

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

**Untersuchung über den Einsatz von Brotizolam zur
Reduktion kastrationsbedingter Schmerzen beim
männlichen Saugferkel**

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

von
Iris Breitingner
aus Tübingen

München 2009

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Prof. Dr. J. Braun
Referent: Prof. Dr. Dr. K. Heinritzi
Korreferent: Prof. Dr. R. Köstlin

Tag der Promotion:
6. Februar 2009

Meinen Eltern

&

„Wutz“-
in loving memory

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	2
2.1 Die chirurgische Kastration männlicher Saugferkel.....	2
2.1.1 Gesetzliche Grundlagen	3
2.1.2 Indikationen für die Kastration männlicher Schweine	5
2.1.2.1 Ebergeruch	5
2.1.2.2 Unterdrückung des Sexualverhaltens	7
2.2 Alternativen zur chirurgischen Kastration	8
2.2.1 Jungebermast	8
2.2.2 Spermasexing.....	10
2.2.3 Zuchtselektion	10
2.2.4 Immunokastration	11
2.3 Alternativen zur betäubungslosen chirurgischen Kastration.....	13
2.3.1 Möglichkeiten der Anästhesie bei der chirurgischen Kastration.....	13
2.3.2 Lokalanästhesie.....	13
2.3.3 Allgemeinnarkose	14
2.3.3.1 Inhalationsnarkose.....	15
2.3.3.2 Injektionsnarkose.....	17
2.4 Stress und Schmerz	19
2.4.1 Schmerzentstehung, Leitung und Wahrnehmung von Schmerzen	22
2.4.2 Schmerzen beim Jungtier	23
2.4.3 Innervation der Hoden und der Hodenhüllen	24
2.5 Cortisol	26
2.5.1 Regulation des Blutcortisolspiegels	26
2.5.2 Messung des Blutcortisolspiegels.....	28
2.5.3 Auswirkungen von Schmerzen und Stress auf den Cortisolspiegel.....	28
2.6 Nichtsteroidale Antiphlogistika.....	30
2.6.1 Meloxicam	31
2.7 Sedativa.....	32
2.7.1 Einteilung sedativ wirksamer Substanzen	32
2.7.2 α_2 -Agonisten	32
2.7.3 Neuroleptika	33
2.7.3.1 Phenothiazine.....	33
2.7.3.2 Butyrophenone	34
2.7.4 Benzodiazepine	35
2.7.4.1 Brotizolam.....	37
3. VERSUCHSTIERE, MATERIAL UND METHODEN.....	39
3.1 Ziel der Untersuchung.....	39
3.2 Anzeige des Versuchsvorhabens	39
3.3 Betrieb und Versuchstiere	40
3.4 Versuch	42
3.4.1 Vorversuch	42
3.4.2 Versuchsgruppen des Hauptversuchs	43
3.4.3 Applikation der Medikamente	43
3.4.4 Kastration	45

3.4.5 Blutentnahme	45
3.5 Versuchsablauf des Hauptversuchs	47
3.5.1 Auswahl der Versuchstiere und Gruppenzuteilung	47
3.5.2 Zeitlicher Versuchsablauf	48
3.6 Weiterverarbeitung der Blutproben	49
3.7 Statistik.....	50
4. ERGEBNISSE	51
4.1 Vorversuch.....	51
4.2 Cortisol	52
4.2.1 Absolute Cortisolkonzentration	52
5. DISKUSSION	58
5.1 Beurteilung von Schmerzen	59
5.2 Cortisol	60
5.2.1 Cortisol als Parameter	60
5.2.2 Veränderungen der Serumcortisolkonzentrationen nach Kastration.....	61
5.3 Reduktion kastrationsbedingter Schmerzen.....	63
5.3.1 Meloxicam	64
5.3.2 Brotizolam.....	65
6. SCHLUSSFOLGERUNG.....	67
7. ZUSAMMENFASSUNG	69
8. SUMMARY	71
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	73
TABELLENVERZEICHNIS.....	74
LITERATURVERZEICHNIS	75
DANKSAGUNG.....	92
LEBENS LAUF	94

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AMG	Arzneimittelgesetz
ARAS	Aufsteigendes Retikuläres Aktivierendes System
BP	Blutprobe
CO ₂	Kohlendioxid
COX	Cyclooxygenase
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
Fa.	Firma
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GABA	γ-Aminobuttersäure
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
H	Handling
HHS	Hypothalamus-Hypophysen-System
HVL	Hypophysenvorderlappen
IASP	International Association of pain
i.m.	intramuskulär
K	Kastration
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LH	Luteinisierendes Hormon
LT	Lebenstag
mg	Milligramm
MW	Mittelwert

n	Tierzahl
N	Nervus
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika
nmol/l	nanomol/Liter
p	post
p-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit
RL	Richtlinie
SD	Standardabweichung
t	Zeit
TSchG	Tierschutzgesetz
wt	weight
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Zur Vermeidung von Geruchsabweichungen des Fleisches geschlechtsreifer Eber, welches vom Verbraucher nicht akzeptiert wird, werden männliche Ferkel in Deutschland innerhalb der ersten sieben Lebensstage kastriert. Dies ist, laut EU-Richtlinie 2001/93/EG und §5 Absatz 3 Nummer 1 des deutschen Tierschutzgesetzes, bei unter acht Tage alten Ferkeln ohne Schmerzausschaltung erlaubt und wird als zotechnische Maßnahme von den Landwirten in den Erzeugerbetrieben durchgeführt.

Diese Form der chirurgischen Kastration männlicher Saugferkel ist ein nachweislich schmerzhafter Eingriff und wird seit einiger Zeit tierschutzrechtlich intensiv diskutiert. Ab 2009 sollen zum Beispiel in der Schweiz männliche Saugferkel nicht mehr ohne Schmerzausschaltung kastriert werden, in Norwegen ist die Schmerzausschaltung im Rahmen der Kastration schon seit 2002 gesetzlich vorgeschrieben.

Tierschutzrelevante Argumente sowie zu erwartende Gesetzesänderungen in Deutschland und innerhalb der EU machen es notwendig, Alternativen zur chirurgischen Kastration ohne Schmerzausschaltung zu finden.

Obwohl nun in diesem Bereich seit einiger Zeit intensiv geforscht wird, konnte bisher keine befriedigende Alternative für alle an der Diskussion beteiligten Parteien gefunden werden, die sowohl tierschutzrechtlich zufriedenstellend als auch wirtschaftlich vertretbar und praktisch umsetzbar wäre.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Anwendung des Benzodiazepins Brotizolam (Mederantil[®], Wirkstoff Brotizolam, 2 mg/ml Injektionslösung, Boehringer-Ingelheim, Vetmedica GmbH, Ingelheim) im Rahmen der Kastration zu untersuchen.

Es soll festgestellt werden, ob eine Sedation es vermag den kastrationsbedingten Schmerz beziehungsweise Stress positiv zu beeinflussen.

Als Parameter für die neuroendokrine Stressreaktion dienen Veränderungen des Serumcortisolspiegels.

2 Literaturübersicht

2.1 Die chirurgische Kastration männlicher Saugferkel

Archäologische Funde liefern Beweise dafür, daß die Kastration männlicher Schweine bereits 4000-3000 Jahre vor Christus praktiziert wurde (AHAW, 2004).

Für die deutsche Lebensmittelproduktion werden männliche Saugferkel innerhalb der ersten Lebenswoche in den Ferkelerzeugerbetrieben kastriert.

Vorteil der Kastration zu diesem frühen Zeitpunkt gegenüber der zu einem späteren Zeitpunkt vorgenommenen ist, dass durch die kleinere Kastrationswunde die Wundheilung schneller und komplikationsloser verläuft (LACKNER, 2003).

Die Kastration wird in der Regel von einer Person durchgeführt. Hierzu werden die Tiere entweder in speziellen Vorrichtungen, auf dem Schoß oder zwischen den Beinen der kastrierenden Person fixiert.

Der Skrotalbereich wird mit einem geeigneten Antiseptikum desinfiziert, dann werden die Hoden mit einer Hand nach kaudal ins Skrotum verlagert. Mit einem Skalpell werden zwei Schnitte parallel zur Raphe scroti, oder wird ein Schnitt senkrecht zur Raphe scroti, jeweils etwa einen Zentimeter in der Länge, gesetzt. Hierbei wird die Tunica vaginalis miteröffnet, dann werden, mit sanften Druck, die Hoden aus der Tunica vaginalis vorverlagert, mit der Hand erfaßt und mit einem Emaskulator oder einem Skalpell abgesetzt.

Die Hautwunden werden nicht verschlossen, es erfolgt eine lokale Versorgung der Wunden mit antibakteriellem Spray oder Pulver (PLONAIT, 2004; SCHNURRBUSCH, 2006).

2.1.1 Gesetzliche Grundlagen

Der Tierschutz ist seit 2002 in das deutsche GRUNDGESETZ aufgenommen.

Aufgabe des Staates ist demzufolge, nach Artikel 20a (GG), die natürlichen Lebensgrundlagen der Tiere zu schützen. §1 des deutschen TIERSCHUTZGESETZES besagt, dass der Mensch sowohl das Leben als auch das Wohlbefinden der Tiere schützen muss, „einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden“ zuzufügen ist verboten.

Nach §5 der Neufassung des deutschen TIERSCHUTZGESETZES (18. Mai 2006) ist ein mit Schmerzen einhergehender Eingriff am Tier ohne Betäubung nicht erlaubt, wobei eine Betäubung nur von einem Tierarzt durchgeführt werden darf.

Eine Ausnahme von dieser Betäubungspflicht besteht nach §5 Absatz 3 Nummer 1a bei der Kastration von unter acht Tage alten Ferkeln, insofern bei ihnen keine anatomischen Besonderheiten vorliegen und alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden Schmerzen bei den Tieren zu vermindern.

Die Richtlinie 2001/93/EG regelt auf der Ebene der Europäischen Union die Mindestanforderungen für den Schutz von Schweinen.

In ihrem Vorwort wird erwähnt, dass die Kastration ein schmerzhafter Prozess ist, der dem Wohlbefinden der Tiere schadet, insbesondere wenn sie von inkompetenten beziehungsweise unerfahrenen Personen durchgeführt wird. Die Länder seien gefordert, Vorschriften für die Anwendung geeigneter Verfahren zu erlassen (RL 2001/93/EG, Abs.4).

Absatz 8 der allgemeinen Bedingungen verbietet alle Maßnahmen, die zu einer „Beschädigung oder dem Verlust eines empfindlichen Teils des Körpers (...) führen“. Es besteht jedoch auch hier eine Ausnahme die Kastration männlicher Saugferkel betreffend, sofern diese durch ein anderes Verfahren „als dem Herausreißen von Gewebe“ erfolgt. Die Kastration mehr als sieben Tage alter Ferkel darf laut Richtlinie nur von Tierärzten und ausschliesslich unter Allgemeinanästhesie mit anschließender Verabreichung schmerzstillender Mittel durchgeführt werden.

Das Thema Ferkelkastration hat derzeit innerhalb der EU hohe Priorität und die aktuelle Diskussion macht eine Gesetzesänderung im Bezug auf die Kastration absehbar (EUROPEAN COMMISSION, 2007).

In Norwegen dürfen seit August 2002 Saugferkel nur noch von Tierärzten und unter angemessener Schmerzausschaltung kastriert werden. Ab 2009 sollte die Kastration von Saugferkeln in Norwegen vollständig verboten sein (The Norwegian Animal Welfare Act, 2002; Regulations concerning swine husbandry, 2003). Diese Frist wurde jedoch bis 2011 verlängert. Um die zu erwartenden, immensen negativen Auswirkungen auf die norwegische Schweineproduktion zu verhindern, rät ein 2004 in Norwegen gegründetes Projekt schon länger von einem absoluten Kastrationsverbot ab (FREDRIKSEN, 2007).

In der Schweiz soll ab 2009 die Ferkelkastration grundsätzlich nur noch unter Schmerzausschaltung erlaubt sein (AHO, 2005). Momentan dürfen Ferkel in der Schweiz noch bis zum 14. Lebenstag ohne Betäubung kastriert werden. Das PROJEKT PROSCHWEIN (2007, 2007a, 2007b) evaluiert hier derzeit noch die verschiedenen Alternativen zur betäubungslosen Kastration ohne Schmerzausschaltung.

In Zusammenarbeit der 27 EU-Länder, Norwegen und der Schweiz finden europaweite Umfragen zur Durchführung der Kastration in der Praxis statt. Zu diesem Zweck wurde das PROJEKT PIGCAS (attitudes, practices and state of the art regarding piglet castration in Europe) gegründet dessen Ziel es ist, bis Ende 2008, Empfehlungen für die EU-Kommission hinsichtlich der Gesetzgebung für die künftige Handhabung der Kastration männlicher Saugferkel vorzulegen (BONNEAU, 2007).

2.1.2 Indikationen für die Kastration männlicher Schweine

2.1.2.1 Ebergeruch

Zwei Substanzen, Androstenon (PATTERSON, 1968) und Skatol (VOLD, 1970) sind hauptsächlich dafür verantwortlich, dass das Fleisch und insbesondere das Fettgewebe von Ebern beim Erhitzen einen unangenehmen Geruch absondert und im Geschmack verändert ist.

Androstenon (5 α -androst-16-en-3-on) gehört zur Gruppe der Androgene und wird, wie Testosteron, in den Leydigzellen der Hoden geschlechtsreifer Eber produziert und ins Blut abgegeben (SAAT et al., 1972). Die Speicherorte von Androstenon sind vor allem die Speicheldrüsen und das Fettgewebe. Es dient als Pheromon (CLAUS 1979; ANDRESEN, 2006) dessen Geruch vom Menschen vorwiegend als urinartig wahrgenommen wird (DIJKSTERHUIS et al., 2000; ANDRESEN, 2006).

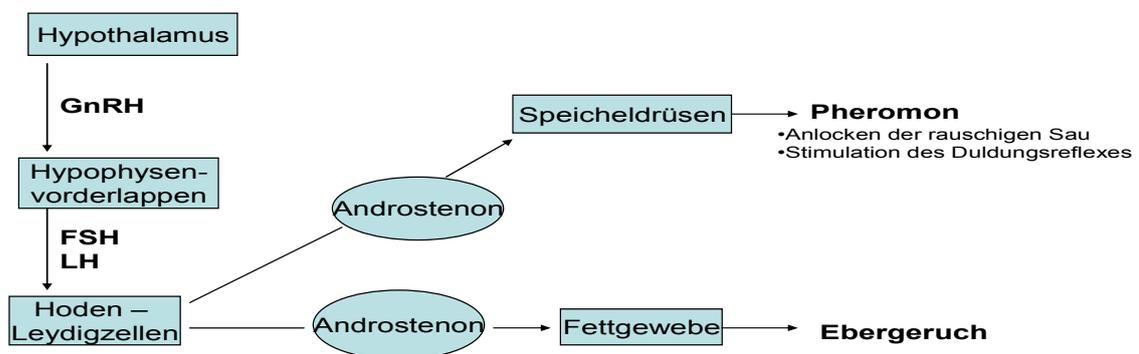


Abbildung 1: Synthese, Speicherung und Wirkung von Androstenon

Durch das Entfernen der Leydigzellen durch die Kastration nimmt der Androstenongehalt des Fettgewebes ab (CLAUS, 1979).

Skatol (3-methyl-indol) entsteht beim mikrobiellen Abbau unverdauten Tryptophans im Dickdarm. Es passiert, teilweise ohne metabolisiert zu werden, die Leber, wird

aus dem Blut rückresorbiert und in Leber, Niere, Muskulatur und Fettgewebe angereichert (JENSEN et al., 1995; ANDRESEN, 2006).

Den Geruch von Skatol beschreibt ANDRESEN (2006) als „fäkalartig“ und er wird von allen Konsumenten als unangenehm empfunden (WEILER et al., 1997).

Die Skatolsynthese verläuft geschlechts- und artenspezifisch und ist abhängig von der Aktivität proteolytischer Bakterien im Darm. Laut Untersuchungen von LÖSEL (2006) weisen intakte Eber allerdings in der Regel höhere Skatolwerte im Fettgewebe auf als Sauen oder Kastraten. Diesbezüglich weisen DORAN et al. (2004) auf einen Zusammenhang von Androstenon und Skatol an isolierten Leberzellen von Schweinen hin. Demnach hemmt hier das Androstenon die Expression von Cytochrom P450IIE1 (CYP2E1), einem Enzym das für die Metabolisierung des Skatols in der Leber verantwortlich gemacht wird.

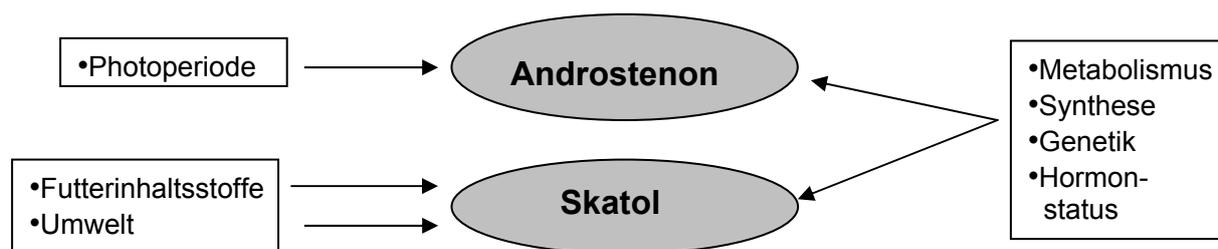


Abbildung 2: Einflussfaktoren auf Skatol und Androstenon (modifiziert nach LUNDSTRÖM und ZAMARATSKAIA, 2006)

Die Intensität der Geruchsabweichung des Eberfleisches wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. So besteht etwa eine positive Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Androstenon-Konzentration des Fettgewebes. Die Konzentration von Androstenon im Fettgewebe junger Eber steigt signifikant mit Alter und Gewichtszunahme an. Bei älteren Tieren steigt die Androstenonkonzentration im Fettgewebe nur noch bei Gewichtszunahme signifikant an. Ab einem Körpergewicht von etwa 90 kg besteht ausserdem ein Zusammenhang zwischen Pheromonkonzentration und der individuellen Geschlechtsreife (BONNEAU, 1987; ZAMARATSKAIA, 2004). Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang zwischen der Rangordnung der Tiere und ihrem Testosteron- und Androstenonspiegel. Die Anwesenheit weiblicher, östrischer Schweine fördert den Eintritt der Geschlechtsreife

männlicher Schweine und führt damit ebenfalls zu einer Erhöhung ihres Androstenonspiegels (GIERSING et al., 2000).

Die Skatol-Konzentration kann ebenfalls durch äussere Faktoren beeinflusst werden. So kann die Fütterung hochverdaulicher Kohlenhydrate, die Vermeidung einer Überversorgung mit Eiweiß, ein ausreichendes Angebot von Wasser und die Steigerung des pH-Wertes der Ration durch die Zugabe von Bicarbonat die Bildung von Skatol erheblich reduzieren. Ebenfalls wird durch Optimierung der hygienischen Verhältnisse die Aufnahme und folgend die Resorption von Skatol aus Fäzes der Umgebung vermieden (CLAUS et al., 1994; SQUIRES, 1999).

2.1.2.2 Unterdrückung des Sexualverhaltens

Das Sozialverhalten intakter Eber ist zu 90 % durch aggressive Interaktionen gekennzeichnet, gefolgt werden diese von gegenseitigem Aufspringen. Die Kastration männlicher Schweine hat sowohl eine Abnahme des aggressiven Verhaltens sowie des Aufspringens, als auch die Steigerung der Futteraufnahme ab der Pubertät zur Folge (CRONIN et al., 2003).

Durch vermehrte und heftigere Rangordnungskämpfe beim Umsetzen und Transport unkastrierter Eber ist es möglich, dass es, bedingt durch den erhöhten Stress dem die Tiere ausgesetzt sind, zur vermehrten Entwicklung von DFD- und PSE-Fleisch (dark, firm, dry, beziehungsweise pale, soft, exudative) kommt (AHAW, 2004), also das Fleisch an Qualität und Wert einbüßt. Ebenfalls kommt es durch erwähnte Kämpfe vermehrt zu Hautverletzungen, die ebenfalls den Wert des Fleisches mindern (GIERSING et al., 2000).

2.2 Alternativen zur chirurgischen Kastration

Als Alternativen zur chirurgischen Kastration kommen die Impfung gegen Ebergeruch, die Zuchtselektion auf geringen Ebergeruch mit zusätzlich diätetischer Beeinflussung, die Jungebermast sowie die Aufzucht ausschliesslich weiblicher Tiere, ermöglicht durch Spermasexing, in Frage (Abbildung 3).

Die Evaluierung dieser Methoden und Ansätze durch Fachleute divergiert immens (HEINRITZI et al., 2006).

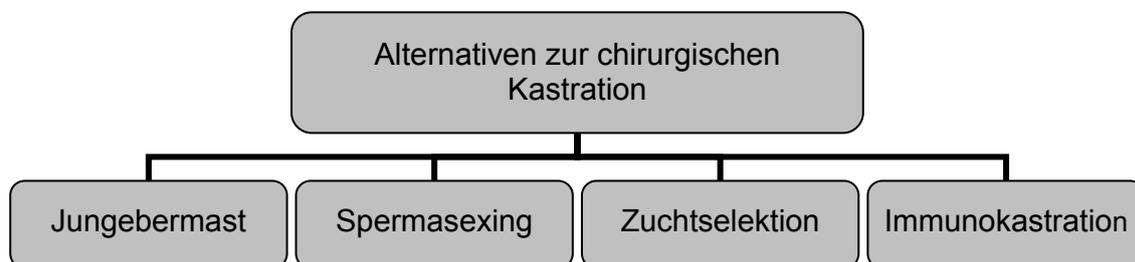


Abbildung 3: Alternativen zur chirurgischen Kastration

2.2.1 Jungebermast

Die Mast intakter Eber stellt tierschutzrechtlich eine befriedigende Alternative zur chirurgischen Kastration dar. Den Tieren bleibt der schmerzhafteste Eingriff erspart. Neben der Zeit- und Kostenersparnis entfallen kastrationsbedingte Tierverluste und Zunahmeeeinbußen.

Der Schlachtkörper intakter Eber weist einen höheren Anteil Magerfleisch sowie weniger perimuskuläres Fettgewebe auf als der Schlachtkörper weiblicher oder männlich kastrierter Buchtgenossen. Ebenso ist die Futtermittelverwertung beim unkastrierten Tier effizienter, wofür die anabole Wirkung des Testosteron verantwortlich gemacht wird (BARTON-GADE, 1987; ANDERSSON et al., 1997; AHAW, 2004). Die anabole Wirkung des Testosteron führt allerdings auch zu einer

Reduktion des erwünschten, das Fleisch zartmachenden intramuskulären Fettgewebes (CLAUS, 1979; BARTON-GADE, 1987).

Die Nachteile der Mast intakter Eber sind, neben dem Ebergeruch, überwiegend auf das Sozialverhalten geschlechtsreifer Eber zurückzuführen. Um eine adäquate Entwicklung der Tiere zu gewährleisten wäre es notwendig Tiere unterschiedlichen Geschlechts in getrennten Stallungen zu halten. Ebenso erhöht sich der Aufwand bei der Schlachtung der Tiere, da sie getrennt von den weiblichen beziehungsweise kastrierten männlichen Tieren erfolgen muss (PAULY und STIERLI, 2006).

Aufgrund strikter Rangordnungen innerhalb der Buchten ist beim eventuellen Umsetzen der Tiere aber vor allem auch beim Transport zum Schlachthof mit Rangordnungskämpfen zu rechnen. Die Folgen sind verminderte Zunahmen in der Endmast durch den erhöhten Energieverbrauch und Verletzungen (AHAW, 2004).

Nach XUE et al. (1997) spielt bei der Entstehung des Ebergeruchs bis zum Erreichen eines Gewichtes von 100 kg nur der Skatolgehalt eine Rolle. In England wird die Jungebermast seit Jahrzehnten routinemäßig durchgeführt und die Tiere mit einem Gewicht von 90 kg geschlachtet (LUNDSTRÖM und ZAMARATSKAIA, 2006). Die Futterverwertung der unkastrierten Tiere ist besser, sie wachsen schneller und liefern mageres Fleisch. Darüber hinaus seien die Engländer hinsichtlich des Ebergeruches unempfindlicher (BONNEAU und SQUIRES, 2000).

Das Problem des geruchsbelasteten Fleisches bleibt also auch bei einer frühen Schlachtung der männlichen Tiere erhalten. Ausfälle durch Verwerfen von Schlachtkörpern mit zu hohen Androstenon- beziehungsweise Skatol-Werten sind die Folge. FREDERIKSEN und NAFSTAD (2006) warnen vor enormen wirtschaftlichen Konsequenzen, sollte die Bevölkerung nach in Umlauf gelangener einzelner geruchsbelasteter Fleischstücke vom Schweinefleischverzehr absehen.

Eine Voraussetzung für die Vermarktung von Fleisch intakter Eber muss also eine sichere Kontrolle zur Selektion geruchsbelasteten Fleisches sein (SQUIRES, 1999; BONNEAU und SQUIRES, 2000; BAUMGARTNER et al., 2004). Die Fähigkeit Ebergeruch überhaupt wahrzunehmen variiert stark innerhalb der Bevölkerung und macht es schwer gültige Nachweisgrenzen zu definieren (BEE und AMPUERO, 2006). Eine „elektronische Nase“, die durch Massenspektroskopie in der Lage sein soll, belastetes Fleisch am Schlachtband zu identifizieren ist derzeit in Entwicklung (HAUGEN, 2006).

2.2.2 Spermasexing

Eine weitere Möglichkeit zur Vermeidung geruchsbelasteten Fleisches wäre die ausschliessliche Produktion weiblicher Tiere für die Mast.

Durch Spermasexing, einer Methode der Vorselektion von Spermien nach dem Geschlecht, könnte dies erreicht werden.

Die bisher einzige erprobte Technik zum Spermensexing basiert auf den unterschiedlichen Gewichten von X- und Y- Chromosomen, bedingt durch deren unterschiedlichen Gehalt an DNA. So ist es möglich die Spermien bei einer Durchflusszystemetrie fluoreszierend zu markieren und zu selektieren. Die Erfolgsquote der Beltsville Sperm Sexing Technology liegt derzeit bei 90 bis 95 %. Innerhalb einer Stunde können so etwa 15 Millionen Spermien selektiert werden (HOFMO, 2006).

Da für die intrazervikale Besamung der Sau jedoch etwa 2,3 Milliarden motile Spermien in einem Gesamtvolumen von 80 bis 100 ml notwendig sind, also ein hohes Spermavolumen mit hoher Spermienanzahl (ALM et al., 2006), ist dieses Verfahren für die kommerzielle Schweineproduktion nicht einsetzbar (JOHNSON et al., 2005).

2.2.3 Zuchtselektion

In Untersuchungen bestimmten QUINTANILLA et al. (2003) und LEE et al. (2004) mehrere Chromosomen auf denen unterschiedliche Gene im Zusammenhang mit dem Ebergeruch stehen.

Rassenunterschiede hinsichtlich der Androstenon- und Skatolwerte sind teilweise deutlich ausgeprägt (BABOL et al., 2004). So weisen Eber der Rasse Duroc meist höhere Androstenon- und Skatolwerte auf als Eber der Rassen Yorkshire, Landrasse und Hampshire (SQUIRES, 1999).

Die einfache Selektion nach niedrigen Androstenonwerten stellt einen langwierigen Prozess dar, der unter Bedingungen der Jungebermast geführt werden muß. Infolge

niedrigerer Androstenongehalte und einer bestehenden genetischen Korrelation mit der Größe der Bulbourethraldrüse, die einen Indikator für die Geschlechtsreife darstellt, ist in diesem Zusammenhang jedoch auch mit einer Beeinträchtigung des Sexualverhaltens in Form zunehmender Spätreife und abnehmender Libido zu rechnen (HEINRITZI et al., 2006).

2.2.4 Immunokastration

Die Immunokastration oder Impfung gegen Ebergeruch bezeichnet die aktive Immunisierung gegen körpereigenes Gonadotropin-Releasinghormon (GnRH) und verfolgt das Ziel die Vorteile der Ebermast unter Vermeidung ihrer Nachteile auszunutzen.

GnRH wird vom Hypothalamus sezerniert und stellt ein Glied der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden Achse dar. Es bewirkt die Ausschüttung von Luteinisierendem- und Follikelstimulierendem-Hormon (LH und FSH) aus dem Hypophysenvorderlappen (HVL). LH und FSH regen die Leydigzellen im Hoden zur Androgen- und, beim Schwein ebenfalls zur Östrogensynthese an (CLAUS, 1979; BONNEAU et al., 1998).

Der Impfstoff (Improvac[®], Pfizer AG, Zürich, Schweiz) wirkt nicht als Hormon (GOOSSENS, 2006). Er enthält synthetisches GnRH (inaktiv, Hapten), ein Trägerprotein (65 kDa) und ein Adjuvans (Dextran) und wirkt nach dem Prinzip einer aktiven Immunisierung gegen körpereigenes GnRH. Improvac[®] induziert die Bildung von AntiGnRH-Antikörpern. Die Bildung von Androstenon wiederum ist an die Funktionalität des GnRH gekoppelt. Durch die Bildung spezifischer Antikörper gegen GnRH wird endogenes GnRH gebunden und neutralisiert und in der Folge kein Androstenon mehr gebildet (METZ, 2003; THUN, 2006). Es kommt zur Atrophie der Hoden sowie zur Rückentwicklung der Nebenhoden und Bulbourethraldrüsen und somit zum Verschwinden des Ebergeruchs. Das Gewicht der Hoden der geimpften Tiere reduziert sich um bis zu 89% verglichen mit dem ungeimpften Tiere (METZ, 2003; THUN, 2006).

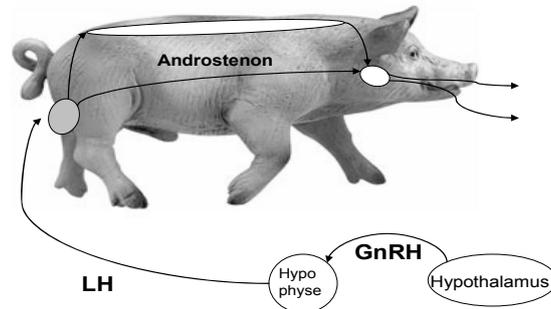


Abbildung 4: Regulation, Synthese, Verteilung und Ausscheidung von Androstenon beim Eber, modifiziert nach CLAUS (1994)

Das empfohlene Impfschema sieht eine erste Impfung in der 9. Lebenswoche, also bei Aufstallung in die Mast, und eine zweite Impfung in der 21./22. Lebenswoche vor, insofern die Schlachtung in der 26. Lebenswoche erfolgt (GOOSSENS, 2006). Die zweite Impfung sollte in jedem Fall nicht länger als 4 bis 6 Wochen vor der Schlachtung und mindestens 4 Wochen nach der ersten Impfung durchgeführt werden.

THUN (2006) weist jedoch auf die Möglichkeit des Auftretens von „Impfversagern“ (poor responder) hin. Damit kein geruchsbelastetes Fleisch in den Verkehr kommt müssten die Schlachtkörper dieser Tiere erkannt und somit kostspielig getestet werden.

Seit 1998 ist der Impfstoff in Neuseeland und Australien zugelassen und wird dort auch angewendet. Seit 2006 darf die Immunokastration in Spanien und seit 2007 auch in der Schweiz durchgeführt werden.

In Deutschland ist Improvac[®] derzeit noch nicht zugelassen und die Verbraucherakzeptanz ist noch nicht geklärt.

2.3 Alternativen zur betäubungslosen chirurgischen Kastration

2.3.1 Möglichkeiten der Anästhesie bei der chirurgischen Kastration

Als Möglichkeiten zur Anästhesie kommen die Allgemein- oder die Lokalanästhesie in Frage. Die Allgemeinanästhesie bezeichnet den reversiblen Zustand der Bewusstlosigkeit, bei dem die Skelettmuskulatur entspannt und die Schmerzempfindung reduziert ist, die Lokalanästhesie wiederum nimmt keinen Einfluss auf das Bewusstsein. Allgemein- und Lokalanästhesie sind durch einen Tierarzt durchzuführen (TierSchG, §5, Abs.1, Satz 2).

2.3.2 Lokalanästhesie

Lokalanästhetika bewirken eine örtlich begrenzte, reversible Blockade der Erregungsleitung in den Nervenfasern (PSCHYREMBEL, 2004), indem sie die spannungsabhängigen Natriumkanäle blockieren und so den Natriumeinstrom in die Zellen erschweren. Die Depolarisation an der Zellmembran wird dadurch gestört und die Erregungswelle nicht weitergeleitet.

In Abhängigkeit des Applikationsortes unterscheidet man bei der Lokalanästhesie die Oberflächen-, Infiltrations-, Leitungs- und Rückenmarksanästhesie (BIEL, 2004; ERHARDT et al., 2004; LÖSCHER, 2006).

In Norwegen werden, da die Schmerzausschaltung bei der Kastration männlicher Saugferkel hier vorgeschrieben ist, die Tiere nach intratestikulärer Injektion des Lokalanästhetikums Lidocain durch einen Tierarzt kastriert.

Untersuchungen von GUTZWILLER (2003) ergaben, dass auf diese Weise die Kastration der Tiere doppelt soviel Zeit in Anspruch nimmt wie die Kastration ohne Applikation eines Lokalanästhetikums.

Zur Wirksamkeit von Lokalanästhetika bei der Saugferkelkastration existieren unterschiedliche Meinungen. WHITE et al. (1995) und RANHEIM und HAGA (2004)

berichten über eine Reduktion der Pulsfrequenzerhöhung während der Kastration nach präoperativer Applikation von Lidocainhydrochlorid.

SVENDSEN (2006) kam zum Ergebnis, dass im Vergleich zu betäubungslos kastrierten Ferkeln, die c-Fos-Expression im Rückenmark der Tiere die unter Lokalanästhesie kastriert wurden verringert war.

Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse der Untersuchungen von ZÖLS et al. (2006a) und ZANKL (2007), wonach die präoperative Gabe von Lokalanästhetika einen signifikant höheren Anstieg des Serumcortisolspiegels der Ferkel zur Folge hatte als dies bei Tieren der unbehandelten Kontrollgruppen der Fall war. SCHATZMANN (2004) bezeichnet die intratestikuläre Injektion selbst schon als einen schmerzhaften Eingriff und gibt zu bedenken, daß auch die zur Injektion nötige sichere Fixation des Tieres nur mit Anwendung von Gewalt möglich ist.

2.3.3 Allgemeinnarkose

Eine Allgemeinnarkose kann entweder in Form einer Injektions- oder einer Inhalationsnarkose erfolgen.

Die vier Narkosestadien nach GUEDEL (1951) sind:

- I. Analgesiestadium (Stadium der psychischen Dämpfung, zunehmend reduziertes Schmerzempfinden, gedämpftes aber noch erhaltenes Bewusstsein, vegetative Reflexe erhalten)
- II. Exzitationsstadium (Bewusstseinsverlust starke Erregungserscheinungen)
- III. Toleranzstadium (dreistufig: Hypnose, chirurgische Toleranz, physische Depression)
- IV. Asphyxiestadium (Lähmung des Atemzentrums, Atemstillstand, Kreislaufzusammenbruch)

Die Anforderungen für eine Narkose beim Ferkel, im Speziellen wenn sie eine sinnvolle Alternative zur chirurgischen Kastration ohne Schmerzausschaltung darstellen soll, sind nach LAUER (1994):

- kurzer Nachschlaf (Wirksamkeit)
- gute analgetische Wirkung
- schwaches Exzitationsstadium
- Praxistauglichkeit bei routinemäßiger Anwendung
- Rückstandsfreiheit
- Wirtschaftlichkeit

Da für Schweine nur relativ wenige Narkotika zugelassen sind, kann es notwendig sein für die Allgemeinnarkose die Umwidmungskaskade des Arzneimittelgesetzes (AMG) aus Gründen des Therapienotstandes in diesem Gebiet geltend zu machen (EMMERICH und UNGEMACH, 2003; GANTER et al., 1990).

2.3.3.1 Inhalationsnarkose

Inhalationsnarkotika sind Substanzen, die bei Raumtemperatur in Form von Gas oder Dampf vorliegen und über die Lunge verabreicht werden, wo sie über die Alveolarmembran ins Blut diffundieren (EBERT et al., 2002; ERHARDT et al., 2004).

ERHARDT et al. (2004) stellen zusammenfassend folgende Ansprüche an ein Inhalationsnarkotikum:

- rasche Diffusion ins Blut und Abgabe an das ZNS
- keine Schleimhautreizung
- angenehmer Geruch
- gute analgetische Wirkung, Hypnose, Muskelrelaxation
- möglichst geringe Metabolisierung im Organismus
- geringe negative Wirkung auf die Organe
- große therapeutische Breite
- schnelle Abflutung

Für eine Inhalationsnarkose ist die Verwendung von Kohlendioxid (CO₂), Halothan oder Isofluran möglich.

Da in Deutschland die Anwendung von Halothan als Inhalationsnarkotikum verboten ist und bei „streßpositiven“ Tieren zu deren Tod führt, stellt diese Methode, trotz des erwiesenen positiven Einflusses auf das Wohlbefinden der unter dieser Methode kastrierten Tiere (KÖHLER et al., 1998; JÄGGIN et al., 2001; WENGER et al., 2002), keine Alternative zur betäubungslosen Kastration dar.

Die Inhalationsnarkose mit Kohlendioxid ist, trotz erwiesener analgetischer Wirkung (SVENDSEN, 2006), aus tierschutzrechtlichen Gründen abzulehnen (LAUER et al., 1994; KÖHLER et al., 1998). Die Tiere zeigen bei Narkoseeinleitung, aufgrund der hohen CO₂-Konzentration der Atemluft, teils starke Abwehrbewegungen, Schnappatmung und Hyperventilation, zusätzlich ist postoperativ bei derart behandelten Tieren ein vermindertes Saug- und Aktivverhalten zu beobachten.

Die Inhalationsnarkose mit Isofluran ist in Deutschland nach Umwidmung möglich und wird derzeit, vor allem in der Schweiz als Alternative zur betäubungslosen Kastration in Betracht gezogen. Es sind dort bereits praxistaugliche, kommerzielle Geräte für die Ferkelnarkose mit Isofluran erhältlich (JÄGGIN und KUPPER, 2008). SCHULZ (2007) beschreibt in Untersuchungen hinsichtlich der Anwendung einer Isoflurannarkose bei der Ferkelkastration ein schnelles Erreichen der chirurgischen Toleranz und eine kurze Nachschlafdauer der Ferkel. Allerdings vervierfachte sich auch der Zeitaufwand der Kastration unter Inhalationsnarkose gegenüber dem einer Kastration ohne Narkose. Die postoperativen Schmerzen, die in den Untersuchungen von SCHULZ (2007) anhand der Katecholamin- und Cortisolwerte der Ferkel beurteilt wurden, entsprachen eine halbe Stunde post operationem denen der Tiere die ohne Isoflurannarkose kastriert wurden.

Bei der Anästhesie mit Isofluran wird eine Bewusstlosigkeit erreicht und das Schmerzempfinden ist nur während der Bewusstlosigkeit reduziert (LÖSCHER, 2006) was, sollte die Methode als tierschutzgerechte Alternative zur betäubungslosen Kastration in Betracht gezogen werden, eine zusätzliche Gabe von Analgetika erforderlich macht (JÄGGIN und KUPPER, 2008).

2.3.3.2 Injektionsnarkose

Zur Durchführung einer Injektionsnarkose beim Schwein stehen in Deutschland Ketamin (Ursotamin[®], Serumwerk Bernburg) und, nach Umwidmung, Thiopental (Trapanal[®], Altana Pharma, Konstanz) zur Verfügung (EMMERICH und UNGEMACH, 2003).

MCGLONE und HELLMAN (1988), WALDMANN et al. (1994) und LAHRMANN et al. (2004 und 2006) untersuchten, bezüglich der Suche einer Alternative zur herkömmlichen Saugferkelkastration ohne Schmerzausschaltung, verschiedene Injektionsanästhetika und Kombinationen aus ihnen sowie verschiedene Applikationsarten derselbigen.

MCGLONE und HELLMAN (1988) testeten die Kombination aus Xylazin, Ketaminhydrochlorid und Guaifensin, welche sie sowohl intravenös, intramuskulär und intraabdominal verabreichten, LAHRMANN et al. (2006) untersuchten die Anwendung einer Ketamin-Azaperon-Narkose.

In allen Untersuchungen wurde festgestellt, dass bei Anwendung einer Injektionsnarkose im Rahmen der Ferkelkastration mit beachtlichen Nebenwirkungen und zum Teil hohen Tierverlusten zu rechnen ist. So war die Nachschlafdauer erheblich, die Gefahr des erdrückt-werdens durch die Sau deutlich erhöht, die Milchaufnahme post castrationem vermindert und eine Hypothermie der Ferkel häufig. Ebenso war die analgetische Wirkung einer intraabdominalen oder intramuskulären Injektionsnarkose unzureichend (WALDMANN et al., 1994).

Zur Reduktion der Nebenwirkungen und Tierverluste mussten die Tiere bis zum vollständigen Erwachen aus der Narkose separiert untergebracht und gewärmt werden (HEINRITZI und KÖNIG, 1998; LAHRMANN, 2004 und 2006).

Eine weitere, sehr leicht durchzuführende Form der Injektionsnarkose, die intranasale Applikation mittels Nasenspray, wurde von SIDLER (2006) und SCHATZMANN et al. (2006) untersucht. Das verwendete Nasenspray setzte sich aus Ketamin, Benzidiazepinderivaten und einem Farbstoff zusammen und führte innerhalb von zehn Minuten zu einer Narkose, aus der die Tiere nach etwa einer Stunde wieder vollständig erwacht waren. SCHATZMANN et al. (2006) stellen fest, dass so nur bei einem Teil der Tiere eine ausreichende Narkosetiefe erzielt werden

konnte und SIDLER (2006) warnt darüber hinaus vor dem potentiellen Missbrauch aufgrund der einfachen Anwendung dieser Applikationsform sowie des hohen Suchtpotentials der enthaltenen Substanzen.

2.4 Stress und Schmerz

Es gibt keine allgemeingültige und anerkannte Definition von Stress. In der Regel „werden hierunter die Einwirkungen physischer und psychischer Reizereignisse (Stressoren) auf den Organismus und dessen individuell geprägte unspezifische Reaktion darauf zusammengefasst“ (Lexikon der Veterinärmedizin).

Stress stellt also die einfache, obligate Interaktion des Organismus mit der Umwelt dar und muss deshalb, anders als im Volksmund, sowohl positiv (Eustress) als auch negativ (Distress) gewertet werden.

Distress liegt vor sobald die Abwehrmechanismen des Organismus nicht mehr oder nur noch unvollständig durch die Aktivierung der Nebennierenrinde, des Nebennierenmarks und des Nervus sympathikus, mit einer Freisetzung von Glucocorticoiden und Katecholaminen ins Blut, die Wirkung starker Stressoren kompensieren können (Lexikon der Veterinärmedizin).

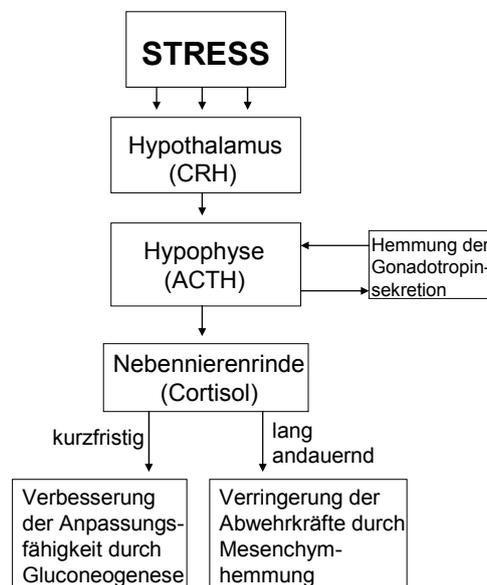


Abbildung 5: Vorgänge bei Stress (modifiziert nach HANKE, 2004)

MELLOR und STAFFORD (2004) sprechen von einer „schmerzinduzierten Stressantwort“ und folgern, dass man bei Schmerzen immer von mit ihnen einhergehenden Stressantworten rechnen kann.

Die internationale Gesellschaft zur Erforschung von Schmerzen (ISAP- International Association for the Study of pain) beschreibt Schmerz als eine subjektive Empfindung und definiert ihn als “unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die von einer vorhandenen oder drohenden Gewebeschädigung hervorgerufen wird oder im Zusammenhang mit einer derartigen Schädigung steht” (ISAP, 1994). Im Jahr 2001 wurde die Definition ergänzt. Der Ergänzung zufolge negiert die Unfähigkeit zu kommunizieren in keinem Fall die Möglichkeit, daß ein Individuum Schmerz erfährt und eine angepasste Schmerztherapie benötigt (ISAP, 2001).

Die Subjektivität der Schmerzempfindung sowie die Unfähigkeit des Tieres selbige mitzuteilen macht es notwendig, zur Beurteilung von Schmerzen beim Tier, auf Verhaltensbeobachtungen oder Reflexantworten zurückzugreifen (THALHAMMER, 2006).

Da Schmerzen neben dem Verhalten auch den Hormonhaushalt und das Herz-Kreislaufsystem beeinflussen, können verschiedene Parameter zur Schmerzbeurteilung herangezogen werden (SILBERNAGEL und DESPOPOULUS, 2001). HENKE und ERHARDT (2004) bezeichnen diese Parameter als speziesunabhängig und objektiv und weisen darauf hin, dass selbige auch durch Stress der nicht im Zusammenhang mit Schmerzen steht beeinflusst werden können.

Eine Übersicht von für das Schwein verwendbaren Schmerzzeichen, also sich durch Schmerzen verändernde physiologische Parameter beziehungsweise Anhaltspunkte im Verhalten die auf Schmerzen schließen lassen, liefert Tabelle 1.

Tabelle 1: verwendbare Schmerzzeichen beim Schwein (AHAW, 2004)

Physiologische Parameter	Verhalten
<p style="text-align: center;">Hormone</p> <p>(Blut, Speichel, Urin):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACTH • CRH • Cortisol • Adrenalin • Noradrenalin <p style="text-align: center;">Metaboliten (Blut):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukose • Laktat • Freie Fettsäuren <p style="text-align: center;">Kreislauf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzfrequenz • Atemfrequenz • Temperatur • Blutdruck <p style="text-align: center;">Immunsystem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abwehrzellen • Immunglobuline <p>C-fos Neurone im Rückenmark</p>	<p style="text-align: center;">Lautäußerungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl • Lautstärke <p style="text-align: center;">Auf Schmerzen bezogenes Verhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abwehrreaktionen • Strampeln <p style="text-align: center;">Allgemeinverhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexie • Aggression • Isolation • Unruhe

2.4.1 Schmerzentstehung, Leitung und Wahrnehmung von Schmerzen

Die nervale Antwort auf einen schmerzhaften Stimulus wird als Nozizeption bezeichnet. Schmerz wiederum bezeichnet die Wahrnehmung und subjektive Interpretation nozizeptiver Stimuli (SILBERNAGEL und DESPOPOULUS, 2001).

Nozizeptoren sind freie Endigungen afferenter Nerven in der Peripherie in Haut und Bewegungsapparat, Gefäßen und inneren Organen (HENKE und ERHARDT, 2004).

Unter Nozifension versteht man die, für das Überleben des Organismus notwendige, Abwehrreaktion auf noxische Reize (THALHAMMER, 2006).

Noxische Reize können, in ihrer Natur, chemisch (Entzündungsmediatoren), mechanisch (Trauma) oder thermisch (Kälte, Hitze) sein.

Die Nozizeption lässt sich in vier physiologische Prozesse, die Transduktion, die Transmission, die Modulation und die Perzeption unterteilen.

Bei der Schädigung eines Gewebes werden K^+ -Ionen sowie intrazelluläre Proteine (Histamin, Serotonin) freigesetzt, was eine Depolarisation und somit einen Impuls der afferenten Nervenfasern bewirkt. Die Umsetzung von Noxen in Aktionspotentiale vollzieht sich an peripheren Nozizeptoren und wird als Transduktion bezeichnet.

Die Transmission stellt den Vorgang der Weiterleitung der Nervenimpulse über afferente Nervenfasern zum Dorsalhorn des Rückenmarks dar.

Die verschiedenen Nervenfasertypen und ihre Eigenschaften sind in Tabelle 2 dargestellt.

Jedem Rückenmarksabschnitt ist die afferente Innervation eines bestimmten Bereichs des Körpers zugeteilt, was eine Schmerzlokalisierung ermöglicht.

Im Dorsalhorn der grauen Substanz des Rückenmarks werden die Schmerzimpulse auf weitere Neurone umgeschaltet, welche zur Gegenseite kreuzen und über den Tractus spinothalamicus zum Gehirn ziehen. Diesen Vorgang bezeichnet man als Modifikation, da dabei eine Amplifikation oder Suppression der Nervenimpulse erfolgt.

Der Tractus spinothalamicus steht in Verbindung mit der Formatio reticularis des Hirnstamms, mit dem aufsteigenden retikulären aktivierenden System (ARAS) und dem Thalamus. Durch die Verbindung mit der Formatio reticularis wird Einfluss auf das Atem- und Kreislaufsystem genommen. Der Thalamus steht zum einen mit der

Hirnrinde in Verbindung welche schliesslich den Entstehungsort des Schmerzes erkennt, zum anderen leitet er Impulse zum limbischen System wo die bewusste, subjektive und emotionale Schmerzerfassung erfolgt. Diesen Endprozess aus erfolgreicher Transduktion, Transmission, Modulation und Integration der thalamokortikalen, retikulären und limbischen Funktion nennt man Perzeption (HENKE und ERHARDT, 2004).

Tabelle 2: Einteilung afferenter Nervenfasern nach HENKE und ERHARDT (2004)

Nervenfasertyp	A _δ	A _β	C
Dicke	< 3 µm; myelinisiert	8 µm; myelinisiert	1 µm; nicht myelinisiert
Stimulation	mechanische, thermische Reize	taktile Reize (Druck, Berührung)	polymodal: chemisch / thermisch / mechanisch
Leitungsgeschwindigkeit	5-30 m / Sekunde (schnell)	50 m / Sekunde (schnell)	0,5-2 m / Sekunde (langsam)
Schmerzcharakter	scharfer Erstsmerz, gut lokalisierbar, kurz	Prickeln, Stechen, Kitzeln, Vibration	dumpfer, brennender Zweitschmerz; schlecht lokalisierbar, anhaltend

2.4.2 Schmerzen beim Jungtier

PFANNKUCHE (2004) sowie HENKE und ERHARDT (2004) weisen darauf hin, dass weder physiologisch noch anatomisch betrachtet Grund zur Annahme besteht, dass Tiere weniger schmerzempfindlich sind als Menschen.

Da Schmerzreaktionen bei Kindern und Jungtieren eher ungerichtet verlaufen, wurde lange angenommen sie wären zur Schmerzempfindung noch nicht fähig (LEE, 2001; HENKE und ERHARDT, 2004). Bis in die 80er Jahre des 20. Jahrhunderts wurden Kinder und junge Tiere überhaupt nicht analgetisch versorgt, da man davon ausging, dass sie deutlich schmerzempfindlicher als Erwachsene seien (LEE, 2001).

Jedoch bereits intrauterin, beim Menschen ab der 22. Schwangerschaftswoche, so FITZGERALD (1994), verfügt der Organismus über sämtliche neuroanatomischen Strukturen zur Schmerzperzeption. Es ist erwiesen, dass Neonaten schmerzkompetent und darüber hinaus sogar schmerzempfindlicher sind als Erwachsene. Schmerzhaftes Eingriffe an Mensch und Tier, insbesondere an Neonaten, erfordern folglich einer analgetischen Versorgung (HENKE und ERHARDT, 2004).

2.4.3 Innervation der Hoden und ihrer Hüllen

Der Hoden ist ein paarig angelegtes Organ welches aus der embryonalen Urkeimleiste in der Lendengegend entsteht (CERVENY et al., 2005).

Durch den Descensus testis verlagern sich die Hoden im Processus vaginalis durch den Leistenkanal nach kaudoventral und haben, beim Menschen und beim Schwein schon ab der Geburt, ihre endgültige Lage im Scrotum (SCHNORR, 2001).

Die Hoden sind von Bauchfell überzogen, welches mit der Organkapsel fest verwachsen ist. Der Bauchfellüberzug wird hier als Epiorchium, die Organkapsel als Tunica albuginea testis bezeichnet. Die Innervation und Versorgung der Hoden erfolgt über, von der Tunica albuginea testis ins Hodenparenchym ziehende Bindegewebsstreifen.

Das Hodenparenchym setzt sich aus den Tubuli seminiferi contorti, den gewundenen Hodenkanälchen, welche in ihren Wänden die Sertolizellen sowie Keimepithelzellen zur Spermatogenese enthalten zusammen. Die für die Produktion männlicher Geschlechtshormone verantwortlichen Leydig-Zwischenzellen liegen zwischen den Tubuli seminiferi contorti.

Die Tubuli seminiferi contorti enden im Rete testis, dem Hodennetz, aus dem die, den Nebenhodenkopf bildenden Ductuli efferentes testis, die Ausführungsgänge des Hoden entspringen. Die Ductuli efferentes testis schließen sich zum Ductus epididymidis, dem Nebenhodenkanal, zusammen, welcher seinerseits den Körper des Nebenhodens bildet.

Die Spermienreifung vollzieht sich im Ductus epididymidis die Speicherung in seinem Endabschnitt, dem Nebenhodenschwanz. Der den Hoden verlassende Abschnitt des Ductus epididymidis wird als Ductus deferens, als Samenleiter bezeichnet und zieht in den Funiculus spermaticus, den Samenstrang welcher wiederum den Angulus vaginalis passiert, in die Bauchhöhle zieht und in den Anfangsabschnitt der Harnröhre mündet (GASSE, 2004; CERVERNY et al., 2005).

Die Hodenhüllen stellen Abspaltungen der Schichten der Bauchwand dar und können in zwei Abschnitte nämlich Scrotum und Processus vaginalis unterteilt werden.

Das Scrotum setzt sich aus äußerer Haut, Unterhaut, zweischichtiger Fascia spermatica externa und dem Musculus cremaster zusammen, der Processus vaginalis besteht aus der Fascia transversa abdominis und dem Peritoneum. Über einen Zugang im tiefen, inneren Leistenring steht der Processus vaginalis mit der Bauchhöhle in Verbindung (GASSE, 2004; CERVERNY et al., 2005).

Die Innervation der Hoden, Nebenhoden und ihrer Hüllen erfolgt über Anteile des vegetativen Nervensystems sowie über Ventraläste der Rückenmarksnerven.

Der Plexus testicularis bildet sich aus Fasern des Truncus sympathicus und des Truncus vagalis dorsalis, zieht zu Hoden und Nebenhoden und sorgt für deren vegetative Innervation (GASSE, 2004).

Scrotum und Processus vaginalis werden hauptsächlich durch den Nervus genitofemoralis des Plexus lumbosacralis innerviert. Der Nervus genitofemoralis zieht durch den Leistenpalt und innerviert zum einen die Hodenhüllen sensibel, zum anderen den Musculus cremaster motorisch.

Die Haut des Perianal- und Skrotalbereiches wird durch Anteile des Nervus pudendus, den Nervi scrotales dorsales, innerviert. Die Lokalisierung der Nozizeptoren ist also vorwiegend in den Hodenhüllen und der umgebenden Haut zu finden (GASSE, 2004; CERVERNY et al., 2005).

2.5 Cortisol

Cortisol ist ein Glucocorticoid und gehört somit zur Gruppe der Steroidhormone. Die Steroidhormone werden nur in geringem Maße an ihrem Produktionsort gespeichert und müssen bei Bedarf erst aus Cholesterin gebildet werden.

Cortisol wird in den Mitochondrien und Endoplasmatischen Reticula der Zellen der Zona fasciculata der Nebennierenrinde, mit Hilfe der Cholesterindesmolase, aus Cholesterin Pregnenolon gebildet. Es wird zum größten Teil an Albumin und Transcortin gebunden und ins Blut sezerniert. Nur 10-15% des Cortisols liegen ungebunden, also frei und biologisch wirksam vor, diese 10-15% freien Cortisols sind hauptsächlich am Protein-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel beteiligt.

Der Plasmacortisolspiegel beim Schwein liegt zwischen 20 und 120 nmol/l. Gebundenes Cortisol steht dem Körper nicht direkt zur Verfügung sondern stellt die Speicherform des Hormons dar.

Cortisol wird hauptsächlich in der Leber abgebaut und die Ausscheidung erfolgt vor allem über die Nieren und zum geringen Anteil auch über die Faeces (SILBERNAGEL und DESPOPOULUS, 2001; KARLSON et al., 1994; 1994a, MÖSTL, 2005).

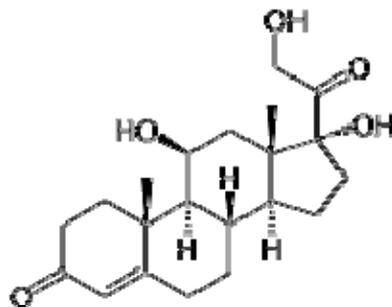


Abbildung 6: Strukturformel des Cortisols (modifiziert nach ENGELHARDT und BREVES, 2005)

2.5.1 Regulation des Blutcortisolspiegels

Die Regulation der Cortisolsynthese erfolgt über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse.

Bei Belastung des Organismus, durch beispielsweise Traumata, steigt die Sekretion von CRH aus dem Hypothalamus an, wodurch sich die ACTH-Sekretion aus der Hypophyse erhöht und in der Folge, durch Stimulation der Enzyme für die Cortisolbiosynthese, vermehrt Cortisol gebildet und freigesetzt wird. Der Cortisolspiegel im Blut steigt an (BAMBERG, 1998; MARTIN und CRUMP, 2003; MÖSTL, 2005).

Die Hemmung der CRH-Ausschüttung aus dem Hypothalamus und der ACTH-Ausschüttung aus der Hypophyse erfolgt über ein negatives Rückkoppelungssystem bei hohen Serumcortisolkonzentrationen (KÖHRLE und PETRIDES, 2007).

Cortisol bewirkt einen Anstieg von Glukose und freien Amino- und Fettsäuren im Blut. Darüberhinaus wirkt Cortisol entzündungshemmend und immunsuppressiv (BAMBERG, 1998; MARTIN und CRUMP, 2003; MÖSTL, 2005; KÖHRLE und PETRIDES, 2007).

2.5.2 Messung des Blutcortisolspiegels

Die Bestimmung der Cortisolkonzentration kann sowohl aus dem Blutplasma, Blutserum, Kot, Urin oder Speichel erfolgen. Bei der Messung des Cortisolgehaltes, welche üblicherweise mittels Immunoassays (EIA, RIA) erfolgt, wird sowohl freies als auch gebundenes Cortisol bestimmt (THUN und LUTZ, 1984).

2.5.3 Auswirkungen von Schmerzen und Stress auf den Cortisolspiegel

Schmerzen fungieren als Stressoren und wirken stimulierend auf die Hypophyse. Ihr Ausmaß nimmt direkten Einfluß auf die Cortisolausschüttung (BAMBERG, 1998).

Mehrere Studien an Schweinen bestätigen einen Anstieg der Serumcortisolkonzentrationen sowohl aufgrund schmerzhafter Eingriffe (LAHRMANN und LADEWIG, 1993) als auch aufgrund nicht primär schmerzhafter Ereignisse wie Immobilisation, Transport oder Halothannarkose (ROOZEN et al., 1995; VON BORELL, 2001).

Das Maximum des Anstiegs von Cortisol nach einem Stressereignis ist spätestens eine Stunde nach selbigem erreicht. CRH und ACTH erreichen, dem Regulationsmechanismus entsprechend, bereits nach zwei bis fünf Minuten ihre maximale Blutkonzentration (BAMBERG, 1998).

Um von Änderungen des Blutcortisolspiegels ausgehend auf Schmerzen und Stress zu schließen, also Änderungen des Blutcortisolspiegels als Parameter für Stress und Schmerzen zu verwenden, muß der „normale“, nicht von einer stressbedingten Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Systems ausgehende Verlauf der Cortisolkonzentration bekannt sein. Darüber hinaus darf die Probengewinnung nachweislich keinen Stressor darstellen (LAHRMANN und LADEWIG, 1993).

Die Höhe der Cortisolkonzentration im Blut von Saugferkeln wird nach Untersuchungen von MARX und HAECKER (1981), ZÖLS et al. (2006), ZANKL (2007) und LANGHOFF (2008) nicht durch Handling oder schonende Blutentnahme beeinflusst.

ZÖLS (2006), SCHULZ (2007) und ZANKL (2007) kommen bei ihren Untersuchungen übereinstimmend zu dem Schluss, daß die Serumcortisolkonzentrationen unbehandelter, kastrierter Tiere eine Stunde post castrationem signifikant höher ausfallen als die der unkastrierten Tiere der Kontrollgruppen, bei denen durch das Handling keine wesentlichen Veränderungen des Cortisolspiegels zu beobachten waren. Cortisol kann in diesem Zusammenhang als aussagekräftiger Parameter für die Schmerzbeurteilung bei der Kastration männlicher Saugferkel angesehen werden.

2.6 Nichtsteroidale Antiphlogistika

Nichtsteroidale Antiphlogistika (non-steroidale antiinflammatory drugs, NSAID) wirken analgetisch, antiinflammatorisch und antipyretisch. Man ordnet den NSAID Verbindungen aus den Gruppen der Pyrazolidine (Phenylbutazon), Derivate der Arylessigsäure (Diclofenac), der Arylpropionsäure (Ibuprofen, Ketoprofen) und der Anthranilsäure (Flunixin) sowie Verbindungen aus der Gruppe der Oxicame zu (FISCHER, 2006).

Indikation für die Anwendung von NSAID sind akute, schmerzhaftes Entzündungsprozesse insbesondere des Bewegungsapparates oder zur postoperativen Schmerztherapie (KIETZMANN et al., 1995; MATHEWS, 1996; UNGEMACH, 2006).

NSAID hemmen die Aktivität der Cyclooxygenase und Lipooxygenase. Dadurch wird die Prostaglandin-, Thromboxan- und Leukotrienbildung vermindert, da die Cyclooxygenase das Schlüsselenzym zur Bildung dieser Stoffe darstellt. Prostaglandine sind wichtige Schmerzmediatoren, Thromboxane und Leukotriene stellen Vermittler bei Entzündungsprozessen dar (KIETZMANN et al., 1995; UNGEMACH, 2006). Die Cyclooxygenase liegt in zwei Isoformen, COX-1 und COX-2, vor.

COX-1 sorgt physiologisch unter anderem für die thrombozytäre Homöostase sowie für die Regeneration der Magenschleimhaut. Eine Dauerbehandlung mit COX-1 hemmenden NSAID kann gastrointestinale Blutungen und Ulzera sowie Bronchospasmen und Niereninsuffizienz verursachen (KIETZMANN et al., 2002; HENKE, 2006).

COX-2 ist ein induzierbares Isoenzym, welches sich im Rahmen von Entzündungen anreichert und vor allem Prostaglandin-2 synthetisiert, was wiederum zur Steigerung der Sensibilität der Nozizeptoren sowie einer Hyperalgesie im betreffenden geschädigten Gebiet führt (KIETZMANN et al., 2002; ILLES und ALLGAIER, 2005).

NSAID stabilisieren die Membranen der Lysosomen und hemmen die Mucopolysaccharidsynthese (KIETZMANN et al., 2002; UNGEMACH, 2006). Darüber hinaus bewirken NSAID einen Rückgang der Vasodilatation, der Kapillarpermeabilität und der Sensibilisierung der Schmerzrezeptoren gegenüber Histamin und Kininen. Dadurch wird die Entzündungssymptomatik abgeschwächt (UNGEMACH, 2006).

HENKE und ERHARDT (2004) empfehlen die Anwendung von NSAID für die perioperative analgetische Versorgung.

2.6.1 Meloxicam

Meloxicam (4-Hydroxy-2-Methyl-N-(5-Methyl-2-Thiazolyl)-2H-1,2-Benzothiazin-3-Carboxamid-1,1-Dioxid) wird den Oxicamen zugeordnet, besitzt eine schwache Selektivität für COX-2 und verhindert das Einwandern von Leukozyten in Entzündungsgebiete (KIETZMANN et al., 1995; UNGEMACH, 2006).

Meloxicam ist in Deutschland für das Schwein zur Reduktion von Lahmheits- und Entzündungssymptomen bei Behandlung nicht-infektiöser Erkrankungen des Bewegungsapparates sowie zur Entzündungshemmung und Schmerzlinderung im Rahmen einer Mastitis-Metritis-Agalaktie Behandlung zugelassen.

ZÖLS et al. (2006) und LANGHOFF et al. (2006) untersuchten die Auswirkungen einer präoperativen Gabe von Meloxicam auf den Kastrationsschmerz bei Saugferkeln und kamen übereinstimmend zum Ergebnis, dass Meloxicam in der Lage ist den Kastrationsschmerz und die postoperativen Schmerzen beim Saugferkel zu reduzieren. Die postoperativen Cortisolkonzentrationen der präoperativ mit Meloxicam behandelten Tiere waren signifikant niedriger als die der Tiere der unbehandelten, kastrierten Kontrollgruppen.

LANGHOFF et al. (2006) untersuchten in diesem Zusammenhang zusätzlich die Anwendung von Flunixin und Metamizol und stellten fest, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Wirkungen von Meloxicam, Flunixin und Metamizol auf den Kastrationsschmerz gibt, sich also alle drei Wirkstoffe eignen den Kastrationsschmerz beim Saugferkel zu reduzieren.

2.7 Sedativa

2.7.1 Einteilung sedativ wirksamer Substanzen

Sedativa lassen sich anhand ihrer Wirkmechanismen in verschiedene Gruppen einteilen:

- α_2 -Agonisten (Xylazin, Detomidin, Medetomidin, Romifidin)
- Neuroleptika
 - Phenothiazine (Acepromacin, Chlorpromazin, Promazin)
 - Butyrophenone (Azaperon, Droperidol)
- Benzodiazepine (Diazepam, Midazolam, Clonazepam, Brotizolam, Zolazepam, Oxazepam, Clonazepam, Alprazolam)

2.7.2 α_2 -Agonisten

α_2 -Agonisten wirken, durch Hemmung interneuroner Impulse im Rückenmark, muskelrelaxierend (PADDLEFORD, 1999) und durch Bindung an zentrale α_2 -Rezeptoren und der daraus folgenden verminderten Freisetzung von Noradrenalin sedativ. In höheren Dosierungen wirken α_2 -Agonisten auch analgetisch (CULLEN, 1999), wobei die analgetische Wirkung vor allem viszeraler Natur und nur von kurzer Dauer, nämlich nur ca. 75% der Dauer der Sedation ist (PADDLEFORD, 1999). In ihrer analgetischen Wirkungsstärke sind die α_2 -Agonisten mit dem Morphin vergleichbar, jedoch variiert diese Wirkungsstärke unter den verschiedenen Tierarten immens (LÖSCHER, 2006a).

Aufregung, Angstzustände und Stress haben eine Erhöhung des endogenen Katecholaminspiegels zur Folge, was wiederum dazu führen kann, dass die Wirkung von α_2 -Agonisten ungenügend ist oder sogar aufgehoben wird (THURMON et al., 1996). Es ist möglich, dass vollständig sedierte Tiere plötzlich Abwehrbewegungen zeigen (PLUMB, 2002) und bei höheren Dosierungen können durch Aktivierung der α_2 -Rezeptoren ZNS-Exzitationen auftreten (THURMON et al., 1996).

α_2 -Agonisten stimulieren nach Applikation zunächst periphere postsynaptische α_2 -Rezeptoren, es kommt initial zur Vasokonstriktion und zum Ansteigen des Blutdrucks. Später aktivieren α_2 -Agonisten zentrale präsynaptische α_2 -Rezeptoren im

Nucleus tractus solitarii und Noradrenalin wird in der Folge vermindert freigesetzt und der Sympathikustonus herabgesetzt. Es kommt zum Blutdruckabfall sowie zu einer Reduktion der Sympathikuswirkung auf das Herz (HOFFMANN und TAYLOR, 2001). Bei der Katze und auch beim Hund kann Xylazin als Emetikum eingesetzt werden, da es bei diesen Tierarten durch Aktivierung zentraler α_2 -Rezeptoren in der Area postrema, Erbrechen auslöst (HALL et al., 2001).

Bei Wiederkäuern lösen α_2 -Agonisten eine Salivation aus, bei den übrigen Haussäugetieren haben sie eine sekretionshemmende Wirkung. Für die Anwendung beim Schwein sind α_2 -Agonisten nicht geeignet, da die klinisch wirksamen Dosen bereits in einem, für diese Tierart toxischen Bereich liegen (LÖSCHER, 2006a).

2.7.3 Neuroleptika

2.7.3.1 Phenothiazine

Phenothiazine wirken sedierend, antipsychotisch und antiemetisch, vor allem bei Opioidinduziertem Erbrechen. Diese Wirkungen sind auf die Phenothiazinbedingte Blockade der Dopamin-D₂-Rezeptoren im ZNS und somit einer Hemmung der Dopaminfreisetzung zurückzuführen (PLUMB, 2002). Weiterhin reduzieren Phenothiazine die spontane Motorik, führen jedoch in höheren Dosierungen zu kataleptischen Reaktionen sowie zu Tremor oder Bewegungsstarre. Peripher wirken Phenothiazine der Wirkung von Adrenalin entgegen, die Folge sind Vasodilatation und Blutdruckabfall (GROSS, 2001). Nach Phenothiazingabe sinkt die Körpertemperatur aufgrund der Dilatation der Hautgefäße und der Entkoppelung der zentralen Thermoregulation. Die Anwendung von Phenothiazinen bei Patienten im Schock, mit Hypovolämie oder Anämie ist kontraindiziert (HALL et al., 2001), da durch eine Blockade der α_1 -Rezeptoren in der Milz es nach Dilatation der Milzgefäße und Sequestrierung der Erythrozyten auch zum Abfall des Hämatokrits kommt.

Phenothiazine werden in der Veterinärmedizin primär als Sedativa (zum Transport von Pferden; Aggressionen bei Hund und Katze), aber auch zur Anxiolyse bei Hund

und Katze, als Antiemetika oder im Rahmen einer Neuroleptanalgesie verwendet (HALL et al., 2001).

Das am häufigsten verwendete Phenothiazin ist das Azepromazin. Die Anwendung des früher häufig verwendeten Chlorpromazin ist, ebenso wie die des Propionylpromazin, beim lebensmittelliefernden Tier verboten (LÖSCHER, 2006a).

2.7.3.2 Butyrophenone

Butyrophenone wirken, wie die Phenothiazine, über eine Blockade der Dopamin-D₂-Rezeptoren im ZNS und der daraus folgenden Hemmung der Dopaminfreisetzung. Die durch Butyrophenone erwirkte Sedation ist allerdings nicht so stark ausgeprägt wie eine Sedation die durch die Gabe von Phenothiazinderivaten erreicht wird (EBERT et al., 2002). Durch die Blockade der zentralen adrenergen und dopaminergen Aktivität werden opioid-induzierte Erregungszustände reduziert sowie die motorische Aktivität herabgesetzt (PLUMB, 2000; Hall et al., 2001).

Durch ihre starke antagonistische Wirkung auf die Dopaminrezeptoren der Chemorezeptortriggerzone wirken Azaperon und Droperidol antiemetisch (PETZINGER, 2002). Ihre blutdruck- und temperatursenkende Wirkung ist auf die, durch die α -adrenolytische Wirkung verursachte, Vasodilatation zurückzuführen (HALL et al., 2001) weshalb bei Hinweisen auf mögliche Anfälle des Patienten sowie bestehendem Schock oder Hypovolämie Butyrophenone nicht angewendet werden sollten.

Das Butyrophenon Azaperon findet seine Hauptanwendung beim Schwein. Hier wird es sowohl als Sedativum (HALL et al., 2001) als auch zur Reduktion von rangordnungsbedingtem aggressivem Verhalten nach Umstallung in neue Gruppenverbände eingesetzt. Weiterhin findet Azaperon Anwendung bei Sauen die ihre Ferkel nicht akzeptieren (NIEMEGEREERS et al., 1971) oder wird im Rahmen einer Neuroleptanalgesie verwendet. Es sollte unbedingt intramuskulär und in ruhiger Umgebung verabreicht werden, da Schweine bis 20 Minuten post injectionem teilweise mit Erregungszuständen auf die Injektion reagieren (HALL et al., 2001). Bei

Pferden (HALL et al., 2001) und Kleintieren (PAWSON, 2002) sollte Azaperon nicht angewendet werden.

2.7.4 Benzodiazepine

Benzodiazepine wirken dosisabhängig appetitsteigernd, anxiolytisch, antikonvulsiv, sedierend, hypnotisch und zentral muskelrelaxierend und haben im gleichen Zug nur geringe kardiopulmonale Nebenwirkungen.

Strukturell ähneln sich die Benzodiazepinderivate und sie entsprechen sich in ihrem Wirkmechanismus. Sie unterscheiden sich jedoch sowohl in ihrer Potenz als auch hinsichtlich ihrer Wirkungsdauer (LÖSCHER, 2006a).

Benzodiazepine verstärken die Wirkung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA (γ -Aminobuttersäure) (PAWSON, 2002). Dies vollzieht sich am GABA_A-Rezeptor, welcher über Bindungsstellen für GABA, Benzodiazepine, Barbiturate und bestimmte Steroide verfügt. Der GABA_A-Rezeptorkomplex enthält einen Chlorid-Kanal der durch Bindung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA geöffnet wird. Durch Öffnung der Chloridkanäle nimmt die Chlorid-Leitfähigkeit der Nervenmembran zu und schwächt dadurch die Reaktion auf depolarisierende Reize ab. Die Erregbarkeit der Nervenzelle wird also vermindert (MOHLER et al., 2002). Die Bindung von Benzodiazepinen an GABA-Rezeptoren verursacht eine allosterische Veränderung der Rezeptoren mit der Folge einer erhöhten Affinität von GABA zu den Rezeptoren. Es kommt dadurch zu einer höheren Rezeptorenbindung und zu einem stärkeren Effekt trotz gleichbleibender Transmitterkonzentration (GÖTHERT et al., 2001).

Benzodiazepinrezeptoren sind in großer Anzahl im limbischen System zu finden, weiterhin findet man sie in der Kleinhirn- und Großhirnrinde, im Thalamus, Hypothalamus sowie im Rückenmark und im Hirnstamm (GÖTHERT et al., 2001).

GABA_A-Rezeptoren bestehen aus fünf Untereinheiten, von denen wiederum sieben verschiedene Klassen mit mehreren Variationen bekannt sind. So wird die sedative und zum Teil auch antikonvulsive Wirkung der Benzodiazepine durch Bindung an α_1 -GABA_A-Rezeptoren vermittelt.

α_2 -GABA_A-Rezeptoren sind vor allem im limbischen System lokalisiert. Durch Bindung von Benzodiazepinen an diese Rezeptoren kommt es zur Anxiolyse und Muskelrelaxation, wobei zur Muskelrelaxation stets höhere Konzentrationen von Benzodiazepinen notwendig sind als zur Anxiolyse. Bei höheren Konzentrationen von Benzodiazepinen wird die Muskelrelaxation auch von α_3 -GABA_A-Rezeptoren, welche im Rückenmark und der Formatio reticularis lokalisiert sind, vermittelt.

Der appetitstimulierende Effekt des Diazepam kommt durch seine hemmende Wirkung auf das zentrale Sättigungszentrum im Hypothalamus zustande. Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt bei der Katze (HALL et al., 2001).

Oxapram und Brotizolam wirken ebenfalls appetitanregend (ERHARDT et al., 2004).

Die therapeutische Breite der Benzodiazepine ist groß, da sie nur solche zentralnervösen Funktionen beeinflussen, die von GABA-ergen Synapsen abhängen und so Zentren, welche den Blutdruck, die Herzfrequenz oder die Temperatur regulieren unbeeinflusst lassen (LÜLLMANN et MOHR, 2001). Benzodiazepine finden Verwendung im Rahmen von Anästhesien, wo sie aufgrund ihrer antikonvulsiven und muskelrelaxierenden Eigenschaften der unerwünschten krampferregenden Wirkung beispielsweise des Ketamins entgegenwirken (PAWSON, 2002). Die muskelrelaxierende und antikonvulsive Wirkung wird auch zur Behandlung von Krämpfen unterschiedlichster Ursache (Vergiftungen, Tetanus, Epilepsie, präventiv bei Myelographien) genutzt (HALL et al., 2001). Einige Benzodiazepine (Alprazolam, Diazepam) werden bei der Therapie von Angstzuständen oder Verhaltensproblemen eingesetzt (SCHÖNING, 2002).

Nach PAWSON (2002) sind Benzodiazepine geeignet, bei geriatrischen, juvenilen oder kranken Tieren, eine gute Sedation mit nur geringen kardiopulmonären Nebenwirkungen zu erreichen. Bei gesunden adulten Tieren führen Benzodiazepine zu keiner verlässlichen Sedation und es besteht darüberhinaus die Möglichkeit des Auftretens von Erregungszuständen (PADDLEFORD, 1999). Bei einer Dauerbehandlung mit Benzodiazepinen kommt es zur Toleranzentwicklung sowie zur Entwicklung einer physischen Abhängigkeit (ERHARDT et al., 2004).

Die Wirkung der Benzodiazepine kann durch die Gabe von Benzodiazepinantagonisten, wie Flumazenil, aufgehoben werden. Benzodiazepinantagonisten besitzen ebenfalls eine Affinität zu den Benzodiazepinrezeptoren, besetzen diese jedoch ohne damit die Funktion der

GABA-Rezeptoren zu verändern. Flumazenil findet Anwendung bei einer Benzodiazepin-Überdosierung sowie zum Wecken eines, mit Benzodiazepinen sedierten, Patienten (LÜLLMANN und MOHR, 2001).

2.7.4.1 Brotizolam

Brotizolam (2-Bromo-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno(3,2-f)-1,2,4-triazolo(4,3a)-1,4-diazepin) ist ein Thieno-triazolo-diazepin mit vorwiegend schlafinduzierenden, stark sedativen und hypnogenen Eigenschaften, das sich biochemisch wie ein Benzodiazepin verhält (BECHTEL et al., 1986). Erst bei höheren Dosierungen von Brotizolam ist eine muskelrelaxierende Wirkung zu erwarten. In dem Dosisbereich, in dem die antiaggressive und antikonvulsive Wirkung eintritt, ist mit Beeinträchtigungen der Motokoordination nicht zu rechnen. Nach oraler Aufnahme von Brotizolam tritt die Wirkung in der Regel innerhalb von 15-30 Minuten ein, was auf eine rasche enterale Resorption und Penetration der Blut-Hirn-Schranke hinweist (BÖKE-KUHN et al., 1986). BÖKE-KUHN et al. (1986) verglichen die Wirkung von Brotizolam mit der anderer Benzodiazepine und stellten fest, dass Brotizolam stärker wirksam ist als Diazepam, Estazolam, Flurazepam und Clonazepam. Seine Wirksamkeit entspricht nach BÖHKE-KUHN et al. (1986) etwa der des Triazolam.

Brotizolam wird beim Menschen als Schlafmittel (Lendormin[®], Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) bei Ein- und Durchschlafstörungen eingesetzt. Es ist das einzige Benzodiazepin, das als Monopräparat (Mederantil[®], Boehringer-Ingelheim, Vetmedica GmbH, Ingelheim, Deutschland) zur Anwendung beim Tier zugelassen ist und wird hier zur Appetitstimulation bei krankheitsbedingter Inappetenz von Rindern verwendet. Somit ist Brotizolam auch das einzige Benzodiazepin das zur Anwendung beim lebensmittelliefernden Tier zugelassen ist (LÖSCHER, 2006a). Zur Behandlung der krankheitsbedingten Inappetenz beim Rind beträgt die empfohlene Dosierung von Brotizolam (Mederantil[®]) 0,2 mg/100 kg KG, die Applikation erfolgt intravenös. Mit einer sedativen Wirkung, Stolpern, Schwanken und selten einer Steigerung der Respirationsrate sowie Hypersalivation sei ab einem fünffachen dieser empfohlenen Dosis zu rechnen (VETIDATA, 2008).

DANNEBERG et al. (1986) untersuchten die Wirkung oral verabreichten Brotizolams an verschiedenen Tierarten und stellten fest, daß selbst extrem hohe Dosen keinen komatösen Zustand der Tiere auslösen konnten. Schlafende Tiere waren in den Untersuchungen stets weckbar und zur Lokomotion fähig. Die große therapeutische Breite von Brotizolam bestätigen HEWETT et al. (1986), die in Sicherheitsstudien „Befunde toxikologischer Relevanz, die meist reversibel“ waren erst bei Dosierungen von 7-10 mg Brotizolam/kg KG beobachten konnten. Dies entspräche einer etwa 1000-fach höheren Dosierung als der, bei der beim Rind erstmalig Anzeichen einer Sedation zu beobachten sind. KUSHIKU et al. (1986) beschrieben darüber hinaus die nur sehr geringe periphere Wirkung von selbst hoch dosiertem Brotizolam und bezeichneten es als „ein Arzneimittel von hoher Selektivität“ bezüglich seiner pharmakologischen Wirkung auf das zentrale Nervensystem.

3. Versuchstiere, Material und Methoden

Der Vorversuch wurde im Landwirtschaftlichen Lehr- und Versuchsgut der Technischen Universität München-Weihenstephan sowie in der Klinik für Schweine der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Der Hauptversuch wurde im Landwirtschaftlichen Lehr- und Versuchsgut der Technischen Universität München-Weihenstephan durchgeführt.

Die Weiterverarbeitung und Auswertung der Blutproben erfolgte in der Klinik für Schweine der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Der praktische Teil der Untersuchung sowie die Verarbeitung der Blutproben erstreckte sich über den Zeitraum von Juni 2007 bis August 2008.

3.1 Ziel der Untersuchung

Im Vorversuch sollte die für eine Sedation beim Saugferkel benötigte Dosierung von Brotizolam (Mederantil[®], Fa. Boehringer Ingelheim, Vetmedica GmbH, Ingelheim, Deutschland) bestimmt werden.

Im Hauptversuch sollte der Einfluss einer Sedation der Ferkel auf den durch die Kastration verursachten Schmerz und Stress ermittelt werden.

3.2 Anzeige des Versuchsvorhabens

Das Versuchsvorhaben wurde gemäß § 8a des Tierschutzgesetzes bei der Regierung von Oberbayern angezeigt, zum 24.05.2007 genehmigt und wird dort unter dem Aktenzeichen 55.2-1-54-2531.2-2-50-07 geführt.

3.3 Betrieb und Versuchstiere

Die Klinik für Schweine der Ludwig-Maximilians-Universität besaß zum Zeitpunkt des Versuches sechs Muttersauen der Rassen Deutsche Landrasse, Duroc und Schwäbisch-Hällisches Landschwein. Die Haltung der Sauen erfolgt hier auf planbefestigtem Boden mit Stroheinstreu. Drei Tage vor der Abferkelung werden die Sauen in einen Sauenstand verbracht, der in der Box montiert wird. Etwa eine Woche nach der Abferkelung wird der Sauenstand geöffnet, so dass die Sau die Möglichkeit hat, sich frei in der Box zu bewegen. In der Box wird in der Regel eine Wärmelampe für die Ferkel angebracht und nach der Entfernung des Sauenstandes wird ein Teil der Box so abgetrennt, dass er nur den Ferkeln zugänglich ist.

In der Versuchsstation Thalhausen, einem Lehr- und Versuchsgut der Technischen Universität München-Weihenstephan, werden Ferkel der Rasse Mangalitz, der Rasse Piétrain, der Deutschen Landrasse und der Rasse Deutsches Edelschwein, sowie Ferkel aus Kreuzungen dieser Rassen gezüchtet. Insgesamt hält die Versuchsstation 120 Sauen.

Alle drei Wochen werden hier tragende Sauen zum Abferkeln in Stallabteile mit jeweils acht konventionellen Abferkelbuchten verbracht. Die Abferkelbuchten sind mit Spaltenboden aus Gussrost ausgelegt, der im trogseitigen Teil zu 60 % mit einer Gummimatte bedeckt ist.

Jede Abferkelbucht besitzt einen Kastenstand für die Sau und ein Ferkelnest. Das Ferkelnest besteht aus einer leicht erhöhten, mit Sägespänen und gehäckseltem Stroh eingestreuten Bodenplatte und einer aufklappbaren sowie herausnehmbaren Abdeckung, an der vorne und seitlich, zur besseren Wärmeisolierung Plastiklamellen angebracht sind. Zusätzlich besitzt jedes Ferkelnest eine Infrarot-Wärmelampe.

Den Ferkeln steht, mit einer eigenen Tränke, Wasser ad libitum zur Verfügung, die Säugezeit beträgt vier Wochen.

Als zootechnische Maßnahmen werden den Ferkeln in der Versuchsstation Thalhausen am ersten Lebenstag die Schwänze kupiert, die Eckzähne abgeschliffen und Ohrmarken mit fortlaufenden Nummern als individuelle Kennzeichnung eingezogen. An der Klinik für Schweine werden die Zähne der Ferkel nur abhängig von Rangordnungskämpfen abgeschliffen, die Schwänze bleiben belassen.

In den Vorversuch wurden sowohl Ferkel aus der Klinik für Schweine der Ludwig-Maximilians-Universität als auch aus der Versuchsstation Thalhausen der Technischen Universität München-Weihenstephan aufgenommen.

Für den Hauptversuch wurden ausschliesslich Tiere aus der Versuchsstation Thalhausen, Universität München-Weihenstephan verwendet.

3.4 Versuch

3.4.1 Vorversuch

In den Vorversuch wurden insgesamt 24 klinisch unauffällige männliche und weibliche Ferkel gesunder Sauen aufgenommen. Zum Zeitpunkt des Vorversuches waren die Tiere zwischen 4 und 8 Tage alt.

Es wurden 4 Gruppen gebildet, an denen verschiedene Dosierungen des Medikaments getestet wurden.

Tabelle 3: Gruppen des Vorversuchs

Gruppe	Dosierung von Brotizolam
V1 (n=6)	0,25 mg Brotizolam/kg KG
V2 (n=6)	0,025 mg Brotizolam/kg KG
V3 (n=6)	0,015 mg Brotizolam/kg KG
V4 (n=6)	0,01 mg Brotizolam/kg KG

Das Körpergewicht der Tiere wurde erfasst (Wiegeplateau BOSCHE PS 100 SST) und mit Permanentmarker (edding® 800 permanent marker) auf den Rücken oder Thorax der Tiere geschrieben. Danach wurde, der Gruppenzugehörigkeit des Tieres entsprechend, die benötigte Dosis des Medikaments berechnet und appliziert.

Die Applikation des Medikaments erfolgte intramuskulär im Niveau des höchsten Punktes des Ohrgrundes, etwa 1 cm hinter dessen kaudalen Rand, mit waagrecht, lateromedialer Kanülenführung und mit 1 ml Einmalspritzen und Einmalkanülen (0,4 x 20 mm). Die Tiere wurden dafür von einer Hilfsperson fixiert.

Anschließend wurden die Tiere einzeln in Kisten verbracht und beobachtet.

Jeweils dokumentiert wurde die Zeitspanne von Injektion bis Einnehmen der Bauch- Brust- beziehungsweise Seitenlage sowie die Zeitspanne von der

Medikamentenapplikation bis zu dem Zeitpunkt, an dem bei den Tieren keine Anzeichen einer Sedation mehr vorhanden waren.

Ab dem Einnehmen der Brust-Bauch- beziehungsweise Seitenlage wurde bei jedem Tier in Abständen von 5 Minuten, durch leichten Druck mit der flachen Hand auf den Rücken beziehungsweise Thorax geprüft, ob der Fluchtreflex unverändert vorhanden, verzögert oder nicht vorhanden war.

3.4.2 Versuchsgruppen des Hauptversuches

In den Hauptversuch wurden insgesamt 172 klinisch unauffällige männliche Ferkel gesunder Sauen aufgenommen. Die Tiere wurden 6 Versuchsgruppen zugeteilt.

Den Ferkeln der Gruppen 3 bis 6 wurde das entsprechende Medikament 15 Minuten vor Kastration beziehungsweise Handling verabreicht. Die Ferkel der Gruppen 1 und 2 erhielten, ebenfalls 15 Minuten vor der Kastration beziehungsweise des Handlings, Natriumchlorid (NaCl) in einer 0,9 % Lösung, als Placebo.

3.4.3 Applikation der Medikamente

Die Applikation der Medikamente beziehungsweise des Placebos erfolgte intramuskulär im Niveau des höchsten Punktes des Ohrgrundes, etwa 1 cm hinter dessen kaudalen Rand, mit waagrecht, lateromedialer Kanülenführung und mit 1 ml Einmalspritzen und Einmalkanülen (0,4 x 20 mm).

Die Tiere wurden dafür von einer Hilfsperson fixiert und die Injektion wurde immer von derselben Person durchgeführt.

Tabelle 4: Versuchsgruppen, verwendete Medikamente und ihre Dosierungen

Gruppe		Injektion	Präparat / Hersteller
I	Handling	0,5 ml 0,9% NaCl-Lösung	0,9% Natriumchloridlösung ad us. vet. [®] für Tiere B. Braun Melsungen AG, Deutschland
II	Kastration	0,5 ml 0,9% NaCl-Lösung	0,9% Natriumchloridlösung ad us. vet. [®] für Tiere B. Braun Melsungen AG, Deutschland
III	Kastration	0,4 mg Meloxicam /kg KGW	Metacam [®] Injektionslösung, 20 mg Meloxicam/ml, Fa. Boehringer Ingelheim, Vetmedica GmbH, Ingelheim, Deutschland
IV	Handling	0,01 mg Brotizolam /kg KGW	Mederantil [®] Injektionslösung, 2 mg Brotizolam/ml, Fa. Boehringer Ingelheim, Vetmedica GmbH, Ingelheim, Deutschland
V	Kastration	0,01 mg Brotizolam /kg KGW	Mederantil [®] Injektionslösung, 2 mg Brotizolam /ml, Fa. Boehringer Ingelheim, Vetmedica GmbH, Ingelheim, Deutschland
VI	Kastration	0,015 mg Brotizolam /kg KGW	Mederantil [®] Injektionslösung, 2 mg Brotizolam /ml, Fa. Boehringer Ingelheim, Vetmedica GmbH, Ingelheim, Deutschland

3.4.4 Kastration

Die Ferkel wurden immer von derselben, versuchsdurchführenden Person kastriert und die Handlingstiere wurden immer von derselben Person manipuliert.

Die Tiere wurden zur Kastration, auf dem Rücken liegend, in einem Fixationsgerät (Fa. Schippers, Nr. 020 97590, Kerken) fixiert. Die Handlingstiere wurden, ohne weitere Manipulationen, in gleicher Weise für etwa 30 Sekunden im Gerät fixiert.

Die Regio scrotalis der zu kastrierenden Versuchstiere wurde, je nach Verschmutzungsgrad, mechanisch gereinigt und dann mit Alkohol aus einer Sprühflasche desinfiziert. Danach wurden die Hoden einzeln zwischen Daumen und Zeigefinger der linken Hand fixiert und mit einem etwa einen Zentimeter langen Schnitt, parallel zur Raphe scroti, mit dem Skalpell (Skalpell mit auswechselbarer Einwegklinge) das Scrotum durchtrennt und der Processus vaginalis eröffnet. Durch sanften Druck wurde der Hoden nach aussen verlagert und Mesorchium und Samenstrang mittels Skalpell durchtrennt. Der zweite Hoden wurde entsprechend entfernt.

Zur lokalen Wundversorgung wurde, vor dem Zurücksetzen des Ferkels in die Abferkelbucht, der Wundbereich mit Jod-PVP-Spay® (Fa. Medistar Arzneimittelvertrieb GmbH, Holzwickede) besprüht.

Die Kastration beanspruchte nach dieser Methode zwischen 15 und 45 Sekunden je Tier.

3.4.5 Blutentnahme

Die Blutentnahme wurde immer von derselben Person durchgeführt und erfolgte stets aus der Vena cava cranialis.

Zu jedem Entnahmezeitpunkt wurden unter Verwendung des Blutentnahmesystems Primavette®V Serum 7,5 ml (Fa. KABE Labortechnik GmbH, Nümbrecht) mit sterilen Einmalkanülen Stericam® (Größe 2, 0,80 x 40 mm, Fa. B. Braun AG, Melsungen) maximal 4 ml Blut entnommen.

Hierfür wurden die Ferkel von einer Hilfsperson kopfüber auf dem Rücken liegend gelagert, die Vordergliedmaßen wurden nach kaudal gestreckt, die die Blutentnahme durchführende Person, fixierte den Kopf des Tieres.



Abbildung 8: Fixation und Blutentnahme aus der Vena cava cranialis

3.5 Versuchsablauf des Hauptversuchs

3.5.1 Auswahl der Versuchstiere und Gruppeneinteilung

Die Auswahl der Versuchstiere und ihre Gruppeneinteilung erfolgte stets am Tag der Geburt der Tiere. Die Ferkel und Sauen wurden klinisch untersucht und männliche Ferkel gesunder Sauen, mit einem Geburtsgewicht von mindestens 1,2 kg und ungestörtem Allgemeinbefinden in den Versuch einbezogen. Tiere bei denen Kryptorchismus festgestellt wurde dienten zum Teil als Handlingtiere. Tiere mit Hernia scrotalis, Hernia inguinalis, Symptomen einer Myoclonia congenita (Zitterferkel) oder congenitaler myofibrillärer Hypoplasie (Grätscher) wurden nicht in den Versuch aufgenommen.

Die Ohrmarken der Tiere wurden notiert und sie wurden (exclusive der erwähnten Kryptorchiden Tiere die den Handlingsgruppen zugeteilt wurden) danach randomisiert den Versuchsgruppen zugeteilt.

Tabelle 5: Tierzahlen zur Cortisolbestimmung

Gruppe	Injektion	Eingriff	Anzahl
I	NaCl	Handling	28
II	NaCl	Kastration	28
III	Meloxicam	Kastration	27
IV	Brotizolam I	Handling	29
V	Brotizolam I	Kastration	30
VI	Brotizolam II	Kastration	30

3.6 Weiterverarbeitung der Blutproben

Das Vollblut wurde sofort nach Entnahme in, mit Wasser und Kühlakkus gefüllte, Styroporboxen verbracht und bis zur Weiterverarbeitung dort belassen. Im Labor der Klinik für Schweine der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden die Blutproben noch am selben Tag über 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen abzentrifugiert. Das so gewonnene Serum wurde mittels Eppendorf-Pipetten aus den Primavetten[®] abgezogen und aliquotiert und anschliessend bei -20 °C eingefroren.

Der Cortisolgehalt der Serumproben wurde mit dem Gerät Elecsys[®] (Fa. Seidel medipool, Buchendorf bei München) und dem Cortisol Elecsys Reagenz[®] (Fa. Seidel medipool, Buchendorf bei München) bestimmt.

Das Gerät misst den Cortisolgehalt mittels des Verfahrens der Elektro-Chemilumineszenz. Bei jeder Inbetriebnahme wurde das Gerät kalibriert (CalSet Cortisol Elecsys[®], Fa. Seidel medipool, Buchendorf bei München) und die Ergebnisse regelmäßig durch die Messung von Kontrollseren (PreciControl Universal Elecsys[®], Fa. Seidel medipool, Buchendorf bei München) überprüft.

3.7 Statistik

Die statistische Auswertung und Darstellung der Daten erfolgte mit den Programmen SPSS 14.0 und Microsoft Excel für Windows XP an der Klinik für Schweine der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Von den Serumcortisolkonzentrationen wurden Mittelwerte, Standardabweichungen und die Ober- und Untergrenze eines 95 %igen Konfidenzintervalls berechnet. Für Mittelwertvergleiche von Variablen zwischen den Gruppen wurde eine einfaktorische Varianzanalyse (One-Way ANOVA) gefolgt von einem Post-hoc-Mehrfachvergleich (Tuckey-Test) angewendet. Für die Mittelwertvergleiche innerhalb der Gruppen wurde der gepaarte t-Test verwendet. Im Vergleich wurden die Ergebnisse dann als signifikant angesehen, wenn sich bei der statistischen Analyse eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner oder gleich 5 % ergab ($p\text{-Wert} \leq 0,05$).

4 Ergebnisse

4.1 Vorversuch

In Tabelle 6 sind die mittleren Zeitspannen vom Zeitpunkt der Applikation von Brotizolam bis zum Einnehmen der Brust-Bauch- bzw. Seitenlage, sowie vom Applikationszeitpunkt bis zum Zeitpunkt an dem keine Anzeichen einer Sedation mehr vorhanden waren, dargestellt. Die Tierzahl jeder Gruppe betrug 6 Tiere.

Tabelle 6: Auswertung Vorversuch

Gruppe (Dosierung mg Brotizolam/ kg KG)	t p. inj. bis zum Einnehmen der Brust-Bauch- bzw. Seitenlage			t p.inj. bis keine Anzeichen einer Sedation mehr vorhanden		
	\bar{x} (in min)	\bar{x} (in sek)	SD (in sek)	\bar{x} (in min)	\bar{x} (in sek)	SD (in sek)
V1 (0,25)	6,5	387,3	77,6	ca. 900		
V2 (0,025)	15,0	900,0	98,0	117,6	7059,0	365,4
V3 (0,015)	15,7	940,7	297,0	65,4	3922,6	628,6
V4 (0,01)	16,1	964,0	80,4	50,3	3018,7	353,4

Alle Tiere jeder Versuchsgruppe waren über den gesamten Zeitraum der Sedation weckbar. Die Tiere der Gruppe V1 waren nach dem Wecken nicht zur Lokomotion fähig sondern fielen sofort wieder in tiefen Schlaf. Der Fluchreflex war bei diesen Tieren (Gruppe V1) ab 15 min p. inj. verzögert. 25 Minuten nach Injektion war der Fluchreflex bei keinem Tier der Gruppe V1 mehr auslösbar.

Die Tiere der Gruppe V2 zeigten 20 Minuten post injectionem einen verzögerten Fluchreflex. 30 Minuten nach der Injektion war der Fluchreflex bei diesen Tieren nicht, 45 Minuten nach Injektion wieder verzögert auslösbar.

Tiere der Gruppe V3 zeigten 30 und 35 Minuten post injectionem einen verzögerten Fluchreflex.

Bei den Tieren der Gruppen V4 war der Fluchtreflex zu keinem Zeitpunkt verzögert, es war in dieser Gruppe lediglich ein vermehrtes Schlafbedürfnis der Tiere zu beobachten.

4.2 Cortisol

4.2.1 Absolute Cortisolkonzentration

Abbildung 10 liefert eine Übersicht der mittleren Serumcortisolkonzentrationen der Tiere aller Versuchsgruppen jeweils zu den unterschiedlichen Probenentnahmezeitpunkten, sowie die zugehörigen Konfidenzintervalle.

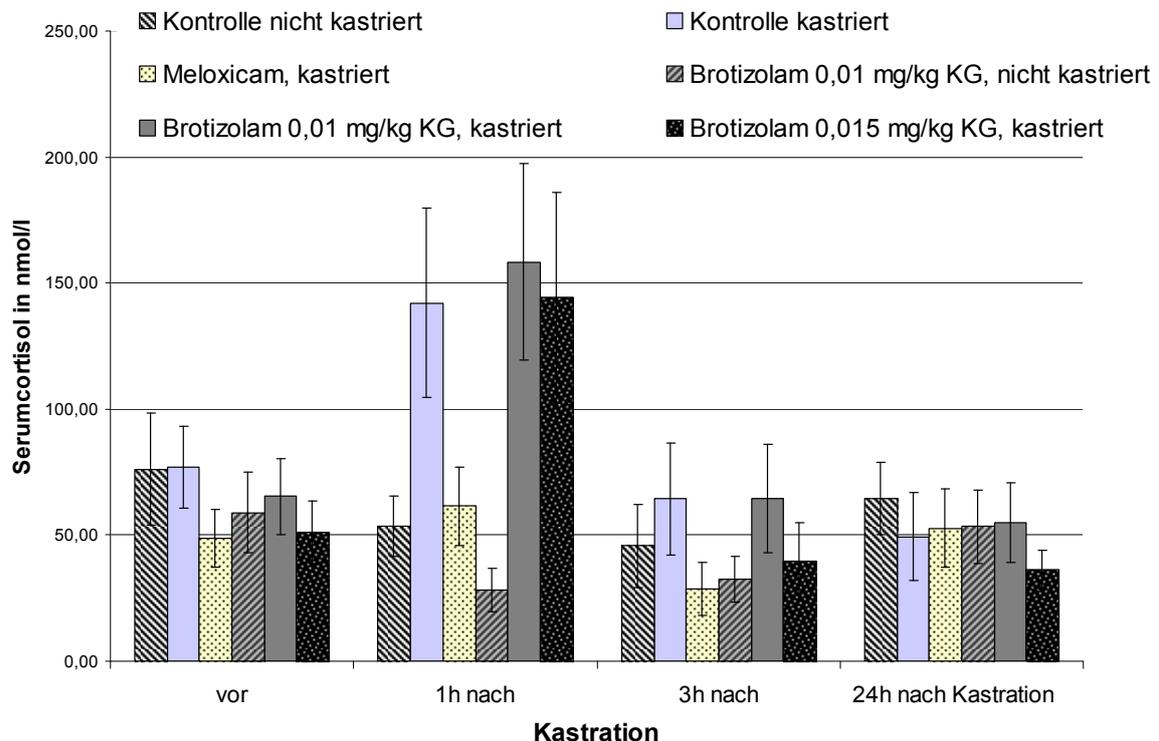


Abbildung 10: Darstellung der mittleren Serumcortisolkonzentrationen (nmol/l) und der Konfidenzintervalle (95%) der Ferkel der Versuchsgruppen jeweils vor und 1h, 3h und 24h nach Fixation / Kastration

Die mittleren Serumcortisolkonzentrationen und Standardabweichungen sowie die Minimal- bzw. Maximalkonzentrationen der Cortisolmessungen aller Versuchstiere für jeden Probenentnahmezeitpunkt sind in den Tabellen 7, 9, 11 und 13 dargestellt.

Tabellen 8, 10, 12 und 14 geben die p-Werte der Vergleiche der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Versuchsgruppen zu den jeweiligen Zeitpunkten der Probenentnahme wieder.

Tabelle 7: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) vor der Kastration / Fixation

t	Versuchsgruppe	n	\bar{x}	SD _x	Min.	Max.
0	I Kontrolle nicht kastriert	28	76,23	60,59	7,16	234,90
	II Kontrolle kastriert	28	76,87	44,26	18,20	212,30
	III Meloxicam, kastriert	27	48,72	30,85	5,58	121,80
	IV Brotizolam I, nicht kastriert	29	58,98	44,04	2,96	205,30
	V Brotizolam I, kastriert	30	65,26	41,92	9,47	153,80
	VI Brotizolam II, kastriert	30	51,32	34,56	4,38	122,00

Vor der Kastration bzw. Fixation variieren die mittleren Serumcortisolwerte der Ferkel zwischen 48,72 und 76,87 nmol/l, ohne sich zwischen den Versuchsgruppen signifikant zu unterscheiden ($p > 0,05$).

Tabelle 8: p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Versuchsgruppen vor der Kastration / Fixation

t	Gruppe	I	II	III	IV	V	VI
0	I						
	II	1,000					
	III	0,186	0,166				
	IV	0,671	0,635	0,951			
	V	0,931	0,914	0,710	0,994		
	VI	0,257	0,232	1,000	0,985	0,819	

Eine Stunde post castrationem, respective fixationem, wurden bei den Tieren der mit 0,01 mg Brotizolam/kg KG behandelten, kastrierten Gruppe (V) die höchste mittlere Cortisolkonzentration (158,39 nmol/l) erreicht, gefolgt wird diese Gruppe V von den Tieren der mit 0,015 mg Brotizolam/kg KG behandelten, kastrierten Gruppe (VI), die

zu diesem Messzeitpunkt eine mittlere Konzentration des Serumcortisols von 144,21 nmol/l aufweisen. Ferkel aus der Kontrollgruppe, die ohne Medikation kastriert wurden (Gruppe II) zeigen eine Stunde nach der Kastration eine mittlere Serumcortisolkonzentration von 142,13 nmol/l. Die unkastrierten Kontrolltiere (Gruppe I) bzw. die kastrierten Tiere der Meloxicam-Gruppe (III) haben eine Stunde nach der Kastration bzw. Fixation mittlere Serumcortisolkonzentrationen von 53,45 bzw. 61,43 nmol/l.

Die geringsten Serumcortisolkonzentrationen konnten, eine Stunde nach ihrer Fixation, bei der mit 0,01 mg Brotizolam/kg KG behandelten Gruppe IV gemessen werden (28,18 nmol/l).

Tabelle 9: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) 1h nach der Kastration / Fixation der Ferkel der Versuchsgruppen

t	Versuchsgruppe	n	\bar{x}	SD _x	Min.	Max.
1h	I Kontrolle nicht kastriert	28	53,45	32,16	10,52	122,60
	II Kontrolle kastriert	28	142,13	101,39	43,23	503,10
	III Meloxicam, kastriert	27	61,43	41,71	8,59	163,90
	IV Brotizolam I, nicht kastriert	29	28,18	23,33	7,75	115,00
	V Brotizolam I, kastriert	30	158,39	108,73	22,99	480,00
	VI Brotizolam II, kastriert	30	144,21	116,95	21,68	491,70

Die mittlere Serumcortisolkonzentration der Tiere der Handlingsgruppe (Gruppe I) lag eine Stunde nach ihrer Fixation im Kastrationsbock signifikant ($p < 0,05$) unter denen der Tiere der Gruppe II (unbehandelte, kastrierte Kontrollgruppe), Gruppe V (0,01 mg Brotizolam/kg KG, kastriert) und Gruppe VI (0,015 mg Brotizolam/kg KG, kastriert).

Die Tiere der unbehandelten kastrierten Kontrollgruppe (Gruppe II) zeigen eine Stunde post castrationem signifikant höhere ($p < 0,05$) mittlere Serumcortisolkonzentrationen als die Tiere der Gruppen III (0,4 mg Meloxicam/kg KG, Kastration) und IV (0,01 mg Brotizolam/kg KG, Fixation).

Die mittleren Serumcortisolkonzentrationen der Tiere der Gruppen III (0,4 mg Meloxicam/kg KG, Kastration) und IV (0,01 mg Brotizolam/kg KG, Fixation) waren eine Stunde nach Kastration bzw. Handling signifikant niedriger als die mittleren Serumcortisolkonzentrationen der Tiere der Gruppen V und VI (0,01 bzw. 0,015 mg Brotizolam/kg KG, Kastration) zu diesem Zeitpunkt.

Tabelle 10: p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Versuchsgruppen 1h nach der Kastration / Fixation

t	Gruppe	I	II	III	IV	V	VI
1h	I						
	II	0,001					
	III	0,999	0,004				
	IV	0,851	0,000	0,650			
	V	0,000	0,974	0,000	0,000		
	VI	0,001	1,000	0,003	0,000	0,985	

Die niedrigsten mittleren Serumcortisolkonzentrationen haben drei Stunden post castrationem bzw. fixationem, die Tiere der Meloxicam-Gruppe (III) mit 28,67 nmol/l bzw. die Tiere der mit 0,01 mg Brotizolam/kg KG behandelten, unkastrierten Gruppe IV (32,38 nmol/l) und die kastrierten Tiere der Gruppe VI (39,58 nmol/l)

Zu diesem Zeitpunkt konnte man die höchsten mittleren Serumcortisolkonzentrationen bei Tieren der mit 0,01 mg Brotizolam/kg KG behandelten, kastrierten Gruppe V (64,52 nmol/l), gefolgt von den Tieren der kastrierten (64,33 nmol/l) und der unkastrierten (54,66 nmol/l) Kontrollgruppen (Gruppe II und Gruppe I) messen.

Tabelle 11: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) 3h nach Kastration / Fixation der Ferkel der Versuchsgruppen

t	Versuchsgruppe	n	\bar{x}	SD _x	Min.	Max.
3h	I Kontrolle nicht kastriert	28	54,66	44,73	4,26	197,80
	II Kontrolle kastriert	28	64,33	59,50	10,96	224,70
	III Meloxicam, kastriert	27	28,67	27,71	1,75	122,80
	IV Brotizolam I, nicht kastriert	29	32,38	24,88	6,04	102,07
	V Brotizolam I, kastriert	30	64,52	60,47	7,90	274,10
	VI Brotizolam II, kastriert	30	39,58	42,70	2,34	179,40

Die mittleren Serumcortisolkonzentrationen der Tiere der Gruppen I, II und V zeigen 3 Stunden nach Kastration bzw. Fixation zueinander keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

Drei Stunden nach der Kastration bzw. Fixation der Tiere waren signifikante Unterschiede der mittleren Serumcortisolkonzentrationen zwischen den Tieren der

Gruppen II und III sowie zwischen den Tieren der Gruppen III und V messbar ($p < 0,05$).

Tabelle 12: p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Versuchsgruppen 3h nach der Kastration / Fixation

t	Gruppe	I	II	III	IV	V	VI
3h	I						
	II	0,650					
	III	0,734	0,048				
	IV	0,878	0,093	1,000			
	V	0,623	1,000	0,040	0,080		
	VI	0,996	0,312	0,946	0,990	0,284	

So war die mittlere Serumcortisolkonzentration der kastrierten Tiere der Meloxicam-Gruppe (III) mit 28,67 nmol/l signifikant niedriger als die der kastrierten Kontrollgruppe (II), bei der eine mittlere Konzentration des Serumcortisols von 64,33 nmol/l zu messen war. Tiere der kastrierten, mit 0,01 mg Brotizolam/kg KG behandelten Gruppe V wiesen mit 64,52 nmol/l ebenfalls eine signifikant höhere mittlere Serumcortisolkonzentration auf als die Tiere der Meloxicam-Gruppe (Gruppe III).

24 Stunden nach der Kastration bzw. Fixation bewegten sich die mittleren Serumcortisolkonzentrationen der sechs Versuchsgruppen zwischen 36,37 und 75,31 nmol/l.

Tabelle 13: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) 24h nach Kastration / Fixation der Ferkel der Versuchsgruppen

t	Versuchsgruppe	n	\bar{x}	SD _x	Min.	Max.
24h	I Kontrolle nicht kastriert	28	75,31	38,82	4,98	160,80
	II Kontrolle kastriert	28	49,46	47,00	10,84	208,60
	III Meloxicam, kastriert	27	52,75	41,21	5,13	139,20
	IV Brotizolam I, nicht kastriert	29	53,47	40,22	1,36	159,50
	V Brotizolam I, kastriert	30	55,01	44,03	5,16	177,30
	VI Brotizolam II, kastriert	30	36,37	21,51	4,62	104,50

Zu diesem Zeitpunkt waren keine signifikanten Differenzen zwischen den mittleren Serumcortisolkonzentrationen der Tiere der sechs Versuchsgruppen mehr festzustellen.

Tabelle 14: p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Versuchsgruppen 24h nach Kastration / Fixation

t	Gruppe	I	II	III	IV	V	VI
24h	I						
	II	0,707					
	III	0,876	1,000				
	IV	0,895	0,999	1,000			
	V	0,940	0,995	1,000	1,000		
	VI	0,077	0,806	0,624	0,559	0,452	

Abbildung 11 liefert eine Übersicht des Verlaufs der mittleren Serumcortisolkonzentrationen der Tiere der verschiedenen Versuchsgruppen einschliesslich der zugehörigen Konfidenzintervalle.

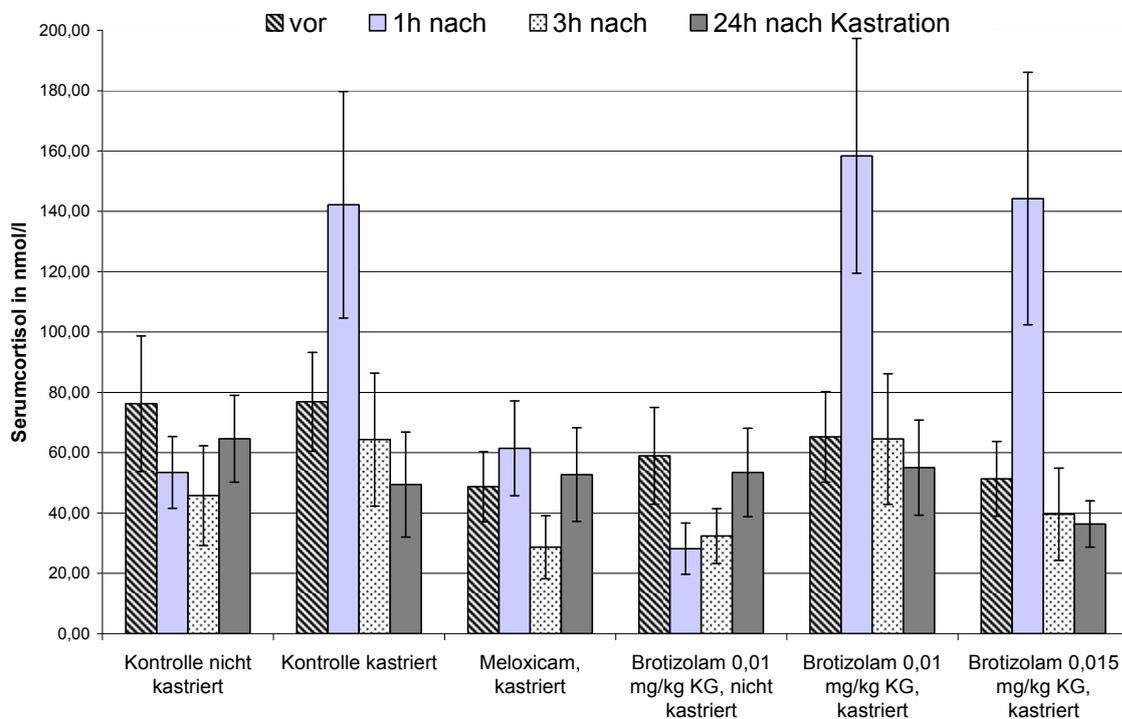


Abbildung 11: Darstellung des Verlaufs der mittleren Serumcortisolkonzentrationen (nmol/l) und der Konfidenzintervalle (95%) der Ferkel der Versuchsgruppen

5. Diskussion

Die Kastration männlicher Saugferkel wird in den ersten Lebensstagen der Tiere im Rahmen der Durchführung zootechnischer Maßnahmen innerhalb der Erzeugerbetriebe von den Landwirten durchgeführt. Sie stellt einen nachweislich schmerzhaften Eingriff dar (HENKE und ERHARDT, 2004).

Da Neonaten schmerzkompetent sind, sogar empfindlicher auf Schmerzen reagieren als Adulte dies tun (HENKE und ERHARDT, 2004; BENRATH und SANDKÜHLER, 2000) wird die, in der EU und der Schweiz derzeit noch gängige Praxis der betäubungslosen Kastration männlicher Saugferkel seit einiger Zeit intensiv und kontrovers diskutiert. An dieser Diskussion sind sowohl die Ferkelerzeuger als auch Forschungsgruppen aus dem Bereich der Schweinemedizin, Tierschutz- und Konsumentenorganisationen sowie Verbände der lebensmittelliefernden Industrie und Vermarktungsketten beteiligt. Eine befriedigende Lösung müsste durch Wirksamkeit der Methode, Praktikabilität und ökonomischer Vertretbarkeit überzeugen.

Die betäubungslose Kastration männlicher Saugferkel ist seit April 2006 dem Zeitpunkt der Umsetzung der EU-Richtlinie 2001/93/EG und der darauf gefolgten Änderung des Tierschutzgesetzes in Deutschland, nur noch bei unter acht Tage alten Ferkeln mit normaler anatomischer Beschaffenheit erlaubt (§5 TierSchG (Abs. 3, 1a)) und eine weitere Gesetzesänderung, im Sinne einer Verschärfung dieser Regelung, ist absehbar (EUROPEAN COMMISSION, 2007).

So verlangt die Schweiz ab Januar 2009 eine Schmerzausschaltung bei der Ferkelkastration (AHO, 2005) und tendiert derzeit zur Lösung der Causa durch Anwendung einer Isoflurananästhesie mit präoperativer Applikation nicht steroidaler Antiphlogistika oder der Anwendung der Immunokastration (PROJEKT PROSCHWEIN, 2007; 2007a; 2007b).

In Norwegen werden Saugferkel bereits seit August 2002 ausschliesslich unter Verwendung einer Lokalanästhesie von einem Tierarzt kastriert. Ein vollständiges Verbot der Ferkelkastration sollte hier ab 2009 folgen, obwohl ein 2004 in Norwegen

gegründetes Projekt seit geraumer Zeit daraus resultierende, immense wirtschaftliche Einbußen für die norwegische Schweinefleischproduktion vorhersagte (FREDRIKSEN, 2007). Die Frist für das vollständige Verbot der Ferkelkastration in Norwegen wurde nun bis 2011 verlängert.

Dänemark und die Niederlande streben lediglich ein Verbot der betäubungslosen Kastration an, doch es wurde auch schon ein absolutes Kastrationsverbot für Saugferkel in Europa in Erwägung gezogen (AHO, 2007).

Das Projekt PIGCAS (attitudes, practices and state of the art regarding piglet castration in Europe) soll nun bis Ende 2008 Empfehlungen für die EU-Kommission, hinsichtlich annehmbarer und umsetzbarer Alternativen zur derzeit gängigen Praxis, erarbeiten (BONNEAU, 2007).

Ziel dieser Untersuchung war es, zu prüfen, ob eine Sedation mit Brotizolam positiven Einfluß auf den durch die Kastration bedingten Schmerz und Stress nimmt.

5.1 Beurteilung von Schmerzen

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Verlauf der Serumcortisolkonzentrationen verwendet, um eine Aussage über die durch die Kastration verursachten Schmerzen zu treffen. Hierfür war es notwendig, auch die Serumcortisolkonzentrationen unkastrierter, also „schmerzfreier“ Tiere zu untersuchen, die unter gleichen Bedingungen gehalten wurden, gleichen Alters waren und derselben Genetik entsprachen.

Mit den, stets von derselben Person entnommenen, Blutproben wurde jeweils in derselben Art und Weise verfahren um auch in diesem Punkt einheitliche Voraussetzungen zu gewährleisten und Fehlerquellen, die Einfluss auf den untersuchten Parameter nehmen könnten, zu vermeiden.

Damit wurde den von MELLOR und STAFFORD (2004) geforderten Prinzipien (Bezug auf „Normalverhalten“ bzw. „Normwert des Parameters“, keine Beeinflussung

des Parameters durch den Versuchsaufbau und –ablauf, usw.) für die Interpretation von Schmerzen beim Tier Rechnung getragen.

MELLOR und STAFFORD (2004) sind der Meinung, dass sowohl das Erfassen physiologischer Parameter, als auch die Analyse des Verhaltens nicht dazu befähigen, die subjektive Schmerzwahrnehmung des Tieres zu erfassen, also eine Quantifizierung des Schmerzes vorzunehmen. Dem widersprechen Aussagen von PAUL-MURPHY et al. (2004) wonach die Methode der Untersuchung und des Vergleichs messbarer Parameter sehr wohl eine Quantifizierung von Schmerzen ermöglicht. PAUL-MURPHY et al. (2004) geben jedoch auch zu bedenken, daß zur Erfassung sowie zur Beurteilung von Schmerz ein „Goldstandard“, im Sinne einer sensitiven und wiederholbaren Methode noch nicht vorliegt.

5.2 Cortisol

5.2.1 Cortisol als Parameter

Cortisol als Parameter für Schmerz wurde im Rahmen von Studien über die Kastration von Saugferkeln schon mehrfach verwendet.

Die zirkadiäre Rhythmik der Ausschüttung des Cortisols muss in derartigen Studien, laut BAMBERG (1998) sowie MARTIN und CRUMP (2003), nicht berücksichtigt werden, da bei Neonaten noch kein fester Tag-Nacht-Rhythmus ausgebildet ist. GALLAGHER et al. (2002) belegten in Untersuchungen über den Cortisolgehalt des Speichels, daß mit einer Manifestation der zirkadiären Ausschüttung von Cortisol beim männlichen Tier erst ab dem zehnten Lebenstag zu rechnen ist.

Darüber hinaus stellten NEUBERT et al. (1996) in Untersuchungen an Mastschweinen fest, daß die Serumcortisolkonzentrationen von Schweinen nicht durch Maßnahmen wie Fangen, Halten und Fixieren der Tiere beeinflusst werden.

PRUNIER et al. (2005) analysierten im Rahmen von Versuchen bezüglich des Kastrationsschmerzes männlicher Saugferkel den Cortisolgehalt von Blutproben von

Ferkeln, die mittels Venenkatheter, vor (-15, -2 Minuten) und nach (+2, +15, +30, +60, +90, +120, +180 Minuten) der Kastration bzw. des Handlings der Kontrolltiere entnommen wurden. In diesen Untersuchungen waren die maximalen Serumcortisolkonzentrationen der kastrierten Ferkel 30 Minuten post castrationem bzw. fixationem erreicht und die Konzentrationen blieben bis 90 Minuten post castrationem signifikant über den Serumcortisolkonzentrationen der unkastrierten Kontrolltiere. Erst drei Stunden nach der Kastration sanken die Cortisolkonzentrationen auf das Ausgangsniveau zurück.

PRUNIER et al. (2005) führten die Unterschiede im Verlauf der Cortisolkonzentrationen im Serum der kastrierten zu denen der unkastrierten Studientiere auf den, durch die Kastration bedingten, Schmerz und die Gewebeschädigung zurück.

VIÑUELA-FERNANDEZ et al. (2007) halten ebenfalls die Beurteilung von Serumkonzentrationsverläufen von Stresshormonen für geeignet eine Aussage über Schmerzen beim Saugferkel zu treffen.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen CAROLL et al. (2006), ZÖLS (2006), SCHULZ (2007) und ZANKL (2007). LANGHOFF (2008) untersuchte, zur Bestätigung des Serumcortisols als Schmerzparameter, zusätzlich das postoperative Verhalten kastrierter Saugferkel.

5.2.2 Veränderungen der Serumcortisolkonzentrationen nach Kastration

Der Verlauf und die Werte der Serumcortisolkonzentrationen der unkastrierten Kontrolltiere unterscheiden sich, in allen diesbezüglichen Studien, deutlich von denen der Tiere der Kastrationsgruppen, die jeweils einen signifikanten Anstieg des Serumcortisols post castrationem aufweisen. Diesen signifikanten Anstieg der Serumcortisolkonzentrationen der kastrierten Tiere führen PRUNIER et al. (2005) auf die, durch den Kastrationsschmerz und die Gewebeschädigung verursachte, Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Systems zurück. Die Konzentrationen des Serumcortisols erreichten in den Untersuchungen von CAROLL et al. (2006), ZÖLS (2006), SCHULZ (2007), ZANKL (2007) und LANGHOFF (2008) ihre Maxima

30-60 Minuten post castrationem, sanken deutlich ab nach 3-4 Stunden und waren auf basalem Niveau nach 24 Stunden.

Diesen Ergebnissen Rechnung tragend wurden in der vorliegenden Untersuchung, die Blutentnahmen für die Bestimmung der Serumcortisolkonzentrationen vor sowie eine, drei und 24 Stunden nach der Kastration beziehungsweise des Handlings durchgeführt.

Es wurde, aufgrund des zeitversetzten Anstiegs des Cortisols im Serum, nicht zwischen intra- und postoperativem Schmerz unterschieden. Eine derartige Abgrenzung ist mittels Cortisol als Parameter nicht möglich.

In vorliegender Untersuchung zeigten die ohne Medikation kastrierten Tiere (Gruppe II) eine Stunde nach der Kastration signifikant höhere Serumcortisolkonzentrationen als die unkastrierten Tiere der Handlingsgruppe (Gruppe I). Die Tiere der Gruppe II (Kastration) wiesen 1 Stunde nach der Kastration eine mittlere Serumcortisolkonzentration von 142,13 nmol/l auf. Diese Konzentration ist zum einen signifikant höher als die mittlere basale Cortisolkonzentration dieser Gruppe zum Zeitpunkt 0 (76,87 nmol/l), zum anderen ist sie signifikant höher als die mittlere Cortisolkonzentration der scheinkastrierten Tiere der Gruppe I, die eine Stunde nach dem Handling 53,45 nmol/l betrug. Darüber hinaus zeigten die Handlingstiere der Gruppe I zu keinem Probenentnahmezeitpunkt signifikante Veränderungen ihrer Serumcortisolkonzentrationen.

So bestätigen auch die eigenen Untersuchungen erneut, dass die durch die Kastration verursachten Schmerzen deutlichen Einfluß auf das HHS nehmen. Die mittlere Serumcortisolkonzentration der unkastrierten Tiere (Gruppe I) zeigt eine Stunde nach Handling keine signifikante Veränderung zu ihrem basalen Wert, womit sich die neuroendokrine Reaktion in direkten Zusammenhang mit der Kastration bringen lässt, da der Versuchsablauf der Gruppen sich lediglich durch die Kastration der Tiere der Gruppe II unterschied.

SCHÖNREITER et al. (1999) und ZÖLS (2007) berichten von signifikant erhöhten Serumcortisolkonzentrationen bis zu 4 Stunden post castrationem. In dieser Untersuchung waren jedoch bereits drei Stunden nach der Kastration die mittlere Cortisolkonzentration der Gruppe II auf 64,33 nmol/l gefallen und war somit zum basalen Wert dieser Gruppe nicht mehr signifikant erhöht. Dies entspricht den

Ergebnissen der Untersuchungen von PRUNIER et al. (2005) in denen ebenfalls 3 Stunden nach der Kastration die Ausgangswerte des Serumcortisols erreicht wurden.

5.3 Reduktion kastrationsbedingter Schmerzen

Nach dem Paragraphen 5 Abs. 3, 1a des Tierschutzgesetzes ist es erlaubt, die Kastration von Ferkeln bis zu einem Alter von unter 8 Tagen ohne Betäubung durchzuführen. Erfolgt der Eingriff jedoch ohne Betäubung, so fordert § 5 Abs. 1 Satz 4 das Ausschöpfen aller Möglichkeiten zur Verminderung von Schmerzen und Leiden der Tiere.

Es existieren zahlreiche Untersuchungen die belegen, daß die Kastration sowohl intra- als auch postoperative Schmerzen bei den Saugferkeln verursacht. Besagte Untersuchungen beziehen sich sowohl auf die Beobachtung des Verhaltens der Tiere, als auch auf Veränderungen ihrer physiologischer Parameter (MCGLONE et al., 1993; HAY et al., 2003; PUPPE et al., 2005; CAROLL et al., 2006; ZÖLS, 2006; SCHULZ, 2007; ZANKL, 2007; LANGHOFF, 2008).

Daß durch die Kastration der Saugferkel diese Schmerzen erleiden ist erwiesen und macht eine Gesetzesänderung hinsichtlich der Handhabung der gängigen Kastrationspraxis unabdingbar. Sowohl aus ethischer als auch aus tierschutzrechtlicher Sicht ist eine vorgeschriebene, begleitende analgetische Versorgung der Tiere bei der Kastration längst überfällig.

Obwohl bisher noch keine, in allen Punkten zufriedenstellende, Alternative gefunden wurde, stehen laut zahlreicher Untersuchungen schon verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung den intra- und postoperativen Schmerz bei der Saugferkelkastration zu reduzieren.

So untersuchten REYES et al. (2002), ZÖLS (2006), KLUIVERS-POODT und SPOOLDER (2008) sowie LANGHOFF (2008) beispielsweise die präoperative Applikation nicht steroidaler Antiphlogistika und kamen übereinstimmend zum Ergebnis, daß diese den durch die Kastration bedingten Schmerz signifikant reduzieren.

Von hoher Wichtigkeit ist es, neben der Findung einer tierschutzkonformen Lösung, die Umsetzbarkeit der Methoden zu beachten. In die Evaluierung der Umsetzbarkeit müssen sowohl wirtschaftliche als auch arbeitstechnische Aspekte einfließen. Die Folgen für die deutsche Schweineproduktion wären nicht absehbar, sollte ein Gesetz erlassen werden, welches eine unwirtschaftliche oder nicht praktikable Methode für die Ferkelkastration vorschreibt.

5.3.1 Meloxicam

Die Tiere die in vorliegender Untersuchung nach Applikation von Meloxicam kastriert wurden (Gruppe III, mittlere basale Serumcortisolkonzentration 48,72 nmol/l) wiesen eine Stunde post castrationem signifikant niedrigere Serumcortisolkonzentrationen auf als die Tiere bei denen der Eingriff ohne Prämedikation durchgeführt wurde (Gruppe II). Gegenüber der basalen Serumcortisolkonzentrationen zeigen die Tiere der Gruppe III eine Stunde nach der Kastration keine signifikanten Unterschiede.

Die mittleren Serumcortisolkonzentrationen der nach Meloxicam-Gabe kastrierten Tiere (Gruppe III) unterschieden sich eine Stunde nach der Kastration nicht signifikant von denen der Tiere der Handlingsgruppe (Gruppe I).

Drei und 24 Stunden nach der Kastration waren keine signifikanten Erhöhungen der Cortisolkonzentrationen im Serum der Gruppe III gegenüber ihrer basalen Konzentrationen messbar. Ebenfalls konnte zu keinem Probenentnahmezeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Serumcortisolkonzentrationen der Gruppe I (Handling) und III (Meloxicam, Kastration) festgestellt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen den Schluss zu, daß Meloxicam die, durch die Kastration verursachten Schmerzen reduzieren kann.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen KLUIVERS-POODT und SPOOLDER (2008), die ebenfalls den Einsatz von Meloxicam im Rahmen der Ferkelkastration testeten. In ihren Untersuchungen an 3-5 Tage alten Saugferkeln zogen KLUIVERS-POODT und SPOOLDER ebenfalls das Serumcortisol als Parameter für Schmerzen heran und ergänzten ihn durch die zusätzliche Evaluierung der Vokalisation der Ferkel. In der Vokalisation konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen

den Tieren der Versuchsgruppen festgestellt werden. Die Serumcortisolkonzentrationen unterschieden sich zwischen den Gruppen, den eigenen Ergebnissen entsprechend, signifikant. Ein noch besseres Ergebnis, im Sinne einer noch größeren Differenz der Serumcortisolkonzentrationen der behandelten, kastrierten Tiere gegenüber denen der unbehandelt kastrierten Kontrollgruppe, konnten KLUIVERS-POODT und SPOOLDER (2008) bei der ergänzenden Anwendung von Lokalanästhetika feststellen.

Auch REYES et al. (2002), ZÖLS (2006) und LANGHOFF (2008) bestätigen in ihren Untersuchungen den positiven Effekt einer präoperativen Applikation von Meloxicam hinsichtlich einer signifikanten Reduktion des Schmerzes beim Saugferkel nach der Kastration. LANGHOFF (2008) bestätigte darüber hinaus vergleichbar positive Effekte nach der präoperativer Verabreichung von Flunixin oder Metamizol.

5.3.2 Brotizolam

In vorliegender Untersuchung wurden für die Sedation mit Brotizolam die Dosierungen 0,01 und 0,015 mg/kg KG gewählt. Die Anwendung höherer Dosierungen hatte einen längeren Nachschlaf der Tiere sowie des Aussetzen des Fluchtreflexes für einen nicht unbeachtlichen Zeitraum zur Folge. Damit einhergehend müsste man mit erhöhten Verlusten durch Erdrücken der Ferkel durch die Sau rechnen oder wäre es notwendig die Ferkel nach Kastration für einige Zeit separiert von der Sau aufzustellen, was eine, für die kommerzielle Schweineproduktion, nicht umsetzbare Maßnahme darstellt.

Das, ebenfalls bei der Anwendung höherer Dosierungen von Brotizolam zu erwartende Auslassen einer oder mehrere Milchmahlzeiten durch die Sedation stellt nach LAHRMANN et al. (2006), die die Kastration von Saugferkeln unter Ketamin-Azaperon-Narkose evaluierten, einen zu vernachlässigenden Faktor dar.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Sedierung der Ferkel keinen positiven Einfluss auf die, durch die Kastration bedingten Schmerzen der Tiere nimmt. Die mittleren Serumcortisolkonzentrationen der mit Brotizolam sedierten und kastrierten Tiere (Gruppen V und VI) sind eine Stunde post castrationem signifikant höher

(Gruppe V 158,39 und Gruppe VI 144,21 nmol/l) als die der Tiere die unter Meloxicammedizierung kastriert wurden (Gruppe III, 61,43 nmol/l). Die mittleren Serumcortisolkonzentrationen der Tiere der Gruppen V und VI, sind zu diesem Zeitpunkt ebenfalls höher als die der Tiere die ohne Medikation kastriert wurden (Gruppe II, 142,13 nmol/l), wenn auch dieser Unterschied nicht signifikant ist. Zueinander sind die Serumcortisolkonzentrationen der Tiere der Gruppe V und VI eine Stunde nach der Kastration nicht signifikant verschieden. Drei Stunden nach der Kastration liegen die mittleren Serumcortisolkonzentrationen der Tiere der Gruppe V (0,01 mg Brotizolam/kg KG, Kastration, 64,52 nmol/l) und Gruppe II (Kontrolle Kastration, 64,33 nmol/l) signifikant über denen der Tiere der Meloxicam Gruppe (Gruppe III, 28,67nmol/l), wenn sie auch nicht signifikant über ihren basalen Werten liegen. Die Konzentrationen des Serumcortisols der Tiere der Gruppe III und VI (Meloxicam + Kastration, bzw. 0,015 mg Brotizolam/kg KG + Kastration) hingegen unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander. So ist es möglich, dass die Applikation der höheren Dosierung von Brotizolam positiven Einfluss auf den Stress nimmt, der durch die Maßnahmen rund um die Kastration bedingt wird, wenn auch sie die dabei verursachten Schmerzen nicht zu reduzieren vermag.

6. Schlussfolgerung

Eberfleisch wird, aufgrund seiner Abweichungen in Geruch und Geschmack, vom Verbraucher nicht akzeptiert, was es notwendig macht männliche, zum Verzehr durch den Menschen bestimmte Schweine zu kastrieren. Dieser Eingriff wird in der ersten Lebenswoche der Tiere durchgeführt. Zum einen erlaubt die derzeitige Gesetzeslage selbiges ohne Narkose oder Anwendung schmerzstillender Medikamente, zum anderen ist die Handhabung des Eingriffs im Rahmen zootecnischer Maßnahmen innerhalb der Erzeugerbetriebe einfach und die Wundheilung verläuft bei Ferkeln diesen Alters in der Regel komplikationslos.

Bevorstehende Änderungen des Gesetzes lassen ein Verbot der Kastration der Saugferkel ohne Schmerzausschaltung erwarten und es ist deshalb von höchster Wichtigkeit, eine angemessene Alternative zur derzeit gängigen Praxis zu finden. Diese Alternative muss dem Wohlbefinden des Tieres Rechnung tragen, sollte wirtschaftlich vertretbar und für den Ferkelerzeuger praktikabel sein.

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Auswirkung einer Sedation auf die durch die Saugferkelkastration verursachten Schmerzen und den Stress. Als objektiver Parameter zur Beurteilung der neuroendokrinen Stressreaktion diente das Serumcortisol.

Die Gegenüberstellung der Veränderungen des Serumcortisolspiegels der Tiere der verschiedenen Versuchsgruppen mit denen der Tiere der Kontrollgruppen (Kontrolle Handling, Gruppe I; Kontrolle Kastration, Gruppe II) sollte eine Aussage über die Intensität dieser Reaktion ermöglichen.

In der vorliegenden Studie erwies sich, wie in vergleichbaren Studien anderer Autoren ebenfalls, der Serumcortisolspiegel als geeigneter Parameter für eine objektive Beurteilung des Schmerzes bei der Kastration männlicher Saugferkel.

Die Ermittlung der basalen Serumcortisolkonzentrationen der Tiere vor jeglicher Manipulation und die Ermittlung der Serumcortisolkonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Kastration beziehungsweise des Handlings machte es möglich,

durch die Betrachtung des Verlaufs dieser Werte, Rückschlüsse auf die erfolgte neuroendokrine Stressreaktion zu ziehen.

Die Ergebnisse bezüglich der Untersuchung des Einsatzes von Brotizolam im Rahmen der Saugferkelkastration bestätigen die Forderung von HENKE und ERHARD (2004) nach einer Anästhesiepremedikation mit NSAID zur Schmerzreduzierung. Eine alleinige Sedation trägt, ebenso wie eine alleinige Narkose nicht zur Reduktion von Schmerzen bei, wohingegen die präoperative Applikation des NSAID Meloxicam zu einer signifikanten Reduktion des durch die Kastration verursachten Schmerzes führt.

7. Zusammenfassung

Untersuchung über den Einsatz von Brotizolam zur Reduktion kastrationsbedingter Schmerzen beim männlichen Saugferkel

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu prüfen ob eine Sedation mit Brotizolam (Mederantil[®], Boehringer-Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim, Deutschland) es vermag den kastrationsbedingten Schmerz beziehungsweise Stress männlicher Saugferkel positiv zu beeinflussen.

Insgesamt 172 klinisch unauffällige Ferkel gesunder Sauen wurden am Tag ihrer Geburt randomisiert den Versuchsgruppen I bis VI zugeteilt. Der Versuch wurde am vierten Lebenstag der Tiere durchgeführt. Die Tiere der Gruppen II (n=28), III (n=27), V (n=30) und VI (n=30) wurden kastriert, Tiere der Gruppen I (n=28) und IV (n=29) wurden lediglich wie zur Kastration fixiert.

Jeweils 15 Minuten vor der Kastration beziehungsweise des Handlings wurden die Tiere mediziert oder bekamen ein Placebo intramuskulär verabreicht.

Gruppen I und II stellten die Placebogruppen dar, die Tiere der Gruppe III erhielten 0,4 mg Meloxicam (Metacam[®], Boehringer-Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim, Deutschland)/kg KG, der Gruppen IV und V jeweils 0,01 mg Brotizolam (Mederantil[®])/kg KG und die Tiere der Gruppe VI wiederum 0,015 mg Brotizolam (Mederantil[®])/kg KG.

Eine Blutprobe zur Bestimmung der Serumcortisolkonzentration wurde von jedem Tier jeweils kurz vor Verabreichung des Medikaments beziehungsweise Placebos, sowie eine, drei und 24 Stunden nach der Kastration aus der Vena cava cranialis entnommen.

Die Beurteilung der, durch die Kastration verursachten, Schmerzen stützte sich auf den Vergleich des Verlaufs der Serumcortisolkonzentrationen der Gruppen mit denen der Kontrollgruppen (Gruppe I: Kontrolle Handling; Gruppe II: Kontrolle Kastration).

Anhand des Verlaufes der Serumcortisolkonzentrationen der Tiere der Kontrollgruppe I, war zu erkennen, dass weder die Fixation noch die Blutentnahme signifikanten Einfluß auf die Höhe des Serumcortisolspiegels nahmen. Die sedative

Wirkung des Brotizolam war anhand des Verlaufes der Serumcortisolkonzentrationen der Tiere der medizinierten Handlingsgruppe IV nachzuvollziehen, welche eine Stunde nach Fixation signifikant unter den basalen Werten lagen. Im Gegensatz dazu stiegen, eine Stunde nach Kastration in den Gruppen II, V und VI (Gruppe Kastration und Gruppen Brotizolam I, II /Kastration) die mittleren Cortisolkonzentrationen durch die schmerzbedingten neuroendokrinen Stressreaktionen der Tiere, signifikant an. Bei den mit Meloxicam vorbehandelten Tieren der Gruppe III konnte eine Stunde nach Kastration kein signifikanter Anstieg des Serumcortisolspiegels gemessen werden.

Drei und 24 Stunden waren die Serumcortisolkonzentrationen der Versuchstiere aller Gruppen nicht signifikant zu ihrem basalen Wert erhöht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen den Schluss zu, dass die Verabreichung von Brotizolam zu einer Sedation der Ferkel führt, eine Reduktion der schmerzbedingten neuroendokrinen Stressreaktion, also des Kastrationsschmerzes aber nicht erwirkt. Die schmerzreduzierende Wirkung der präoperativen Verabreichung von Meloxicam konnte erneut bestätigt werden.

8. Summary

Effects of Brotizolam premedication on castration-induced stress in male piglets

This study examined the use of the benzodiazepine Brotizolam (Mederantil[®], Boehringer-Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim, Germany) to milder the castration-induced stress in male piglets due to sedation.

A total of 172 clinically healthy piglets were assigned to one of six treatment groups on the day of birth. The study took place on the fourth day of life.

Piglets of groups II (n=28), III (n=27), V (n=30) and VI (n=30) were castrated, those of groups I (n=28) and IV (n=29) only were handled.

Blood samples were taken before and one, three and 24 hours after castration/handling. Cortisol concentration was used as the parameter to evaluate the stress in the piglets and was therefore measured in the serum in all blood samples. In order to compare the cortisol level before and after castration the mean concentrations were calculated for each group according to the sampling time.

15 minutes after the administration of the drug (groups III, IV, V, VI) or placebo (groups I, II) piglets were either castrated (groups II, III, V, VI) or handled (groups I, IV).

Piglets of group III received 0,4 mg Meloxicam (Metacam[®], Boehringer-Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim, Germany)/kg wt, piglets of group IV and V received 0,01 mg Brotizolam (Mederantil[®])/kg wt and piglets of group VI received 0,015 mg Brotizolam (Mederantil[®])/kg wt.

As shown in group IV cortisol concentration was reduced after the administration of Brotizolam and the reduction of cortisol as a stress parameter might be due to the sedation. When comparing the cortisol values one hour after castration to the basic level it appeared clearly that castration itself is a stressful experience for the piglets. Concentrations of cortisol differed explicitly between sham-castrated (groups I and IV) and castrated (groups II, V and VI) animals. Piglets of Meloxicam-treated group III showed no explicit rise of cortisol concentration one hour after castration.

Three and 24 hours after castration or handling cortisol concentrations of all piglets were not explicitly higher than they were before the castration or handling

Brotizolam seems to be suitable to induce a sedation in piglets but it doesn't have analgetic properties and it's unsuitable to reduce castration induced-stress.

The analgetic property of Meloxicam could be proved another time in this study. Its presurgical donation is suitable to reduce the castration-induced stress in male piglets.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Synthese, Speicherung und Wirkung von Androstenon.....	5
Abbildung 2: Einflussfaktoren auf Skatol und Androstenon (modifiziert nach LUNDSTRÖM und ZAMARATSKAIA, 2006)	6
Abbildung 3: Alternativen zur chirurgischen Kastration	8
Abbildung 4: Regulation, Synthese, Verteilung und Ausscheidung von Androstenon beim Eber (modifiziert nach CLAUS, 1994)	12
Abbildung 5: Vorgänge bei Stress (modifiziert nach HANKE, 2004).....	19
Abbildung 6: Strukturformel des Cortisols (modifiziert nach ENGELHARDT und BREVES, 2005)	26
Abbildung 7: Regulation der Cortisol-Produktion durch übergeordnete Drüsen (nach KARLSON et al., 1994).....	27
Abbildung 8: Fixation und Blutentnahme aus der Vena cava cranialis	46
Abbildung 9: Zeitachse des Versuchsablaufs	48
Abbildung 10: Darstellung der mittleren Serumcortisolkonzentrationen (nmol/l) und der Konfidenzintervalle (95%) der Ferkel der Versuchsgruppen jeweils vor und 1h, 3h und 24h nach Fixation/Kastration.....	52
Abbildung 11: Darstellung des Verlaufs der mittleren Serumcortisolkonzentrationen (nmol/l) und der Konfidenzintervalle (95%) der Ferkel der Versuchsgruppen.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendbare Schmerzzeichen beim Schwein (AHAW, 2004).....	21
Tabelle 2: Einteilung afferenter Nervenfasern nach HENKE und ERHARDT (2004).	23
Tabelle 3: Gruppen des Vorversuchs	42
Tabelle 4: Versuchsgruppen, verwendete Medikamente und ihre Dosierungen.....	44
Tabelle 5: Tierzahlen zur Cortisolbestimmung.....	47
Tabelle 6: Auswertung Vorversuch.....	51
Tabelle 7: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) vor der Kastration/Fixation	53
Tabelle 8: p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Veruchsgruppen vor der Kastration / Fixation.....	53
Tabelle 9: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) 1h nach der Kastration/Fixation der Ferkel der Versuchsgruppen	54
Tabelle 10: p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Veruchsgruppen 1h nach Kastration/Fixation.....	55
Tabelle 11: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) 3h nach Kastration/Fixation der Ferkel der Versuchsgruppen.....	55
Tabelle 12: p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Veruchsgruppen 3h nach Kastration/Fixation.....	56
Tabelle 13: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/l) 24h nach Kastration/Fixation der Ferkel der Versuchsgruppen.....	56
Tabelle 14: p-Werte des Vergleichs der mittleren Cortisolkonzentrationen zwischen den Veruchsgruppen 24h nach Kastration/Fixation.....	57

Literaturverzeichnis

Gesetze

1949

Grundgesetz (GG) der Bundesrepublik Deutschland vom 23. Mai 1949, zuletzt geändert durch zwei Gesetze zur Änderung des Grundgesetzes am 26. Juli 2002 (BGBl. I S. 2862/2863). BGBl. I.S.1

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. S.: 3294

2007

Gesetz über den Verkehr von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005, zuletzt geändert durch Artikel 2 des Gesetzes vom 14. Juni 2007. BGB. 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: 1-100.

AHO- Animal Health Online; Aktuelle Nachrichten (2005):

Schweiz: Ab 2009 "grundsätzlich schmerzfreie" Ferkelkastration.
16.06.2005

AHO- Animal Health Online; Aktuelle Nachrichten (2007):

EU erwägt Verbot der Ferkelkastration.
13.02.2007

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.

ANDERSSON, K.; A. SCHAUB; K. ANDERSSON; K. LUNDSTRÖM; S. THOMKE; I. HANSSON (1997):

the effects of feeding system, lysine level and gilt contact on performance, scatole levels and economy of entire male pigs.
Livest. Prod. Sci. 51: 131-140.

ANDRESEN, O. (2006):

boar taint related compounds: androstenone/skatole/other substances.
Acta Vet. Scand. 48: 5.

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.
A. Scheunert und A. Trautmann (Hrsg). *Lehrbuch der Veterinärphysiologie*. Parey Buchverlag, Berlin, Hamburg, 7. Auflage: 437-477.

BARTON-GADE, P. A. (1987):

meat and fat quality in boars, castrates and gilts.
Livest. Prod. Sci. 16: 187-196.

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.

BECHTEL, W. D.; H. A. ENSINGER; J. MIERAU (1986):

biochemical studies with the new Thienotriazolo-diazepine Brotizolam.

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 36 (I), Nr. 3a (1986).

BENRATH, J.; J. SANDKÜHLER (2000):

Nozizeption bei Früh- und Neugeborenen.

Schmerz 14: 297-301.

BIEL, M. (2004):

Lokalanästhetika: Lokalanästhesie.

K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke (Hrsg.) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie

Urban & Fischer Verlag, München, 9. Auflage: 255-262.

BÖKE-KUHN, K.; P. DANNEBERG; F. J. KUHN; E. LEHR (1986):

antiemotional and anticonvulsant activity of Brotizolam and its effects on motor performance in animals.

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 36 (I), Nr. 3a.

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. (1987):

effects of age and live weight on fat 5 alpha-androstenone levels in young boars fed two planes of nutrition.

Repr. Nutr. Dev. 27: 413-422.

BONNEAU, M.; F. SIRET; P. CHEVILLON; M. BEAGUE; J. VAUDELET (1998):

evaluation des contributions respectives de l'androstenone et du skatol à la manifestation des odeurs sexuelles des viandes de porcs males entiers; résultats préliminaires d'une étude menée dans 7 pays européens.

Journées de la Recherche Porcine en France 30: 61-66.

BONNEAU, M. (2007):

PIGCAS: attitudes, practices and state of the art regarding piglet castration in europe.

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

CAROLL, 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.

- CERVENY, C.; H. E. KÖNIG; H.-G. LIEBICH (2005):**
Männliche Geschlechtsorgane (Organa genitalia masculina).
H. E. König, H.-G. Liebich (Hrsg): Anatomie der Haussäugetiere.
Stuttgart, Schattauer, 3. Auflage: 405-420.
- CLAUS; R. (1976):**
Messung des Ebergeruchstoffes im Fett von Schweinen mittels eines Radioimmuntests. 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. Tierphysiologie Tierernährung Futtermittelkunde 10: 133-136.
- CLAUS, R. (1994):**
Pheromone.
F. Döcke (Hrsg). Veterinärmedizinische Endokrinologie.
G. Fischer, Jena, 3. Auflage: 699-705.
- 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.
- 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.
- CULLEN, L. K. (1992):**
xylazine and medetomidine in small animals: these drugs should be used carefully.
Aust. Vet. Journ. 77: 722-723.
- DANNEBERG, P.; R. BAUER; K. BÖHKE-KUHN; W. HOEFKE; F.-J. KUHN; E. LEHR; A. WALLAND (1986):**
general pharmacology of Brotizolam in animals.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 36 (I), Nr. 3a (1986).
- 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; 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: 261-269.

- 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.
- EBERT, U.; H. H. FREY; R. SCHULZ (2002):**
Pharmakologie des zentralen Nervensystems.
H. H. Frey, W. Löscher (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.
Enke Verlag, Stuttgart: 87-217.
- EICH, K.-O.; U. SCHMIDT; M. DE JONG (2000):**
Vorbeugende Maßnahmen bei neugeborenen Saugferkeln.
K.-O. Eich, U. Schmidt (Hrsg.): Handbuch Schweinekrankheiten.
Landwirtschaftsverlag GmbH, Münster-Hiltrup, 32-35.
- EMMERICH, I. U.; F. R. UNGEMACH (2003):**
Arzneimittel zur Allgemeinanästhesie des Schweines.
Tierärztl. Prax. 31 (G): 352-355.
- ERHARDT, W.; J. HENKE; R. KROKER (2004):**
Pharmaka im Rahmen der Anästhesie und der perioperativen Schmerzlinde- rung.
Erhardt, W., J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie bei Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York: 15-138.
- ERHARDT, W.; C. LENDL (2004):**
Pädiatrische Patienten.
Erhardt, W., J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie bei Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen.
Stuttgart: Schattauer: 369-405.
- ERHARDT, W.; J. HABERSTROH (2004):**
Anästhesietiefe und Anästhesiezeichen.
Erhardt, W., J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie bei Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen.
Stuttgart: Schattauer: 369-405.
- EUROPEAN COMMISSION (2007):**
Working group of the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health.
Conclusion of the Workshop on the castration of piglets, "Reflections towards alternatives".
Brüssel, 29.01.2007
- FISHER, A. D.; M. A. CROWE; M. E. ALONSO DE LA VARGA; W. J. ERIGHT (1996):**
effect of castration method and the provision of local anesthesia on plasma cortisol, scrotal circumference, growth and feed intake of bull calves.
J. Anim. Sci. 74: 2336-2343.

FITZGERALD, M. (1994):

neurobiology of fetal and neonatal pain.

Wall, P.D., R. Melzack: Textbook of Pain. Elsevier Health Sciences 1994: 153-163.

FREDRIKSEN, B. (2007):

experience with use of lokal anaesthesia in piglet castration.

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

FREDRIKSEN, B.; O. NAFSTAD (2006):

The Norwegian research programme for entire male pig production.

Acta Vet. Scand. 48: 16.

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

The development of circadian pattern of salivary cortisol secretion in the neonatal piglet.

Biol. Neonate. 81: 113-118.

GANTER, M.; K. RUPPERT; M. KANNGIESSER (1990):

Untersuchungen zur Entwicklung einer belastungsarmen Anästhesie beim Schwein.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 103: 341-348.

GASSE, H. (2004):

Band 2: Männliche Geschlechtsorgane.

Frewein, J., H. Gasse, R. Leiser, H. Roos, H. Thomé, B. Vollmerhaus, H. Waibl: Lehrbuch der Anatomie der Haussäugetiere.

Parey Buchverlag, Stuttgart, 4. Auflage: 341-392.

GIERSING, M.; K. LUNDSTRÖM; A. ANDERSSON (2000):

Social effects and boar taint: significance for production of slaughter boars (*Sus scrofa*).

J. Anim. Sci. 78: 296-305.

GOOSSENS, L. (2006):

Praktische Erfahrungen mit Improvac[®].

Tagung „Alternativen zur konventionellen Ferkelkastration“ Schweizer Hochschule für Landwirtschaft, Zollikofen, Schweiz.

GÖTHERT, M.; H. BÖNISCH; E. SCHLICKER; H. HELMCHEN (2001):

Psychopharmaka: Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen.

W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann, K. Starke (Hrsg.):

Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie

Urban & Fischer, München, Jena: 335-375.

GROSS, M. E. (2001):

tranquillizers, α_2 -adrenergic agonists and related agents.

H. R. Adams (Hrsg.): Veterinary Pharmacology and Therapeutics

Iowa State University Press: 299-342.

GUEDEL, A. E. (1951):

inhalation anesthesia.
Macmillan, New York.

GUTZWILLER, A. (2003):

Kastration von männlichen Ferkeln unter Lokalanästhesie.
Agrarforschung 10: 10-11.

HAGA, H. A.; B. RANHEIM (2004):

castration of piglets, antinociceptive effect of intratesticular or intrafunicular injection of lidocain.
Proc. 18th IPVS Congress, Volume 2: 783 Hamburg, Deutschland.

HALL, L. W.; K. W. CLARKE; C. M. TRIM (2001):

principles of sedation, analgesia and premedication.
L. W. Hall, K. W. Clarke & C. M. Trim (Hrsg.): Veterinary Anaesthesia. W. B. Saunders, London: 75-112.

HANKE, W (2004):

Stress.
Psyhyrembel, klinisches Wörterbuch. de Gruyter, 260. Auflage: 1748.

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.; A. VULIN; S. GÉNIN; P. SALES; A. PRUNIER (2003):

Assesment of pain induced by castration in piglets: behavioral and physiological responses over the subsequent 5 days.
Appl. Anim. Behav. Sci. 82: 201-218.

HEINRITZI, K.; H. E. KÖNIG (1998):

Anästhesie beim Schwein.
Tierärztl. Prax. 16: 45-52.

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.
Erhardt, W., J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie bei Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen. Stuttgart: Schattauer: 369-405.

**HEWETT, C.; J. ELLENBERGER; H. KÖLLMER; H. KREUZER;
A. NIGGESCHULZE; H. STÖTZER (1986):**

safety assesment of Brotizolam.

Arzneim. Forsch./Drug Res. 36 (I), Nr.3a (1986).

HOFFMANN, B. B.; P. TAYLOR (2001):

neurotransmission: the autonomic and somatic moteor nervous systems.

*J. G. Hardman, L. E. Limbrid & A. G. Gilman (Hrsg.): Goodman and Gilman's
the pharmacological basis of therapeutics.*

McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York: 115-153.

HOFMO, P. O. (2006):

sperm sorting and low-dose insemination in the pig – an update.

Acta Vet. Scand. 48: 11.

JÄGGIN, N.; I. KOHLER; J. BLUM; U. SCHATZMANN (2001):

Die Kastration von neugeborenen Ferkeln unter Halothananästhesie.

Prakt. Tierarzt 82: 1054-1061.

JÄGGIN, N.; KUPPER, T. (2008):

Beurteilung der Inhalationsanästhesie zur Schmerzausschaltung bei der chirurgischen Kastration von Ferkeln.

*Tagung zum PROJEKT PROSCHWEIN, Schweizerische Hochschule für
Landwirtschaft.*

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.

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

microbial production of skatole in the hind gut of pigs fed different diets and its relation to skatole deposition in backfat.

J. Anim. Sci. 61: 293-304.

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.

KARLSON, P.; D. DOENECKE; J. KOOLMAN (1994):

Steroid-Hormone.

*P. Karlson, D. Doenecke, J. Koolman: Biochemie für Mediziner und
Naturwissenschaftler.*

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 14. Auflage, 279-284.

KARLSON, P.; D. DOENECKE; J. KOOLMAN (1994a):

Hormone der Nebennierenrinde:

P. Karlson, D. Doenecke, J. Koolman: Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 14. Auflage, 425-428.

KARLSON, P.; D. DOENECKE; J. KOOLMAN (1994b):

Regulation der Cortisol-Produktion durch übergeordnete Drüsen.

P. Karlson, D. Doenecke, J. Koolman: Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 14. Auflage, 420.

KENT, J. E.; V. MOLONY; I. S. ROBERTSON (1993):

changes in plasma cortisol concentration in lambs of three ages after three methods of castration and tail docking.

Res. Vet. Sci. 55: 246-251.

KIETZMANN, M.; R. SCHERKL; R. SCHULZ (1995):

Pharmakologie der Entzündung und der Allergie.

H. H. Frey und W. Löscher: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmediziner. Enke Verlag, 2. Auflage: 318-344.

KLUIVERS-POODT, M.; H. 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.

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

Allgemeinnarkose für die Ferkelkastration: Vergleich der Halothan-Inhalationsnarkose mit Kohlendioxid (CO₂).

Zbl. Vet. Med. A 45: 625-633.

KÖHRLE, J.; P. E. PETRIDES (2007):

Hypothalamisch-hypophysäres System und Zielgewebe.

G. Löffler, P.E. Petrides, P. Heinrich (Hrsg): Biochemie und Pathobiochemie. Springer Verlag, Berlin, 8. Auflage: 843-892.

KUSHIKU, K.; H. MORISHITA; T. FURUKAWA; H. KITAGAWA; K. UENO; H. KITAGAWA; H. KOHEI (1986):

effects of Brotizolam on cardiovascular functions and autonomic nervous system.

Arzneim. Forsch./Drug Res. 36 (I), Nr.3a (1986).

LACKNER, A. (2003):

Untersuchungen zur Schmerzhaftigkeit und der Wundheilung bei der Kastration männlicher Ferkel zu unterschiedlichen Kastrationszeitpunkten.

Diss. vet. med., München.

LAHRMANN, K. H. (2006):

Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Ketamin/Azaperon-Allgemeinanästhesie bei Schweinen.
Prakt. Tierarzt 87: 713-725.

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

Cortisolbestimmungen vor und nach chirurgischen Eingriffen sowie operationsbegleitende Maßnahmen bei Läufer Schweinen.
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 106: 242-246.

LAHRMANN, K. H.; M. KMIECZ; R. D. STECHER (2004):

early castration of piglets with or without anaesthesia-animal welfare, practicability and economy aspects.
Proc. 18th Int. Pig Vet. Soc. Congr., Hamburg Vol. 2: 784.

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.
Diss. vet. med., München

LANGHOFF, R.; A. ZANKL; S. ZÖLS; M. RITZMANN; K. HEINRITZI (2006):

Einsatz von verschiedenen Schmerzmitteln bei der Kastration von Saugferkeln.
Bpt-Kongress, Nürnberg, Deutschland: 76-81.

LAUER, S. (1994):

Die CO₂/O₂-Anästhesie zur routinemässigen Kastration von Ferkeln. Beurteilung von Praxiseignung und Tierschutzrelevanz anhand von Verhaltensbeobachtungen.
Diss. vet. med., München.

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

Die CO₂/O₂-Anästhesie zur Kastration von männlichen Ferkeln, vorläufige Ergebnisse.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 101: 110-113.

LEE, G.; 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.

LEE, B. H. (2001):

evolution of pain management in children holds parallel for animals.
J. Am. Vet. Med. Ass. 219: 1663-1665.

LÖSCHER, W. (2006):

Lokalanästhetika.
Löscher, W., F. R. Ungemach, R. Kroker: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.
Parey-Buchverlag, Berlin: 125-130.

LÖSCHER, W. (2006a):

Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.
Löscher, W., F.R. Ungemach und R. Kroker.: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.
Parey-Buchverlag, Berlin: 55-108.

LÖSEL, D. (2006):

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

LÜLLMANN, H; K. MOHR (2001):

Benzodiazepine.
Lüllmann, H.; K. Mohr: Taschenatlas Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 230.

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

moving towards taint-free pork – alternatives to surgical castration.
Acta Vet. Scand. 2006, 48: 1.

MARTIN, P. A.; M. H. CRUMP (2003):

the adrenal gland.
Dooley: McDonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction.
Iowa State University Press: 165-200.

MARX, D.; B. HAECKER (1981):

Vergleichende Cortisol- und Triglyceridbestimmungen im Blut frühabgesetzter und konventionell gehaltener Ferkel als Beitrag zum fraglichen Stress während moderner Ferkelaufzuchtverfahren.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 94: 8-13.

MATHEWS, K. A. (1996):

nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats.
Can. Vet. J. Vol. 37: 539-545.

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., R. NICHOLSON, J. HELLMAN, D. 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.
- MELLOR, D. J.; K. J. STAFFORD (2004):**
physiological and behavioral assessment of pain in ruminants: principles and caveats.
ATLA - Nottingham, 32: 267-274.
- METZ, C. (2003):**
Endokrine Reaktion von Ebern auf die aktive Immunisierung gegen Gonadotropin-Releasing Hormone.
Diss. rer. nat., Hohenheim.
- MOHLER, H.; J. M. FRITSCHY; U. RUDOLPH (2002):**
a new benzodiazepine pharmacology.
Pharmacol. Exp. Ther. 300: 2-8.
- MÖSTL, E. (2005):**
Spezielle Endokrinologie.
W. v. Engelhardt und G. Breves (Hrsg): Physiologie der Haustiere.
Enke Verlag, Stuttgart, 2. Auflage: 477-494.
- NEUBERT, E.; H. GÜRTLER; G. VALLENTIN (1996):**
Einfluß einer akuten Belastung auf die Plasmakonzentrationen an Catecholaminen und Cortisol sowie an Metaboliten bei streßempfindlichen Mastschweinen.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 109: 381-384.
- PADDLEFORD, R. R. (1999):**
preanesthetic agents.
R. R. Paddleford: Manual of Small Animal Anesthesia
WB Saunders Company, Philadelphia: 12-30.
- PATTERSON, R. L. S. (1968):**
5 α -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 (5): 692-697.
- PAULY, C.; H. STIERLI (2006):**
Jungebermast in der Schweiz.
Tagung „Alternativen zur konventionellen Ferkelkastration“ Schweizer Hochschule für Landwirtschaft, Zollikofen, Schweiz.

PAWSON, P. (2002)

sedatives.

J. E. Maddison, S. W. Page, D. Church (Hrsg.): small animal clinical pharmacology

W. B. Saunders, London: 101-114.

PETZINGER, E. (2002):

Pharmakologie der Verdauung.

H. H. Frey, W. Löscher (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin

Enke Verlag, Stuttgart: 228-279.

PFANNKUCHE, H. (2004):

Nozizeption und Schmerz: Neurophysiologische Grundlagen.

Vet-Med. Report Sonderausgabe 9: 6.

PLONAIT, H. (2004):

Erkrankungen und Operationen an den Fortpflanzungsorganen des Ebers.

K.-H. Waldmann, M. Wendt (Hrsg.): Lehrbuch der Schweinekrankheiten.

Parey Buchverlag, Stuttgart, 4. Auflage, 525-548.

PLUMB, D. C. (2002):

veterinary drug handbook.

PharmaVet Publishing, White Bear Lake, Minnesota: 135-138.

PROJEKT PROSCHWEIN (2007):

Newsletter I 2007.

26.02.2007

PROJEKT PROSCHWEIN (2007a):

Newsletter II 2007.

10.07.2007

PROJEKT PROSCHWEIN (2007b):

Newsletter III 2007.

28.09.2007

PRUNIER, 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.

PSCHYREMBEL (2004):

Klinisches Wörterbuch.

De Gruyter Verlag, Berlin, 260. Auflage.

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. Sci. 81: 385-394.

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: 385-94.

REYES, L.; K. D. TINWORTH; K. M. LI; D. F. YAU; K. A. WATERS (2002):
observer-blinded comparison of two nonopioid analgetics for postoperative pain in piglets.
Pharmacol. Biochem. Behav. 73: 521-528.

ROOZEN, A. W. M.; V. T. TSUMA; U. MAGNUSSEN (1995):
effects of short-term restraint stress on plasma concentrations of catecholamines, β -endorphin and cortisol in gilts.
Am. J. Vet. Res. 56 (9): 1225-1227.

SAAT, Y. A.; D. B. GOWER; F. A. HARRISON; R. B. HEAP (1972):
Studies on the biosynthesis in vivo and excretion of 16-unsaturated C 19 steroids in the boar.
Biochem. J. 129: 657-663.

SANN, H. (2005):
Nozizeption und Schmerz.
W. v. Engelhardt und G. Breves (Hrsg). Physiologie der Haustiere.
Enke-Verlag, Stuttgart, 2. Auflage: 74-78.

SCHATZMANN, U. (2004):
Ferkel müssten nicht leiden.
UNIPRESS 121, 26-29.

SCHATZMANN, U.; N. JAEGGIN; S. G. AXIAK (2006):
Kastrationsnarkose mit Nasenspray oder Spritze.
Tagung „ Alternativen zur konventionellen Ferkelkastration“ Schweizer Hochschule für Landwirtschaft, Zollikofen, Schweiz.

SCHNORR, B. (2001):
Entwicklung der Geschlechtsorgane.
B. Schnorr, M. Kressin: Embryologie der Haustiere, Enke-Verlag: 180-197.

SCHNURRBUSCH, U. (2006):
Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung männlicher Tiere.
Heinritzi, H. R. Gindele, G. Reiner, U. Schnurrbusch. Schweinekrankheiten.
Eugen Ulmer Verlag, Stuttgart, 306-344.

SCHÖNING, B. (2002):
Psychopharmaka in der Verhaltenstherapie.
Vet-Med. Report 26: 3.

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.

SCHULZ, C (2007):

Auswirkungen einer Isofluran-Inhalationsnarkose auf den Kastrationsstress und die postoperativen Kastrationsschmerzen beim Saugferkel.
Diss. vet. med., München.

SQUIRES, E. J.; K. LUNDSTRÖM (1997):

relationship between cytochrome P450IIE1 in liver and levels of skatole and its metabolites in intact male pigs.
Anim. Sci. 75: 2506-2511.

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.

SIDLER, X. (2006):

Ferkelkastration mit Isoflurannarkose. *Tagung „Alternativen zur konventionellen Ferkelkastration“ Schweizer Hochschule für Landwirtschaft, Zollikofen, Schweiz.*

SILBERNAGEL, S.; A. DESPOPOULUS (2001):

Zentralnervensystem und Sinne.
Silbernagel, S., A. Despopoulus: Die Funktionen des menschlichen Körpers, dtv-Atlas Physiologie: 310-371.

STAFFORD, K. J.; D. J. MELLOR; S. E. TODD; R. A. BRUCE; R. N. WARD (2002):

effects of local anaesthesia or local anaesthesia plus a non-steroidal anti-inflammatory drug on the acute cortisol response of calves to five different methods of castration.
Res. Vet. Sci. 73: 61-70.

SVENDSEN, O. (2006):

castration of piglets under CO2 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“, Hochschule Hannover, 9-11.

THUN, R. (2006):

Eberkastration durch Impfung.
Tagung „ Alternativen zur konventionellen Ferkelkastration“ Schweizer Hochschule für Landwirtschaft, Zollikofen, Schweiz.

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.

THURMON, J. C.; W. J. TRANQUILLI; G. J. BENSON (1996):

preanesthetics and anesthetic adjuncts.

Ed-Thurmon, Tranquilli & Benson (Hrsg.): Lumb & Jones Veterinary Anesthesia

Williams & Wilkins, Maryland: 183-209.

UNGEMACH, F. R. (2006):

Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen.

Löscher, W., F. R. Ungemach, R. Kroker: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Parey-Verlag, Stuttgart, 7. Auflage: 364-403.

VIÑUELA-FERNANDEZ, 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.: in press.

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: 269-267.

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

Ferkelkastration - Schmerzempfindung und Schmerzausschaltung.

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

WEILER, U.; K. FISCHER; H. KEMMER; A. DOBROWOLSKI; R. CLAUS (1997):

influence of androstenone sensitivity on consumer reaction to boar meat.

M. Bonneau, K. Lundtröm, B. Malmfors, eds.:

EAAP Publication 92: 147-151.

WENGER, S.; N. JÄGGIN; M. DOHERR; U. SCHATZMANN (2002):

Die Halothannarkose zur Kastration des Saugferkels: Machbarkeitsstudie und Kosten-Nutzen-Analyse.

Tierärztl. Prax. 30 (G): 164-171.

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

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

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

**WIMMERS, K.; S. PONSUKSILI; P. KRUTMUANG; S. GYMNICH;
K. SCHELLANDER; B. PETERSEN (2002):**

Evaluierung der Nutzungsmöglichkeiten verschiedener Blutparameter zur retrospektiven Diagnose von Stress beim Schwein.

Landwirtschaftliche Fakultät der Universität Bonn, Schriftenreihe des Lehr- und Forschungsschwerpunktes USL, 94.

XUE, J.; G. D. DIAL (1997):

raising intact male pigs for meat: detecting and preventing boar taint.

Swine Health Prod. 5: 151-158.

ZAMARATSKAIA, G. (2004):

factors involved in the development of boar taint: influence of breed, age, diet and raising conditions.

Diss. agr., Uppsala.

ZANKL, A (2007):

Untersuchungen zur Wirksamkeit und Gewebeverträglichkeit von Lokalanästhetika bei der Kastration männlicher Saugferkel.

Diss. vet. med., München.

ZÖLS, S. (2006):

Möglichkeiten der Schmerzreduzierung bei der Kastration männlicher Saugferkel.

Diss. vet. med., München.

ZÖLS, S.; M. RITZMANN; K. HEINRITZI (2006):

Einfluss von Schmerzmitteln bei der Kastration männlicher Ferkel.

Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 119: 193-196.

ZÖLS, S.; M. RITZMANN; K. HEINRITZI (2006a):

Einsatz einer Lokalanästhesie bei der Kastration von Ferkeln.

Tierärztl. Prax 34 (G): 103-106.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. K. Heinritzi bedanken. Für die Überlassung dieses interessanten Themas und, daß ich damit verbunden, die Möglichkeit hatte an der Klinik zu arbeiten. Darüber hinaus danke ich ihm für seine Unvoreingenommenheit, seine ansteckende Begeisterung für die Schweinemedizin, sowie seinen Elan bei der Diskussion von Versuchsaufbau und Durchführung sowie bei der Analyse der Versuchsergebnisse (auch aus der Ferne).

Herrn Prof. Dr. M. Ritzmann danke ich für seine immerwährende Unterstützung und der Hilfe bei Problemlösungen und Fragestellungen aller Arten und Bereiche. Danke für Dein stets offenes Ohr, das Abwenden von Panikattacken und den nötigen Tritt aus Motivationslöchern. Außerdem danke ich Dir für Deine Zuversicht und dafür, daß Du mir die Chance gegeben hast, auch in Zukunft, im Bereich der Schweinemedizin zu forschen.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. A. „Schweinegott“ Palzer bedanken. Für seine großartige Hilfe und Unterstützung bei der Auswertung der Statistik, seinen Humor und seine unkomplizierte Art, die lehrreichen Betriebsausfahrten und nicht zuletzt für „Plan B“. Natürlich danke ich Dir auch dafür, daß Du meine Launen erträgst und mir stets Deine Schulter leihst wenn es mal nicht so rund läuft und ich wieder mal an gewisse Länder denken muß.

Ein großes Dankeschön möchte ich an meinen Zwilling „Mag.“ Andrea Barz richten. Ohne Dich und Deine Listen wäre die Durchführung dieser Arbeit wahrscheinlich nicht möglich gewesen. Schön daß wir uns zum Ende unseres Studiums doch noch gefunden, miteinander gewohnt, gekocht, gelernt, gelacht, gefeiert, geliebt und gelitten haben.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeiterinnen der Klinik für Schweine der LMU für das tolle und konstruktive Arbeitsklima. Mein besonderer Dank gilt hier Dr. Susanne Zöls und Dr. Sabine Elicker für Ihre Unterstützung und Hilfe bei allen Fragestellungen den Versuchsaufbau und –ablauf und die Statistik betreffend, sowie für die Weiterleitung diverser Versuchstiermeldungen und last minute Probenanalysen.

Herrn Dipl. Ing. H. Laffert, Herrn C. Praller und Herrn M. Wolf aus der Versuchsstation Thalhausen danke ich sehr für die tatkräftige Hilfe und dafür, daß sie es mir ermöglichten, die Versuche in diesem Betrieb durchzuführen.

Für die statistische Beratung dieser Arbeit gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. H. Küchenhoff sowie den Mitarbeitern von StatLab der LMU München.

Allen Studenten, die (sonntags!!) fleißig für mich Ferkel gefangen und Uhrzeitlisten geführt haben sei ebenfalls gedankt.

Ich danke auch den Tierpflegern der Klinik für Schweine der LMU, Jennifer Lange, Sven Brockhaus und Gilio Cafiero. Für die liebevolle Versorgung unserer Klinikschweine und Patienten, für das familiäre Stallklima, den ein oder anderen Reifenwechsel und Autoverkauf sowie für das Hundesitten an Versuchstagen.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Schweine der Veterinärmedizinischen Universität Wien möchte ich sehr herzlich für Ihr Verständnis für den einen oder anderen, dissertationsbedingten Rückzug aus dem Klinikbetrieb

meinerseits danken. Hier gilt mein besonderer Dank Dr. Christiane Lang und „Stud. Ass.“ Christian Knecht, die es darüber hinaus stets verstanden mich aufzumuntern.

Meinem Bruder Thomas danke ich für seinen virtuellen Beistand und die eine oder andere Bespaßung. Schade dass wir so selten die Gelegenheit haben Zeit miteinander zu verbringen!

Mein größter Dank gilt natürlich meinen Eltern, Marlis und Jürgen Breitingner, die mir stets Kraft geben und mich bei jedem meiner Vorhaben unterstützen. Danke für euer Verständnis, eure Zuversicht, das Vertrauen in und die Geduld für mich und dafür, daß Ihr mich immer meinen Weg gehen lasst.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Iris Breitinger

Geboren am	13.08.1978
in	Tübingen
Eltern	Marlis Breitinger, geb. Röse Dr. Jürgen Breitinger
Geschwister	Andreas, Thomas, Cordula Breitinger

Ausbildung / Beruf

2000	Abitur, Mathilde-Weber-Schule, Tübingen
Oktober 2000	Beginn des Studiums der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
09/2002–03/2003	École Nationale Vétérinaire de Lyon, Auslandssemester im Rahmen des SOKRATES/ERASMUS-Programms
10/2003–07/2005	Famulatur in der Gynäkologisch- & Amulatorischen Tierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
10/2004–07/2005	Studentische Hilfskraft der Chirurgischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
09/2006	Abschluss der tierärztlichen Prüfung
10/2006	Erteilung der tierärztlichen Approbation
12/2006-03/2007	regelmäßige Mitarbeit an der Klinik für Schweine der Ludwig-Maximilians-Universität München
04/2007-12/2007	Wissenschaftliche Hilfskraft und Promotionsstudentin an der Klinik für Schweine der Ludwig-Maximilians-Universität München
05/2007	Beginn der Dissertation
seit 01/2008	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik für Schweine der Veterinärmedizinischen Universität Wien