die mittlere Serumeisenkonzentration der Tiere der Gruppen, die orales Eisen am ersten Lebenstag erhielten (**1, 2, 3, 5, 7**) liegt am zehnten Lebenstag bei 10,86  $\mu\text{mol/l}$ .

Vergleicht man die Gruppen einzeln untereinander jeweils hinsichtlich ihrer Kombination mit Eisen, so wird deutlich, dass die Kombination mit Meloxicam die Resorption des Eisens jeweils nicht signifikant beeinträchtigt. So zeigen sowohl die Werte der Serumeisenkonzentration der Gruppe **3** (M-S oral) im Vergleich zu den Werten der Gruppe **4** (M-S + Fe oral), als auch die Werte der Gruppe **5** (M-I oral) im Vergleich zu denen der Gruppe **6** (M-S + Fe oral) jeweils keine signifikanten Unterschiede. Ebenso verhalten sich die Gruppen **7** und **8** zueinander. Auch hier führt die Kombination des Eisens mit Meloxicam zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Alle Gruppen erreichen ein Level über dem Sollwert von 18,00  $\mu\text{mol/l}$ . Somit sind auch die mit Meloxicam kombinierten Präparate in der Lage, eine Erhöhung des Eisenspiegels über 18,00  $\mu\text{mol/l}$  zu gewährleisten. Dabei sind jedoch die oral verabreichten Präparate weniger potent, als das intramuskulär verabreichte Kombipräparat (Maximum 3 Stunden nach Kastration bei 100,14  $\mu\text{mol/l}$ ).

Eine negative Beeinflussung der Eisenresorption durch die Kombination von Eisen mit Meloxicam ist demnach in den eigenen Untersuchungen nicht feststellbar.

### **5.3 Cortisol als Parameter und die Wirkung von Meloxicam**

Nach PAUL-MURPHY et al. (2004) ist zur Erfassung und Beurteilung von Schmerz noch keine verlässliche, sensitive und wiederholbare Methode und somit kein „Goldstandard“ vorhanden. In Studien von SCHÖNREITER et al. (1999), PRUNIER et al. (2005) und CARROLL et al. (2006) wird zur Beurteilung von schmerzbedingtem Stress die Cortisolmessung herangezogen. Dabei wird den männlichen Ferkeln zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach Kastration Blut entnommen (bei PRUNIER et al., 2005: 15 und 2 Minuten vor, sowie 2, 15, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten nach Kastration über einen Venenverweilkatheter). Sie kommen dabei zu dem Ergebnis, dass der Cortisolspiegel bis zu 90 Minuten (PRUNIER et al., 2005) bzw. sogar bis zu vier Stunden nach Kastration (SCHÖNREITER et al., 1999) im Vergleich zu den scheinkastrierten Kontrolltieren signifikant erhöht ist.

Bei all der Vielzahl von Verfahren erwähnen VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al. (2007) die Messung von Stresshormonen wie das Cortisol als geeignetes Mittel, indirekt akuten Schmerz nachzuweisen.

Auch in den Studien von ZÖLS (2006), SCHULZ (2007), ZANKL (2007) und LANGHOFF (2008) wird jeweils als Parameter für den kastrationsbedingten Schmerz der Cortisolgehalt im Serum herangezogen. Dabei werden vier bis sechs Tage alte männliche Saugferkel entweder nur scheinkastriert, normal oder nach entsprechender Medikation kastriert. Blutproben werden jeweils vor, eine Stunde, vier und 24 Stunden nach dem Eingriff in der Studie von ZÖLS (2006) und ZANKL (2007), sowie außerdem bereits eine halbe Stunde nach dem Eingriff in Untersuchungen von SCHULZ (2007) und LANGHOFF (2008) entnommen und auf ihren Cortisolspiegel untersucht. Es wird festgestellt, dass der Basalwert des Cortisols vor jeglicher Manipulation bei allen Tieren in allen vier Studien auf einem vergleichbaren Niveau liegt. Die Kastration verursacht in allen Studien eine signifikante Erhöhung des Cortisolgehaltes im Serum. SCHULZ (2007) und LANGHOFF (2008) stellen bereits eine halbe Stunde nach dem Eingriff die Maximalkonzentration des Serumcortisols fest und auch bei ZÖLS (2006) und ZANKL (2007) ist der Cortisolgehalt eine Stunde nach Kastration noch hoch. Vier Stunden nach dem Eingriff ist das Niveau des Serumcortisols bereits in allen vier Studien deutlich abgesunken und liegt 24 nach Kastration wieder im Bereich des Basalwertes.

Auch in den eigenen Untersuchungen verhält sich die Veränderung des Cortisolspiegels vergleichbar zu den vorangegangenen Studien. Dabei befindet sich der Cortisolgehalt bei allen Tieren vor jeglicher Manipulation auf einem ähnlichen Niveau (Werte der Cortisolkonzentration im Mittel in einem Bereich zwischen 50,01 nmol/l und 77,56 nmol/l) und unterscheiden sich innerhalb der Gruppen nicht signifikant ( $p < 0,05$ ). Auch hier verursacht die Kastration einen signifikanten Anstieg des Serumcortisols (von 77,56 nmol/l auf 148,75 nmol/l), dessen Wert auch noch eine Stunde nach Kastration hoch ist. Drei Stunden nach dem Eingriff befindet er sich wieder in der Nähe des Basalwertes (65,04 nmol/l).

Wie in vorherigen Studien von ZÖLS (2006), SCHULZ (2007) und LANGHOFF (2008) ist auch in den eigenen Untersuchungen bei den Tieren, die mit intramuskulär verabreichter Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung behandelt wurden, eine Stunde nach Kastration der Cortisolspiegel signifikant niedriger ( $p < 0,05$ ) (Gruppe 7, M-I i.m.:

32,64 nmol/l), als der der ohne Behandlung kastrierten Tiere (Gruppe **2**, Kastration: 148,75 nmol/l). Zusätzlich ist dies auch bei den Tieren, die intramuskulär mit Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung in Kombination mit Eisen mediziert wurden, zu beobachten (Gruppe **8**, M-I + Fe i.m. 70,04 nmol/l). Somit ist auch hier der Einfluss auf den Cortisolspiegel zu sehen.

Auch die Werte der Tiere der Gruppe, die Metacam<sup>®</sup> Suspension in Kombination mit Eisen (**4**: 82,25 nmol/l) erhielten, sowie die Werte der Tiere, die oral mit Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung (**5**: 80,55 nmol/l) behandelt wurden, weisen eine Stunde nach Kastration einen signifikanten Unterschied zu der Kastrationsgruppe auf ( $p=0,00$ ). Die Cortisolwerte im Mittel der Tiere der Gruppe **3** (M-S oral: 100,09 nmol/l), sowie der Gruppe **6** (M-I + Fe oral: 99,35 nmol/l) weisen hingegen eine Stunde nach Kastration einen signifikanten Unterschied zu den Werten der Handlingsgruppe auf ( $p=0,04$ ), dabei unterscheiden sich die Werte der Gruppe **3** von denen der Kastrationsgruppe nicht signifikant ( $p=0,06$ ), die Werte der Gruppe **6** sind jedoch auch signifikant niedriger als die der Kastrationsgruppe ( $p=0,04$ ). Da sich aber bei beiden Gruppen die p-Werte des Vergleichs bei 0,04 und somit in der Nähe des Signifikanzniveaus von 0,05 befinden, könnte eine höhere Tierzahl dieses Ergebnis eventuell an diesen Bereich annähern.

Betrachtet man zusätzlich Abbildung 6, so wird deutlich, dass das verabreichte Meloxicam in allen Behandlungsgruppen den Cortisolspiegel im Vergleich zu der Kastrationsgruppe auf jeden Fall senkt, auch wenn das Signifikanzniveau in dieser Tierzahl nicht von allen Gruppen (**3** und **6**) erreicht wird.

Drei Stunden nach Kastration ist der Cortisolspiegel nach der Applikation von injiziertem Meloxicam in Verbindung mit Eisen (**8**: 25,63 nmol/l) im Vergleich zum dem der Kastrationsgruppe (**2**: 65,04 nmol/l) immer noch deutlich ( $p<0,05$ ) reduziert, bei den anderen Gruppen nähern sich die Mittelwerte wieder an den Basalwert an. Nach 24 Stunden sind keine signifikanten Unterschiede im Cortisolspiegel der einzelnen Gruppen mehr zu sehen.

Die Messung des Serumcortisols stellt sich somit in den verschiedenen Studien als geeignete Methode zum Nachweis von kastrationsbedingten Schmerzen dar.

## 6 Schlussfolgerungen

In dieser Studie wird Cortisol im Serum untersucht, um Schmerzen auf objektive Art und Weise in Form einer Erhöhung des Serumcortisols nach eintretendem Kastrationsschmerz zu ermitteln. Durch die Bestimmung eines Basalwertes des Cortisols ohne vorherige Manipulation und Stresseinwirkung, sowie durch die Beprobung von unbehandelten Kontrolltieren, können über die Erhöhung der Cortisolkonzentration nach dem Eingriff Rückschlüsse auf den Schmerz gezogen werden. Die unbehandelten Tiere zeigen nach Kastration eine deutliche Erhöhung des Serumcortisols, das auch noch nach einer Stunde hoch ist und sich nach drei Stunden wieder den Basalwerten annähert. Die Werte nach Kastration sind signifikant höher als die der unbehandelten und unkastrierten Kontrolltiere.

Als wirksame Applikationsformen von Meloxicam erweisen sich erneut die intramuskuläre alleinige Applikationsform von Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung, sowie zusätzlich die kombinierte intramuskuläre Applikation von Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung mit injizierbarem Eisendextran.

Die orale Applikation der oralen Metacam<sup>®</sup> Suspension mit Eisen, sowie die orale Applikation von Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung ohne Eisen, zeigen eine signifikante Reduzierung der Cortisolkonzentration. Somit erweist sich die orale Applikation dieser Präparate in dieser Studie als ebenfalls geeignet, den postoperativen Schmerz zu senken.

Die orale Applikation der Metacam<sup>®</sup> Suspension ohne Eisen, sowie die orale Verabreichung der Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung in Kombination mit Eisen zeigten in dieser Untersuchung keine signifikante Reduzierung des Cortisolspiegels. Eine Interaktion der Präparate Meloxicam und Eisendextran bei gleichzeitiger Applikation in einem gemischten Präparat konnte bei der intramuskulären Verabreichung nicht festgestellt werden. Außerdem war jeweils zwischen den Gruppen M-S oral und M-S + Fe oral, M-I oral und M-I + Fe oral und den Gruppen M-I i.m. und M-I + Fe i.m. kein signifikanter Unterschied und somit keine Beeinflussung des jeweiligen Präparates durch die Kombination erkennbar. Die Kombination beeinträchtigt somit weder die Wirksamkeit von Meloxicam, noch die Resorption des Eisendextrans. Die kombinierte intramuskuläre Verabreichung stellt durch die einmalige Injektion pro Tier und dabei gleichzeitiger analgetischer Versorgung und Supplementierung mit Eisen einen Verbesserung des Tierschutzes bei der Kastration dar.

## 7 Zusammenfassung

### Verabreichungsmöglichkeit eines NSAID (Meloxicam) kombiniert mit Eisendextran bei der Kastration männlicher Saugferkel

In dieser Studie soll untersucht werden, ob eine kombinierte Applikation von Meloxicam und Eisen möglich ist, um die Ferkel, gleichzeitig mit der Eisengabe, für die Kastration analgetisch zu versorgen. Als Parameter werden das Serumcortisol und die Eisenkonzentration im Serum herangezogen. Insgesamt 213 vier Tage alte, klinisch gesunde, männliche Ferkel werden nach Zufallsprinzip einer von acht Versuchsgruppen zugeteilt.

Gruppennr.	Gruppe	Präparat	Tierzahl	Kastration
1	Kontrolle Handling	-	28	Nein
2	Kontrolle Kastration	-	28	Ja
3	Suspension p.o.	Metacam® Suspension	24	Ja
4	Suspension+Fe p.o.	Metacam® Suspension + Bioweyxin Fevit®	25	Ja
5	Injektionslösung p.o.	Metacam® Injektionslösung	26	Ja
6	Injektionslösung+Fe p.o.	Metacam® Injektionslösung+ Bioweyxin Fevit®	26	Ja
7	Injektionslösung i.m.	Metacam® Injektionslösung	30	Ja
8	Injektionslösung + Fe i.m.	Metacam® Injektionslösung + Myofer 100®	26	Ja

Die Tiere der Gruppen Kontrolle Handling und Kontrolle Kastration (**1** und **2**), sowie nach intramuskulärer Injektion von den Tieren der Gruppen **7** (M-I i.m.) und **8** (M-I + Fe i.m.) werden 15 Minuten nach Behandlung kastriert (Gruppen **2**, **7**, **8**) bzw. ohne weitere Manipulation für etwa 30 - 45 Sekunden in einer Kastriervorrichtung fixiert (Gruppe **1**). Die Tiere, die ihre Behandlung per os erhalten, werden eine halbe Stunde nach Verabreichung kastriert (Gruppen **3** - **6**).

Allen Ferkeln werden sowohl vor jeglicher Manipulation, als auch eine, drei und 24 Stunden nach Kastration bzw. Handling Blutproben entnommen und davon der Cortisolspiegel und die Eisenkonzentration bestimmt. Von einer weiteren Blutprobe am zehnten Lebenstag wird nur der Eisenspiegel ermittelt.

Aus den Ergebnissen der Cortisoluntersuchung wird deutlich, dass die Werte der Tiere, die nur gehandelt werden (Gruppe **1**. Handling), keine deutliche Veränderung der Serumcortisolkonzentration aufweisen. Im Gegensatz dazu führt die Kastration ohne medikamentelle Behandlung zu einem deutlichen Anstieg des Serumcortisols.

Die oral verabreichten nichtsteroidalen Antiphlogistika in Form von M-S + Fe oral (**4**), sowie M-I (**5**) führen zu einer signifikanten Reduzierung des Cortisolspiegels, im Gegensatz dazu unterscheiden sich die Gruppe M-S oral (**3**) und Gruppe M-I + Fe oral (**6**) eine Stunde nach Kastration signifikant im Cortisolspiegel von dem der scheinkastrierten Gruppe (**1**). Der kastrationsbedingte Schmerz wird somit nicht signifikant reduziert.

Die Verabreichung der Metacam<sup>®</sup> Injektionslösung i.m (**7**) und der Metacam<sup>®</sup>-Injektionslösung + Fe i.m (**8**) hingegen führt zu einer signifikanten Reduktion des Cortisolspiegels eine Stunde nach Kastration im Vergleich zu dem der Gruppe Kastration (**2**). Das gleiche gilt auch noch drei Stunden nach Kastration für Gruppe **8**.

Die Ergebnisse bezüglich der Serumeisenkonzentrationen der verschiedenen Versuchsgruppen zeigen, dass alle Kombinationspräparate (Gruppe M-S + Fe oral (**4**), Gruppe M-I + Fe oral (**6**), und Gruppe M-I + Fe i.m (**8**)) eine Erhöhung des Eisenspiegels über den Referenzwert von 18,00 µmol/l gewährleisten. Dabei steigt der Serumeisengehalt nach intramuskulärer Applikation des Kombipräparates jedoch wesentlich deutlicher an, als nach Verabreichung des oralen Kombipräparates

Eine Interaktion von Meloxicam und Eisendextran nach intramuskulärer Applikation konnte nicht festgestellt werden. Außerdem war jeweils zwischen den Gruppen **3** und **4** (M-S oral und M-S + Fe oral), **5** und **6** (M-I oral und M-I + Fe oral) und den Gruppen **7** und **8** (M-I i.m. und M-I + Fe i-m.) kein signifikanter Unterschied und somit keine Beeinflussung des jeweiligen Präparates durch die Kombination erkennbar.

## 8 Summary

### Examination of different options for combined administration of an NSAID (Meloxicam) and Iron to piglets

This study assesses different treatment options combining Metacam<sup>®</sup> and iron, to prepare the piglets, concurrent with the supply of iron, analgesically for the castration. Serum Cortisol and the concentration of iron in the serum are used as parameters. A total of 213 four days old clinically healthy male piglets are randomly allocated to one of eight different groups.

groupnr.	group	drug	number of animals	Castration
1	control handling	-	28	No
2	control castration	-	28	Yes
3	Suspension p.o.	Metacam <sup>®</sup> Suspension	24	Yes
4	Suspension+Fe p.o.	Metacam <sup>®</sup> Suspension + Bioweyxin Fevit <sup>®</sup>	25	Yes
5	Injectable solution p.o.	Metacam <sup>®</sup> Injectable solution	26	Yes
6	Injectable solution + Fe p.o.	Metacam <sup>®</sup> Injectable solution + Bioweyxin Fevit <sup>®</sup>	26	Yes
7	Injectable solution i.m.	Metacam <sup>®</sup> Injectable solution	30	Yes
8	Injectable solution + Fe i.m.	Metacam <sup>®</sup> Injectable solution + Myofer 100 <sup>®</sup>	26	Yes

The piglets were either just handled (group 1), castrated without medication (group 2) or with one of six treatments administered before castration (group 3 – 8). The castration happened either 15 minutes after intramuscular application (group 7, 8) respectively handling or castration without medication (group 1, 2) or 30 minutes after peroral application of the galenics (group 3 – 6). The animals of group 1 were only restrained for 30 - 45 seconds.

Blood samples were taken before any manipulation as well as 1, 3 and 24 hours after castration respectively handling for analyzing the cortisol in the serum and the

concentration of iron. Of another blood sample on the tenth day of life of each piglet there was only measured the concentration of iron.

The results of the cortisol measurement one hour after castration/handling show that the handling of the animals (group 1, handling) does not cause any significant increase of the serumcortisol level, while the castration without medication (group 2) does.

Regarding the oral medication with M-S + Fe p.o. (group 4) as well as M-I p.o. (group 5) a significant decrease of the cortisol level in relation to the unmedicated castrated animals (group 2) is visible, while the group M-S (3) and the M-I + Fe p.o. (6) one hour after castration show a significant difference concerning the cortisol value compared to that of the uncastrated group (1). Therefore both galenics are not able to reduce distinctly the pain caused by castration.

Contrary to this the application of Metacam<sup>®</sup> injectable solution i.m. (7) and the administration of Metacam<sup>®</sup> injectable solution with iron i.m. (8) lead to a significant decrease one hour after castration of the cortisol level compared to that of the castrated group (2). The same effect can still be seen three hours after castration for group 8.

The results of the measurement of the concentration of iron in the serum show, that all of the combined galenics (M-S + Fe p.o., M-I + Fe p.o., M-I + Fe i.m) are able to increase the level of iron over the reference value of 18.00  $\mu\text{mol/l}$  in the serum.

Thereby the oral applicated combined galenics are less powerful than the injected combination of Metacam<sup>®</sup> Injectable solution with iron.

An interaction between Meloxicam and Iron after intramuscular application could not be observed. Furthermore between the groups 3 and 4 (M-S oral and M-S + Fe oral), 5 and 6 (M-I p.o. and M-I + Fe p.o.) and the groups 7 und 8 (M-I i.m. and M-I + Fe i.m.) there has not been any significant difference and consequently no disturbance of the respective galenic caused by the combination.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	Meloxicam .....	22
<b>Abbildung 2:</b>	Cortisol .....	24
<b>Abbildung 3:</b>	Neuroendokrine Regulation der Cortisolausschüttung .....	25
<b>Abbildung 4:</b>	Modell der intestinalen Eisenresorption.....	34
<b>Abbildung 5:</b>	Zeitlicher Ablauf des Versuches .....	51
<b>Abbildung 6:</b>	Darstellung der mittleren Cortisolkonzentrationen (nmol/l) und der Konfidenzintervalle (95 %) aller Gruppen nach den einzelnen Gruppen.....	59
<b>Abbildung 7:</b>	Darstellung der mittleren Cortisolkonzentrationen (nmol/l) und der Konfidenzintervalle (95 %) aller Gruppen nach den unterschiedlichen Blutungszeitpunkten.....	59
<b>Abbildung 8:</b>	Verlauf der Eisenkonzentration nach unterschiedlicher Applikation in $\mu\text{mol/l}$ .....	65
<b>Abbildung 9:</b>	Darstellung der mittleren Eisenkonzentrationen ( $\mu\text{mol/l}$ ) und der Konfidenzintervalle (95 %) aller Gruppen nach den unterschiedlichen Blutentnahmezeitpunkten .....	65

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Zootechnische Maßnahmen am ersten Lebenstag .....	47
<b>Tabelle 2:</b>	Einteilung der Versuchsgruppen, vierter Lebenstag.....	48
<b>Tabelle 3:</b>	Verwendete Präparate .....	49
<b>Tabelle 4:</b>	Gruppenbezeichnung/Tierzahlen zur Cortisolbestimmung.....	52
<b>Tabelle 5:</b>	Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) vor Fixation/Kastration .....	55
<b>Tabelle 6:</b>	p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Gruppen vor jeglicher Manipulation .....	55
<b>Tabelle 7:</b>	Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) eine Stunde nach Fixation/Kastration .....	56
<b>Tabelle 8:</b>	p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Gruppen eine Stunde nach Kastration bzw. Fixation .....	56
<b>Tabelle 9:</b>	Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) drei Stunden nach Fixation/Kastration .....	57
<b>Tabelle 10:</b>	p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Gruppen drei Stunden nach Kastration bzw. Fixation .....	57
<b>Tabelle 11:</b>	Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) 24 Stunden nach Fixation/Kastration .....	58
<b>Tabelle 12:</b>	p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Gruppen 24 Stunden nach Kastration bzw. Fixation .....	58
<b>Tabelle 13:</b>	Mittlere Eisenkonzentrationen ( $\mu\text{mol/l}$ ) vor Fixation/Kastration .....	60
<b>Tabelle 14:</b>	Mittlere Eisenkonzentrationen ( $\mu\text{mol/l}$ ) zum Zeitpunkt B1 nach Kastration/Fixation .....	61
<b>Tabelle 15:</b>	Mittlere Eisenkonzentrationen ( $\mu\text{mol/l}$ ) zum Zeitpunkt B3 nach Kastration/Fixation .....	61
<b>Tabelle 16:</b>	Mittlere Eisenkonzentrationen ( $\mu\text{mol/l}$ ) zum Zeitpunkt B24 und B10.LT nach Kastration/Fixation .....	62
<b>Tabelle 17:</b>	p-Werte des Vergleichs der mittleren Eisenkonzentrationen zwischen den Gruppen vor Applikation der verschiedenen Eisenpräparate.....	62

---

<b>Tabelle 18:</b>	p-Werte des Vergleichs der mittleren Eisenkonzentrationen zwischen den Gruppen zu dem Zeitpunkt B1 nach Applikation der verschiedenen Eisenpräparate .....	63
<b>Tabelle 19:</b>	p-Werte des Vergleichs der mittleren Eisenkonzentrationen zwischen den Gruppen zu den Zeitpunkten B3 und B24 nach Applikation der verschiedenen Eisenpräparate .....	63
<b>Tabelle 20:</b>	p-Werte des Vergleichs der mittleren Eisenkonzentrationen zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt B24 nach Applikation der verschiedenen Eisenpräparate.....	63
<b>Tabelle 21:</b>	p-Werte des Vergleichs der mittleren Eisenkonzentrationen zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt B10. LT nach Applikation der verschiedenen Eisenpräparate.....	64

## Literaturverzeichnis

### Gesetze

- 2001** Richtlinie 2001/93/EG der Kommission vom 9. November 2001 zur Änderung der Richtlinie 91/630/EWG über Mindestanforderungen für den Schutz von Schweinen. Amtsblatt der Europäischen Union. Nr. L316: 36-38.
- 2002** The Norwegian Animal Welfare Act,  
The Ministry of Agriculture and Food.
- 2003** Regulations concerning swine husbandry,  
The Ministry of Agriculture and Food.
- 2006** Tierschutzgesetz (TSchG), neugefasst durch Bekanntmachung vom 18.Mai 2006; zuletzt geändert durch Artikel 4 des Gesetzes vom 21.Dezember 2006. BGBl. I.S.: 3294.
- 2007** Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005, zuletzt geändert durch Artikel 2 des Gesetzes vom 14. Juni 2007. BGBl. I. S. 1066.

**AHAW - Gremium für Tiergesundheit und Tierschutz der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) (2004):**

Welfare aspects of the castration of piglets (Scientific Report of the Scientific Panel for Animal Health and Welfare on a request from the Commission related to welfare aspects of the castration of piglets).  
EFSA Journal 91 (1-18): 1-100.

**AHMAD, N., D.B. GOWER (1968):**

The biosynthesis of some Androst-16-enes from C21 and C19 Steroids in boar testicular and adrenal tissue.  
Biochem. J. 108: 233-241.

**AHO – Animal Health Online; Aktuelle Nachrichten (2005):**

Schweiz: Ab 2009 „grundsätzlich“ schmerzfreie Ferkelkastration.  
16.06.2005.

**AHO – Animal Health Online; Aktuelle Nachrichten (2007a):**

EU erwägt Verbot der Ferkelkastration.  
13.02.2007.

**AHO – Animal Health Online; Aktuelle Nachrichten (2007b):**

Niederlande: Ab 2009 kein Fleisch mehr von nicht betäubt kastrierten Ferkeln in Supermärkten.  
14.06.2007.

**AKARSU, T., S. KARAMAN, F. AKERCAN, M. KAZANDI, M.S. YUCEBILGIN, V. FIRAT (2004):**

Preemptive meloxicam for postoperative pain relief after abdominal hysterectomy.  
Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 31(2): 133-136.

**ALM, K., O.A. PELTONIEMI, E. KOSKINEN, M. ANDERSSON (2006):**

Porcine field fertility with two different insemination doses and the effect of sperm morphology.  
Reprod. Domest. Anim. 41: 210-213.

**AMPUERO, S., G. BEE (2006):**

The potential to detect boar tainted carcasses by using an electronic nose based on mass spectrometry.  
Acta Vet. Scand. 48: P1.

**AMPUERO, S., M. AMRHEIN, S. DUBOIS, G. BEE (2008):**

Identification of boar-off flavour with an electronic nose  
Proc. EAAP working group on production and utilisation of meat from entire male pigs, Monell, Spain

**AMMER, H. (2008):**

Mündliche Mitteilung  
Univ.-Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. habil Hermann Ammer  
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

**ANDERSEN, J.R. (2006):**

Sorting criteria. Methods for on-line/at-line sorting of entire male carcasses with emphasis on the Danish method based on skatole content.  
Acta Vet. Scand. 48: 14.

**ANDRESEN, Ø. (2006):**

Boar taint related compounds: Androstenone/skatole/other substances.  
Acta Vet. Scand. 48: 5.

**AXIAK, S.M., N. JÄGGIN, S. WENGER, M.G. DOHERR, U. SCHATZMANN (2007):**

Anaesthesia for castration of piglets: Comparison between intranasal and intramuscular application of ketamine, clomazepam and azaperone.  
Schweiz. Arch. Tierheilk. 149(9): 395-402.

**BABOL, J., G. ZAMARATSKAIA, R.K. JUNEJA, K. LUNDSTRÖM (2004):**

The effect of age on distribution of skatole and indole levels in entire male pigs in four breeds: Yorkshire, Landrace; Hampshire and Duroc.  
Meat Sci. 67: 351-358.

**BAMBERG, E. (1998):**

Endokrinium.  
In: A. Scheunert, A. Trautmann (Hrsg.).  
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie.  
Parey Buchverlag, Berlin, Hamburg, 7. Auflage: 437-477.

**BAUMBACH G.A., P.T.K. SAUNDERS, F.W. BAZAR, R.M. ROBERTS (1984):**

Uteroferrin has N-asparagine-linked high-mannose-type oligosaccharides that contain mannose 6-phosphate  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA  
Vol. 81, pp. 2985-2989, May 1984  
Biochemistry

**BAUMGARTNER, J., R. BINDER, W. HAGMÜLLER, P. HOFBAUER, C. IBEN, U.S. SCALA, C. WINCKLER (2004):**

Aktuelle Aspekte der Kastration männlicher Ferkel, 2. Mitteilung:  
Alternativmethoden zur chirurgischen Kastration und zusammenfassende Bewertung.  
Wien. Tierärztl. Mschr. 91: 198-209.

**BOLLWAHN, W., H. KNÖRL, K. HEINRITZI (1983)**

Klinik und Diagnose des latenten Eisenmangels beim Ferkel  
Prakt. Tierarzt, 64: 294-299.

**BONNEAU, M., E.J. SQUIRES (2000):**

Use of entire males for pig production.  
I Conferência Virtual Internacional sobre Qualidade de Carne Suína  
16 de novembro a 16 de dezembro de 2000 – Via Internet

**BONNEAU, M., P. WALSTRA, C. CLAUDI-MAGNUSSEN, A.J. KEMPSTER, E. TORNBERG, K. FISCHER, A. DIESTRE, F. SIRET, P. CHEVILLON, R. CLAUS, G. DIJKSTERHUIS, P. PUNTER, K.R. MATTHEWS, H. AGERHEM, M.-P. BÉAGUE, M.A. OLIVER, M. GISPERT, U. WEILER, G. VON SETH, H. LEASK, M. FONT I FURNOLS, D.B. HOMER, G.L. COOK (2000):**

An international study on the importance of androstenone and skatole for boar taint: IV. Simulation studies on consumer dissatisfaction with entire male pork and the effect of sorting carcasses on the slaughter line, main conclusions and recommendations.

Meat Sci. 54, 285-295.

**BONNEAU, M. (2006):**

Factors affecting the level of androstenone.

Acta Vet. Scand. 48: 7.

**BONNEAU, M. (2007):**

PIGCAS: Attitudes, practises and state of the art regarding piglet castration in Europe.

Workshop "Castration of piglets", European Commission, Brüssel 29.01.2007

**BOSCH, H.C., R. SIGMUND, M. HETTICH (1997):**

Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam.

Curr. Med. Res. Opin. 14(1): 29-38.

**CARROLL, J.A., E.L. BERG, T.A. STRAUCH, M.P. ROBERTS, H.G. KATTESH (2006):**

Hormonal profiles, behavioral responses, and short-term growth performance after castration of pigs at three, six, nine, or twelve days of age.

J. Anim. Sci. 84: 1271-1278.

**CHRISTEN, JAUSSE (2005):**

Biochemie

Springer Verlag, S.535

**CLAUDI-MAGNUSSEN, C. (2006):**

The consumers` view / reaction.

Acta Vet. Scand. 48: 4.

**CLAUS, R. (1976):**

Messung des Ebergeruchstoffes im Fett von Schweinen mittels eines Radioimmotests. 2. Mitteilung: Zeitlicher Verlauf des Ebergeruchdepotabbaus nach der Kastration.

Z. Tierz. Züchtungsbio. 193: 38-47.

**CLAUS, R. (1979):**

Pheromone bei Säugetieren unter besonderer Berücksichtigung des Ebergeruchstoffes und seiner Beziehung zu anderen Hodensteroiden.

Z. Tierphys. Tierern. Futtermittelkd. 10: 133-136.

**CLAUS, R., U. WEILER, A. HERZOG (1994):**

Physiological aspects of Androstenone and Skatole formation in the boar – A review with experimental data.  
Meat Sci. 38: 289-305.

**COOPER, T.R., H.R. TRUNKFIELD, A.J. ZANELLA, W.D. BOOTH (1989):**

An enzyme-linked immunosorbent assay for cortisol in the saliva of man and domestic farm animals.  
J. Endocrinol. 123(2): 13-16.

**CRONIN, G.M., F.R. DUNSHEA, K.L. BUTLER, J. MCCAULY, J.L. BARNETT, P.H. HEMSWORTH (2003):**

The effects of immuno- and surgical castration on the behaviour and consequently growth of group-housed, male finisher pigs.  
Appl. Anim. Behav. Sci. 81: 111-126.

**DAHL, J.B., S. MØINICHE (2004):**

Pre-emptive analgesia.  
British Medical Bulletin 71: 13-27.

**DANNHARDT, G., W. KIEFER (2001):**

Cyclooxygenase inhibitors – current status and future prospects.  
Eur. J. Med. Chem. 36: 109-126.

**DAVIS, G.K. (1980):**

Mircoelement interactions of zinc, copper, and iron in mammalian species.  
Ann. N.Y. Acad. Sci., 77: 130-139.

**DENEUCHE, A.J., C. DUFAYET, L. GOBY, P. FAYOLLE, C. DESBOIS (2004):**

Analgesic comparison of meloxicam or ketoprofen for orthopedic surgery in dogs.  
Vet. Surg. 33(6): 650-660.

**DIJKSTERHUIS, G.B., B. ENGEL, P. WALSTRA, M. FONT I FURNOLS, H. AGERHEM, K. FISCHER, M.A. OLIVER, C. CLAUDI-MAGNUSSEN, F. SIRET, M.P. BÉAGUE, D.B. HOMER und M. BONNEAU (2000):**

An international study on the importance of androstenone and skatole for boar taint: II. Sensory evaluation by trained panels in seven European countries.  
Meat Sci. 54 (3): 261-269.

**DILOV P., A. DZHUROV (1975):**

Histochemical tracing of the iron in the body of piglets injected with an iron-dextran preparation  
Vet Med Nauki 1975; 12(1): 70-7

**DOIG, PA., KA. PURBRICK, JE. HARE, DB. MCKEOWN (2000):**

Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis  
Can. Vet. J.; 41:296-300.

**DORAN, E., F.M. WHITTINGTON, J.D. WOOD, J.D. MCGIVAN (2004):**

Characterisation of androstenone metabolism in pig liver microsomes.  
Chem. Biol. Interact. 147: 141-149.

**DUNSHEA, F. R., C. COLANTONI, K. HOWARD, I. McCAULEY, P. JACKSON, K. A. LONG, S. LOPATICKI, E. A. NUGENT, J. A. SIMONS, J. WALKER, D. P. HENNESSY (2001):**

Vaccination of boars with a GnRH vaccine (Improvac) eliminates boar taint and increases growth performance.  
J. Anim. Sci. 79: 2524-2535.

**EBERT, U., H.H. FREY, R. SCHULZ (2007):**

Pharmakologie des zentralen Nervensystems.  
In: H.H. Frey und W. Löscher (Hrsg.).  
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.  
Enke Verlag, 2. Auflage: 87-138.

**EINARSSON, S. (2006):**

Vaccination against GnRH: pros and cons.  
Acta Vet. Scand. 48: 10.

**EMEA (2008):**

European Medicines Agency  
European Public Assessment Report  
[www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu); Revision 5 - Published 03/06/08

**EUROPEAN COMMISSION (2007):**

Working group of the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health.  
Conclusions of the Workshop on the castration of piglets, "Reflections towards alternatives".  
Brüssel, 29.01.2007.

**FLACHOWSKY, G. (2005)**

Spurenelemente  
In: v. Engelhardt W., G. Breves (Hrsg.): Physiologie der Haustiere  
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 628-638

**FONT I FURNOLS, M., M. GISPert, A. DIESTRE, M.A. OLIVER (2003):**

Acceptability of boar meat by consumers depending on their age, gender, culinary habits and sensitivity and appreciation of androstenone odour.  
Meat Sci. 64: 433-440.

**FONT I FURNOLS, M. GISPert, M. GUERRERO, L. VELARDE, A. TIBAU, J. SOLER, J. (2008):**

Consumers` sensory acceptability of immunocastrated pigs depending on their androstenone sensitivities  
Proc. EAAP working group on production and utilisation of meat from entire male pigs, Monell, Spain

**FORTH W., W. RUMMEL, H. ANDRES, H. WILBERT (1965):**

Eisen-Resorption an isolierten Dünndarmpräparaten von normalen und anämischen Ratten  
Naunyn Schmiedberg's Archives of Pharmacology  
Springer Berlin/ Heidelberg  
Volume 252, Number 3/ Januar 1965, S. 205-223

**FORTH, W., W. RUMMEL (1996):**

Eisen: Pharmakologie des Eisenmangels  
In: Forth W., D. Henschler, W. Rummel, K. Starke (Hrsg):  
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie  
7. Auflage Wissenschaftsverlag Mannheim, Wien, Zürich, 505-512.

**FREDRIKSEN, B. (2007):**

Experience with use of local anaesthesia in piglet castration.  
Workshop "Castration of piglets", European Commission, Brüssel 29.01.2007.

**FREY, H.-H. (2007):**

Allgemeine Pharmakologie  
In: H.H. Frey und W. Löscher (Hrsg.).  
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.  
Enke Verlag, 2. Auflage: 1 – 32.

**FRITON, G.M., H. PHILIPP, T. SCHNEIDER, R. KLEEMANN (2003):**

Investigation on the clinical efficacy and safety of meloxicam (Metacam) in the treatment of non-infectious locomotor disorders in pigs.  
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 116: 421-426.

**GALLAGHER, N.L., L.R. GILES, P.C. WYNN (2002):**

The development of a circadian pattern of salivary cortisol secretion in the neonatal piglet.  
Biol. Neonate 81: 113-118.

**GASSEL, A.B., K.M. TOBIAS, C.M. EGGER, B.W. ROHRBACH (2004):**

Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy.  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 227: 1937-1944.

**GIERSING, M., J. LADEWIG, B. FORKMANN (2006):**

Animal welfare aspects of preventing boar taint.  
Acta Vet. Scand. 48: 3.

**GILBERT, A.N., C.J. WYSOCKI (1987):**

The National Geographic smell survey results.  
Natl. Geogr. Mag. 172: 514-524.

**GÜNTHER T., R. GOSSRAU, J. VORMANN, V. HÖLLRIEGL, R. GRAF (1988):**

Maternal and fetal iron accumulation in Zn-deficient and salicylate-treated rats.  
Biol Trace Elem Res. 1988 Dec, 18:49-58  
Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Free University of Berlin,  
FRG

**GUTZWILLER, A. (2003):**

Kastration von Ferkeln unter Lokalanästhesie.  
Agrarforschung 10: 10-13.

**HACKBARTH, H., A. LÜCKERT (2002):**

Tierschutzrecht - Praxisorientierter Leitfaden.  
Verlagsgruppe Jehle Rehm GmbH.

**HACKBARTH, H., W. MEUSER (2006):**

Unterschiede bei der Beurteilung von Schmerzen durch den Menschen.  
Wissenschaftliches Symposium „Schmerz bei Tieren“,  
Tierärztliche Hochschule Hannover: 3.

**HAUGEN, J.E. (2006):**

The use of chemical sensor array technology, the electronic nose, for  
detection of boar taint.  
Acta Vet. Scand. 48: 15.

**HAY, M., P. ORGEUR, F. LÉVY, J. LE DIVIDICH, D. CONCORDET, R. NOWAK,  
B. SCHAAL, P. MORMÈDE (2001):**

Neurocrine consequences of very early weaning in swine.  
Physiol. Behav. 72 (1-2): 263-269.

**HEINRITZI, K. (2006a):**

Zootechnische Maßnahmen, Ferkelkastration.  
In: K. Heinritzi, H.R. Gindele, G. Reiner, U. Schnurrbusch (Hrsg).  
Schweinekrankheiten.  
Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart: 42-43.

**HEINRITZI, K. (2006b):**

Blutkrankheiten, Eisenmangelanämie  
In: K. Heinritzi, H.R. Gindele, G. Reiner, U. Schnurrbusch (Hrsg).  
Schweinekrankheiten.  
Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart: 51-61

**HEINRITZI, K., H. PLONAIT (2001):**

Alimentäre Störungen  
In: Waldmann K. H., M.Wendt (Hrsg):  
Lehrbuch der Schweinekrankheiten  
3. Auflage, Parey Buchverlag, Berlin, 188-196

**HEINRITZI, K., M. RITZMANN, W. OTTEN (2006):**

Alternativen zur Kastration von Saugferkeln, Bestimmung von Katecholaminen  
sowie Wundheilung nach Kastration von Saugferkeln zu unterschiedlichen  
Zeitpunkten.  
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 113: 94-97.

**HENKE, J., W. ERHARDT (2004):**

Analgesie.

In: W. Erhardt, J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.).

Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen.

Schattauer Verlag, Stuttgart: 369-405.

**HENKE, J. (2006):**

Postoperative Schmerzbekämpfung.

Wissenschaftliches Symposium „Schmerz bei Tieren“,

Tierärztliche Hochschule Hannover: 27-31.

**HILBE, M., P. JAROS, F. EHRENSPERGER, K. ZLINSZKY, F. JANETT, M. HÄSSIG, R. THUN (2006):**

Histomorphological and immunohistochemical findings in testes, bulbourethral glands and brain of immunologically castrated male piglets.

Schweiz. Arch. Tierheilk. 148, Heft 11: 599-608.

**HILL, C, G. MATRONE (1970):**

Chemical parameters in the study of in vivo and in vitro interactions of transition elements.

Fed. Proc. 29: 1474-1481.

**HILL; G.M., E.R. MILLER, P.A. WHETTER, D.E. ULLREY (1983a):**

Concentration of minerals in tissues of pigs from dams fed different levels of dietary zinc.

J. Anim. Sci., 57: 130-138.

**HILL, G.M., PK. KU, E.R. MILLER, D.E. ULLREY, T.A. LOSTY, B.L. O`DELL (1983b):**

A copper deficiency in neonatal pigs induced by a high zinc maternal diet.

J. Nutr. 113: 867-872.

**HILL, G.M., G.L. CROMWELL, T.D. CRENSHAW, R. DOVE, R.C. EWAN, D.A. KNABE, A.J. LEWIS, G.W. LIBAL, D.C. MAHAN, G.C. SHURSON, L.L. SOUTHERN, T.L. VEUM (2000):**

Growth promotion effects of high dietary concentrations of zinc and copper in weanling pigs.

J. Anim. Sci., 78: 1010-1016.

**HIRSCH, A.C., H. PHILIPP, R. KLEEMANN (2003):**

Investigation on the efficacy of meloxicam in sows with mastitis-metritis-agalactia syndrome.

J. Vet. Pharmacol. Therap. 26: 355-360.

**HOEFER, J.A, E.R. MILLER, D.E. ULLREY, H.D. RITCHE, R.W. LUECKE (1960):**

Interrelationships between calcium, zinc, iron and copper in swine feeding

Michigan State University, East Lansing

J. Anim Sci. 19: 246-259.

**HOFER, S, T. KUPPER (2008):**

Umfrage zur Akzeptanz der Impfung gegen Ebergeruch.  
Proc. Proschwein 2008

**HOFMO, P.O. (2006):**

Sperm sorting and low-dose insemination in the pig – an update.  
Acta Vet. Scand. 48: 11.

**HUBER-EICHER, B. (2008):**

Umfrage bei den Abonnenten der Fachzeitschrift „Fleischinformation“  
Proc. Proschwein 2008

**IASP - International Association for the study of pain (1994):**

Pain Terminology  
IASP Press: 209-214.

**ILLES, P., C. ALLGAIER (2004):**

Analgetika – Behandlung von Schmerzen.  
In: K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke (Hrsg.).  
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.  
Urban & Fischer, München - Jena, 9. Auflage: 173-211.

**JAEGGIN, N. (2008):**

Lokalanästhesie: Im Ausland erprobt  
Proc. Proschwein 2008

**JAEGGIN, N., T. KUPPER (2008):**

Pain relief using inhalation anaesthesia with isoflurane for piglet castration-  
results and practical experience  
Proc. EAAP working group on production and utilisation of meat from entire  
male pigs, Monell, Spain

**JAROS, P., E. BÜRGI, K.D.C. STÄRK, R. CLAUS, D. HENNESSY, R. THUN  
(2005)**

Effect of active immunization against GnRH on androstenone concentration,  
growth performance and carcass quality in intact male pigs.  
Livestock Prod. Sci. 92: 31-38.

**JENSEN, B.B. (2006):**

Prevention of boar taint in pig production. Factors affecting the level of skatole.  
Acta Vet. Scand. 48: 6.

**JENSEN, M.T., R.P. COX, B.B. JENSEN (1995):**

3-Methylindole (Skatole) and Indole production by mixed populations of pig  
fecal bacteria.  
Appl. Environ. Microbiol. 61: 3180-3184.

**JOHNSON, L.A. (2000):**

Sexing mammalian sperm for production of offspring: the state-of-the-art.  
Anim. Reprod. Sci. 60-61: 93-107.

**JOHNSON, L.A., K.F. WEITZE, P. FISER, W.M. MAXWELL (2000):**

Storage of boar semen  
Anim. Reprod. Sci. 62, 143-172.

**JOHNSON, L.A., D. RATH, J.M. VAZQUEZ, W.M.C. MAXWELL, J.R. DOBRINSKY (2005):**

Preselection of sex of offspring in swine for production: current status of the process and its application.  
Theriogenology 63: 615-624.

**KATTESH, H.G., S.F. CHARLES, G.A. BAUMBACH, B.E. GILLESPIE (1990):**

Plasma cortisol distribution in the pig from birth to six weeks of age.  
Biol. Neonate. 58: 220-226.

**KIETZMANN, M., R. SCHERKL, R. SCHULZ (2007):**

Pharmakologie der Entzündung und der Allergie.  
In: H.H. Frey und W. Löscher (Hrsg.).  
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.  
Enke Verlag, 2. Auflage: 318-344.

**KIRCHGESSNER, M. (1997):**

Mineral- und Wirkstoffe  
In: Kirchgessner M.(Hrsg): Tierernährung  
10. Auflage, Verlags Union Agrar, 142-207.

**KLUIVERS-POODT, M., HAM. SPOOLDER (2008):**

Effect of lidocaine and/or meloxicam on the physiological and vocal response of piglets during castration  
Proc. EAAP working group on production and utilisation of meat from entire male pigs, Monell, Spain

**KLUIVERS-POODT, M., M.A. GERRITZEN, E. LAMBOOIJ (2008):**

Castration of piglets under CO<sub>2</sub>-Gas anaesthesia  
Animal Science group of Wageningen UR  
Proc: 20<sup>th</sup> International Pig Veterinary Society Congress, Durban, South Africa

**KUPPER, T. (2008):**

Umweltverträglichkeit von Isofluran für die Anwendung der Inhalationsanästhesie e zur Kastration von Ferkeln in in der Schweiz  
Beurteilung und Empfehlung  
Proc. Proschwein 2008

**KOHLER, I., Y. MOENS, A. BUSATO, J. BLUM, U. SCHATZMANN (1998):**

Allgemeinnarkose für die Ferkelkastration: Vergleich der Halothan-Inhalationsnarkose mit Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>).  
Zbl. Vet. Med. A 45: 625-633.

**LACKNER, A. (2003):**

Untersuchungen zur Schmerzhaftigkeit und der Wundheilung bei der Kastration männlicher Ferkel zu unterschiedlichen Kastrationszeitpunkten.  
Vet. med. Diss. München.

**LADEWIG, J. (1994):**

Streß.

In: F.H. Döcke (Hrsg.).

Veterinärmedizinische Endokrinologie.

Verlag Gustav Fischer, Jena, Stuttgart, 3. Auflage: 379-398.

**LAHRMANN, K. H., J. LADEWIG (1993):**

Cortisolbestimmungen vor und nach chirurgischen Eingriffen sowie operationsbegleitenden Maßnahmen bei Läuferschweinen.

Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 106: 242-246.

**LAHRMANN, K. H., M. KMIECZ, R. D. STECHER (2006):**

Die Saugferkelkastration mit der Ketamin/Azaperon-Allgemeinanästhesie: tierschutzkonform, praktikabel, aber wirtschaftlich?

Prakt. Tierarzt 87: 802-809.

**LANGHOFF, R. (2008):**

Untersuchungen über den Einsatz von Schmerzmitteln zur Reduktion kastrationsbedingter Schmerzen beim Saugferkel

Vet. Med. Diss. München

**LAREDO, F.G., E. BELDA, J. MURCIANO, M. ESCOBAR, A. NAVARRO, K. J. ROBINSON, R.S. JONES (2004):**

Comparison of the analgesic effects of meloxicam and carprofen administered preoperatively to dogs undergoing orthopaedic surgery.

Vet. Rec. 155(21): 667-671.

**LAUER, S., A. ZANELLA, A. KÖRTEL, J. HENKE, S. SCHARVOGEL, J. UNSHELM, M. GOLDBERG, H. EICHINGER, O. PETROWICZ, T. BRILL, W. ERHARDT (1994):**

Die CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>-Anästhesie zur Kastration von männlichen Ferkeln, vorläufige Ergebnisse.

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 101: 110-113.

**LEE, G.J., A.L. ARCHIBALD, A.S. LAW, S. LLOYD, J.D. WOOD, C.S. HALEY (2004):**

Detection of quantitative trait loci for androstenone, skatole and boar taint in a cross between Large White and Meishan pigs.

Anim. Genet. 36: 14-22.

**LEECE, E.A., J.C. BREARLEY, E.F. HARDING (2005):**

Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs.

Vet. Anaesth. Analg. 32: 184-192.

**LEHNINGER (2001):**

Oxidative Phosphorylierung und Photophosphorylierung

In: D. Nelson, M. Cox (Hrsg.):

Lehninger Biochemie

3. Auflage Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 713-780; 213-255

**LÖFFLER, G., P.E. PETRIDES (2003):**

Biochemie und Pathobiochemie  
Springer-Verlag, S. 702-707.

**LÖSCHER, W. (2006a):**

Pharmaka mit Wirkung auf periphere Mediatoren.  
In: W. Löscher, F.R. Ungemach, R. Kroker (Hrsg.).  
Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.  
Parey-Verlag, Stuttgart, 7. Auflage: 56-62.

**LÖSCHER, W. (2006b):**

Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.  
In: W. Löscher, F.R. Ungemach, R. Kroker (Hrsg.).  
Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.  
Parey-Verlag, Stuttgart, 7. Auflage: 63-124.

**LÖSEL, D. (2006):**

Versuche zur Verbesserung der sensorischen Fleischqualität beim Schwein  
durch nutritive Hemmung der Skatolbildung.  
Rer. nat. Diss. Hohenheim

**LUCIO, M., H. FERREIRA, J.L.F.C: LIMA, S. REIS (2006):**

Interactions between oxicams and membrane bilayers: an explanation for their  
different COX selectivity  
Medicinal Chemistry, Vol. 2, Issue 5, Sept. 2006, 447-456

**LUNDEHEIM, N., A.M. DALIN, A.S. HANSSON STEHN, A. MADEJ (2004):**

Cortisol level in saliva and plasma of growing pigs.  
Proc. 18th Int. Pig Vet. Soc. Congr. 2004, Hamburg, Deutschland, 1: 277.

**LUNDSTRÖM, K., G. ZAMARATSKAIA (2006):**

Moving towards taint-free pork – alternatives to surgical castration.  
Acta Vet. Scand. 48: 1.

**MACFARLANE B.J., W.B. VAN DER RIET, T.H. BOTHWELL, R:D: BAYNES,  
D. SIEGENBERG, U.SCHMIDT, A.TAL, J.R. TAYLOR, F. MAYET (1990):**

Effects of traditional oriental soy products on iron absorption  
Am. J. Clin. Nutr., 51: 873-880

**MÄNNER, K., K. BRONSCH (1987)**

Mineralstoffe und Blut  
In: A. Scheunert und A. Trautmann, Wittke G. (Hrsg.):  
Lehrbuch der Veterinärphysiologie  
7. Auflage, Parey Buchverlag Berlin, 93-119, 160-205.

**MATTHEWS, K.R., D.B. HOMER, P. PUNTER, M.-P. BÉAGUE, M. GISPERT,  
A.J. KEMPSTER, H. AGERHEM, C. CLAUDI-MAGNUSSEN, K. FISCHER,  
F. SIRET, H. LEASK, M. FONT I FURNOLS, M. BONNEAU (2000):**

An international study on the importance of androstenone and skatole for boar  
taint: III. Consumer survey in seven European countries.  
Meat Sci. 54, 271-283.

**MCGLONE, J.J., J.M. HELLMAN (1988):**

Local and general anesthetic effects on behavior and performance of two- and seven-week-old castrated and uncastrated piglets.

J. Anim. Sci. 66: 3049-3058.

**MCGLONE, J.J., R.I. NICHOLSON, J.M. HELLMAN, D.N. HERZOG (1993):**

The development of pain in young pigs associated with castration and attempts to prevent castration-induced behavioral changes.

J. Anim. Sci. 71: 1441-1446.

**MELOEN, R.H., J.A. TURKSTRA, H. LANKHOF, W.C. PUIJK, W.M. SCHAAPER, G. DIJKSTRA, C.J. WENSING, R.B. OONK (1994):**

Efficient immunocastration of male piglets by immunoneutralization of GnRH using a new GnRH-like peptide.

Vaccine 12: 741-746.

**METZ, C. (2003):**

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

Rer. nat. Diss. Hohenheim.

**MILITZER, K. (2006):**

Mit geschärftem Blick - Schmerzerkennung bei Tieren

Wissenschaftliches Symposium „Schmerz bei Tieren“,

Tierärztliche Hochschule Hannover: 17-24.

**MÖSTL, E. (2005):**

Spezielle Endokrinologie.

In: W. v. Engelhardt und G. Breves (Hrsg).

Physiologie der Haustiere.

Enke Verlag, Stuttgart, 2. Auflage: 477-494.

**MOLONY, V., J.E. KENT (1997):**

Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements.

J. Anim. Sci. 75: 266-272.

**MORRIS, E. R. (1987):**

Iron

In: Mertz W. (Ed.):

Trace Elements in human and animal nutrition

5<sup>th</sup> Edition, Academic Press Inc., 1, 79- 142.

**MORTON, D., P. GRIFFITHS (1985):**

Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment.

Vet. Rec. 116: 431-436.

**PATTERSON, R.L.S. (1968):**

5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one: Compound responsible for taint in boar fat.

J. Sci. Food Agric. 19: 31-38.

- PAUL-MURPHY, J., J.W. LUDDERS, S.A. ROBERTSON, J.S. GAYNOR, P.W. HELLYER, P.L. WONG (2004):**  
The need for a cross-species approach to the study of pain in animals.  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 224: 692-697.
- PERÈS-LLAMAS, F., M.G.E. DIEPENMAAT-WOLTERS, S. ZAMORA (1996):**  
In vitro availability of iron and zinc: effects of the type, concentration and fractions of digestion products of the protein.  
Br. J. Nutr. 76: 727-741.
- PIGCAS, EU-Projekt (2007):**  
Fragebogen – Art und Umfang der Kastrationspraktiken.  
Juni 2007.
- PINDUR, G., U. PINDUR (1991):**  
Klinische Chemie und serologische Laboratoriumsdiagnostik 2. Auflage  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart: 84
- POTSCHKA, H. (2006):**  
Pharmakologie der Schmerzwahrnehmung und –verarbeitung.  
Wissenschaftliches Symposium „Schmerz bei Tieren“  
Tierärztliche Hochschule Hannover: 25-26.
- PROJEKT PROSCHWEIN (2007a):**  
Newsletter I 2007.  
16.02.2007.
- PROJEKT PROSCHWEIN (2007b):**  
Newsletter II 2007.  
10.07.2007.
- PROJEKT PROSCHWEIN (2007c):**  
Newsletter III 2007.  
28.09.2007.
- PRUNIER, A., A.M. MOUNIER, M. HAY (2005):**  
Effects of castration, tooth resection, or tail docking on plasma metabolites and stress hormones in young pigs.  
Anim. Sci. 83: 216-222.
- PUPPE, B., P.C. SCHÖN, A. TUCHSCHERER, G. MANTEUFFEL (2005):**  
Castration-induced vocalization in domestic piglets, *Sus scrofa*: Complex and specific alterations of the vocal quality.  
Appl. Anim. Behav. Sci. 95: 67-78.
- QUINTANILLA, R., O. DEMEURE, J.P. BIDANEL, D. MILAN, N. IANNUCELLI, Y. AMIGUES, J. GRUAND, C. RENARD, C. CHEVALET, M. BONNEAU (2003):**  
Detection of quantitative trait loci for fat androstenone levels in pigs.  
J. Anim. Sci. 81: 385-394.

**RATH, D. (2007):**

Semensexing als Alternative zur Kastration.  
2. DGSG – Symposium "Tierschutz in der Schweinehaltung", 15.05.2007  
Vechta – Bakum.

**REHNER, G., H. DANIEL (1999):**

Biochemie der Ernährung  
Spektrum akademischer Verlag  
317, 318

**RENEGAR R.H., F.W. BAZER, R.M. ROBERTS (1982):**

Placental transport and distribution in the fetal pig.  
Biol Reprod. 1982 Dec; 27: 1247-1260.

**REYES, L., K.D. TINWORTH, K.M. LI, D.F. YAU, K.A. WATERS (2002):**

Observer-blinded comparison of two nonopioid analgesics for postoperative pain in piglets.  
Pharmacol. Biochem. Behav. 73: 521-528.

**ROBERTS, R.M., T.J. RAUB, F.W. BAZER (1986):**

Role of uteroferrin in transplacental iron transport in the pig.  
Fed Proc. 1986 Sep; 45(10): 2513-8

**RUDOLPHI, K. (1975):**

Der Einsatz von <sup>59</sup>Fe-Ganzkörper-Retentionsmessungen in vivo zur Beurteilung des Eisenstoffwechsels beim Saugferkel  
Vet. med. Diss., Gießen

**RUIS, M.A.W., J.H.A. TE BRAKE, B. ENGEL, E.D. EKKEL, W.G. BUIST, H.J. BLOKHUIS, J.M. KOOLHAAS (1997):**

The circadian rhythm of salivary cortisol in growing pigs: effects of age, gender, and stress.  
Physiol. Behav. 62: 623-630.

**SAAT, Y.A., D.B. GOWER, F.A. HARRISON, R.B. HEAP (1972):**

Studies on the biosynthesis in vivo and excretion of 16-unsaturated C19 steroids in the boar.  
Biochem. J. 129: 657-663.

**SANN, H. (2005):**

Nozizeption und Schmerz.  
In: W. v. Engelhardt und G. Breves (Hrsg).  
Physiologie der Haustiere.  
Enke-Verlag, Stuttgart, 2. Auflage: 74-79.

**SCHARRER, E., S. WOLFRAM (2005):**

Funktionen des Dünndarmes und seiner Anhangsdrüsen  
In: v. Engelhardt W., G. Breves (Hrsg.): Physiologie der Haustiere  
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 380-405

**SCHMIDT, M., E. KOLB, U. HOFMANN, M. KUBA (1992):**

Concentration of Fe, Fe-binding capacity, Cu and Zn in the plasma of piglets before and after oral administration of iron sulfate solution.

Veterinär-Physiologisch-Chemisches Institut, Universität Leipzig  
Tierärztl. Prax. 1992; 20: 472-82.

**SCHÖNREITER, S., H. HUBER, V. LOHMÜLLER, A.J. ZANELLA, J. UNSHELM, J. HENKE, W. ERHARDT (1999):**

Speichelkortisol als Stressparameter bei Saugferkeln.  
Tierärztl. Prax. 27 (G): 175-179.

**SCHÜMANN, K. (1989):**

Die Rolle des Eisens als Mangel-element  
Zeitschrift für Ernährungswissenschaft  
Verlag Springer Berlin / Heidelberg  
Volume 28, Number 4 / Dezember 1998, S279-299

**SCHULZ, C. (2007):**

Auswirkungen einer Isofluran-Inhalationsnarkose auf den Kastrationsstress und die postoperativen Kastrationsschmerzen von Ferkeln.  
Vet. med. Diss. München.

**SLINGSBY, L.S., A.E. WATERMAN-PEARSON (2000):**

Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenamic acid.  
J. Small Anim. Pract. 41: 447-450.

**SONG, S.O., D.B. CARR (1999)**

Pain and Memory  
Pain -clinical updates, volume VII, Issue 1

**SQUIRES, E.J. (1999):**

Genetics of boar taint: implications for the future use of intact males.  
Proc. from the 1999 Annual Conference and Meeting of the National Swine Improvement Federation (NSIF), 24: Des Moines, Iowa

**STAFFORD, K.J., D.J. MELLOR (2007):**

Pain: A developing issue in veterinary medicine.  
Vet. J., volume 174, Issue 2, 225-226.

**STEENBLOCK, I. (2002):**

Untersuchungen zur Betäubung von Kastrationsferkeln mit Kohlendioxid und Kohlendioxid/Argon und zur postoperativen Belastung.  
Vet. med. Diss. Bern.

**SVENDSEN, O. (2006):**

Castration of piglets under CO<sub>2</sub> anaesthesia.  
Proc. 19th Int. Pig Vet. Soc. Congr. 2006, Copenhagen, Denmark, Vol. 1, 290.

**THALHAMMER, J.G. (2006):**

Schmerz vs. Nozizeption.  
Wissenschaftliches Symposium „Schmerz bei Tieren“,  
Tierärztliche Hochschule Hannover: 9-11.

**THORÉN-TOLLING, K., L. JÖNSSON (1977):**

Cellular distribution of orally and intramuscularly administered iron dextran in newborn piglets.  
Can. J. comp. Med., Volume 41, 318-325

**THORN, C. E. (2000):**

Normal Hematology of the pig  
In: B. F. Feldmann, J. G. Zinkl, N. C. Jain (Eds.):  
Schalm's Veterinary Hematology,  
5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York,  
London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 1089-1095

**THUN, R., H. LUTZ (1984):**

Effect of storage time and temperature on cortisol level in canine blood specimens.  
Schweiz. Arch. Tierheilkd. 126(5): 261-264.

**THUN, R., D. SCHWARTZ-PORSCHKE (1994):**

Nebennierenrinde.  
In: F.H. Döcke (Hrsg.).  
Veterinärmedizinische Endokrinologie.  
Verlag Gustav Fischer, Jena, Stuttgart, 3. Auflage: 309-351.

**UNGEMACH, F.R. (2006):**

Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen.  
In: W. Löscher, F.R. Ungemach, R. Kroker (Hrsg.).  
Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.  
Parey-Verlag, Stuttgart, 7. Auflage: 364-403.

**URICH, K. (1990)**

Plasma- und Dotterproteine, metallbindende Proteine  
In: Vergleichende Biochemie der Tiere  
1. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 163-188

**VELARDE, A., M. GISPERT, M. FONT I FURNOLS, A. DALMAU,  
J. SOLER, J. TIBAU, E. FABREGA (2008):**

The effect of immunocastration on the behaviour of pigs  
Proc. EAAP working group on production and utilisation of meat from entire male pigs, Monell, Spain

**VETIDATA (2008):**

Veterinärmedizinischer Informationsdienst für  
Arzneimittelanwendung, Toxikologie und Arzneimittelrecht.  
<http://www.vetidata.de>  
© 20. August 2008, 23:16 - VETIDATA

**VIÑUELA-FERNÁNDEZ, I., E. JONES, E.M. WELSH, S.M. FLEETWOOD-WALKER (2007)**

Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals.

Vet. J.; 174, 227-239:

**VOLD, E. (1970):**

Fleischproduktionseigenschaften bei Ebern und Kastraten IV: Organoleptische und gaschromatographische Untersuchungen wasserdampfvlüchtiger Stoffe des Rückenspecks von Ebern.

Meld. Nor. Landbrukshogsk. 49: 1-25.

**VON BORELL, E.H. (2001):**

The biology of stress and its application to livestock housing and transportation assessment.

J. Anim. Sci. 79: 260-267.

**WALDMANN, K.H., K. OTTO, W. BOLLWAHN (1994):**

Ferkelkastration - Schmerzempfindung und Schmerzausschaltung.

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 101: 105-109.

**WALKER, B., N. JÄGGIN, M. DOHERR, U. SCHATZMANN (2004):**

Inhalation anaesthesia for castration of newborn piglets: experiences with isoflurane and isoflurane/N<sub>2</sub>O.

J. Vet. Med. A 51: 150-154.

**WEILER, U., M. FONT I FURNOLS, K. FISCHER, H. KEMMER, M. A. OLIVER, M. GISPERT, A. DOBROWOLSKI, R. CLAUS (2000):**

Influence of differences in sensitivity of Spanish and German consumers to perceive androstenone on the acceptance of boar meat differing in skatole and androstenone concentrations.

Meat Sci. 54, 297-304.

**WHITE, R.G., J.A. DESHAZER, C.J. TRESSLER, G.M. BORCHER, S. DAVEY, A. WANINGE, A.M. PARKHURST, M.J. MILANUK, E.T. CLEMENS (1995):**

Vocalization and physiological response of pigs during castration with or without a local anesthetic.

J. Anim. Sci. 73: 381-386.

**WICK, M., W. PINGGERRA, P. LEHMANN (1991):**

Ferritin im Eisenstoffwechsel. Diagnostische Strategien

Springer, Wien, New York

**WIRRER, B. (1993):**

Die photometrische Methode zur Analytik von Skatol in Fettgewebsproben von Schweinen: Untersuchungen im Hinblick auf Einsetzbarkeit als "On-line-Method" im Schlachtbetrieb entsprechend der EG-Richtlinie 91/497/EWG.

Vet. med. Diss. München.

**WITSCHI, F., K. HEINRITZI (2001):**

Untersuchungen zur Verwendbarkeit eines oral applizierbaren Eisenpräparats (Bio-Weyxin® FeVit) zur Prophylaxe der Eisenmangelanämie der Saugferkel  
Tierärztl. Prax., 29 (G): 36-44

**WOOD, J.D., F.M. WHITTINGTON, S.I. HUGHES, G.G. STONEHOUSE,  
F. TAYLOR, A. STEWART (2008):**

Recent results on levels of skatole and androstenone: effects of breed and diet  
Proc. EAAP working group on production and utilisation of meat from entire male pigs, Monell, Spain

**WYSOCKI, C.J., G.K. BEAUCHAMP (1984):**

Ability to smell androstenone is genetically determined.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 4899-4902.

**XUE, J.L., G.D. DIAL, E.E. HOLTON, Z. VICKERS, E.J. SQUIRES, Y. LOU,  
D. GODBOUT, N. MOREL (1996):**

Breed differences in boar taint: Relationship between tissue levels of boar taint compounds and sensory analyses of taint.  
J. Anim. Sci. 74: 2170-2177.

**ZANKL, A. (2007):**

Untersuchungen zur Wirksamkeit und Gewebeverträglichkeit von Lokalanästhetika bei der Kastration männlicher Saugferkel.  
Vet. med. Diss. München.

**ZAREMBA, W. und HÜHN, U. (2002):**

Eisenversorgung der Saugferkel  
Sachsenpost Schwein 21, 30-33

**ZIMMERMANN, W. (1995):**

Auswirkungen diverser Anämieprophylaxeformen auf die Blutparameter der Saugferkel  
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 102, 32-38.

**ZÖLS, S. (2006):**

Möglichkeiten der Schmerzreduzierung bei der Kastration männlicher Saugferkel.  
Vet. med. Diss. München.

## Danksagung

An allererster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. K. Heinritzi dafür bedanken, dass ich die einmalige Gelegenheit hatte, in der Klinik für Schweine mitzuarbeiten und meine Dissertation über dieses Thema anzufertigen.

Vielen Dank für Ihre großartige Unterstützung und Betreuung, sowie das Gefühl, mit jeder Frage zu Ihnen kommen zu dürfen. Die Arbeit an der Klinik hat mir große Freude bereitet.

Herrn Prof. Dr. M. Ritzmann, Herrn Dr. A. Palzer und Frau Dr. Zöls danke ich sehr für die immerwährende Unterstützung.

Dankeschön für Eure Hilfe bei Fragestellungen und Problemlösungen, sei es beim Versuchsaufbau, statistischen Auswertungen oder sonstigen Anliegen.

Hervorheben möchte ich den stets großartigen Einsatz von Herrn Dr. A. Palzer, der mich bei der „statistischen Bewältigung“ meiner Dissertation sehr unterstützt hat (dankedankedanke!).

Frau Dr. Zöls möchte ich speziell für die Hilfe bei der Auswertung meiner Proben und Ihre Geduld im Umgang mit unserem Laborgerät danken.

Darüberhinaus möchte ich einen großen Dank an Herrn Prof. Dr. M. Ritzmann richten, der mir die Möglichkeit gegeben hat, auch weiterhin in dem Bereich der Schweinemedizin tätig zu sein.

Ein ganz besonderes Dankeschön geht an meine Kollegin und Freundin Iris Breitinger. Vielen Dank für Deine Hilfe, ohne die die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Außerdem danke für die schöne und spaßige Zeit, die wir zusammen an der Klinik und nach Feierabend verbracht haben, die gemeinsam durchstandenen Versuchs-Sonntage und das Lachen, dass uns trotzdem (fast) nie vergangen ist. Ich wünsche Dir von Herzen alles Gute für die Zukunft!

Ein weiterer Dank geht an Frau Dr. Rebecca Langhoff. Dankeschön für Dein offenes Ohr bei allen Fragen, deine große Hilfe bei der Auswertung meiner Cortisolproben und deine Unterstützung bei so mancher Lösungsfindung, sei es beim Versuchsablauf, technischen Problemen im Labor oder sonstigen kleinen Katastrophen.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Sabine Elicker bedanken, die mich nach meinem Umzug nach Wien nicht vergessen und mich auch aus der Ferne bei der Auswertung meiner Cortisolproben sehr unterstützt hat.

Auch allen anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Schweine in Oberschleißheim, sowie besonders den Tierpflegern Gilio Cafiero, Sven Brockhaus und Jennifer Lange mein großes Dankeschön für die wunderbare Zeit an der Klinik, das super Arbeitsklima und Eure große Mithilfe.

Ebenso den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Schweine in Wien vielen Dank für Euer Verständnis für eventuelle „Fremdbeschäftigung“ mit meiner Doktorarbeit.

Allen Studenten, die mich bei meinen Versuchen begleitet haben, sowie ihre Klinikrotation an der Klinik für Schweine in Oberschleißheim verbracht haben, möchte ich sehr für die großartige Hilfe danken.

Frau C. Bayer und Frau I. Hartmann aus dem Labor der Klinik für Wiederkäuer danke ich sehr herzlich für die Auswertung meiner Eisenproben.

Herrn Dipl. Ing. H. Laffert, Herrn C. Praller und Herrn M. Wolf aus dem Landwirtschaftlichen Versuchsgut Thalhausen möchte ich sehr für die nette und tatkräftige Hilfe danken, sowie für die Möglichkeit, meine Versuche in diesem Betrieb durchzuführen.

Bei Herrn Prof. Dr. H. Ammer möchte ich mich sehr herzlich für die große Hilfe bei pharmakologischen Fragen bedanken, sowie für seine große Geduld und Bemühung, Wissenslücken in diesem Bereich zu füllen.

Für die statistische Beratung bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. H. Küchenhoff sowie den Mitarbeitern von StatLab der LMU München.

Und ganz besonders danke ich natürlich meinen Eltern Erika und Heinz Barz, die mir bei allen Höhen und Tiefen während des Studiums stets zur Seite standen und mir durch ihre großartige Unterstützung diesen Weg überhaupt erst ermöglicht haben.

---

## Lebenslauf

### Andrea Barz

geboren 13.08.1980 in München

Eltern Erika Barz, geb. Etges  
Heinz Barz

### **Ausbildung/Beruf :**

#### Schulischer Werdegang:

09/1986-08/1990 Konrad-Celtis Grundschule, München

09/1990-06/2000 Dante-Gymnasium, München

06/2000 Abitur, Prüfungsfächer: Biologie, Italienisch, Wirtschafts-  
und Rechtslehre, Deutsch

#### Beruflicher Werdegang:

10/2000-08/2006 Studium der Veterinärmedizin an der Ludwig-Maximilians-  
Universität in München

Tierärztliche Prüfung bestanden am 08. August 2006

Approbation erteilt am 18. September 2006

12/2006-12/2007 Wissenschaftliche Hilfskraft und Doktorandin an der  
Klinik für Schweine der Ludwig-Maximilians-Universität München

seit 01/2008 Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik für Schweine der  
Veterinärmedizinischen Universität Wien