

Universität Hohenheim
Institut für Tierhaltung und Tierzucht
Fachgebiet Tierhaltung und Leistungsphysiologie
Prof. Dr. Dr. R. Claus

Wachstum und Wachstumsregulation beim Schwein

Ulrike Weiler

Habilitationsschrift
zur Erlangung der *venia legendi* für das
Fachgebiet Tierhaltung und Leistungsphysiologie

vorgelegt der
Fakultät IV - Agrarwissenschaften II
der Universität Hohenheim
Juli 1995

Wachstum und Wachstumsregulation beim Schwein

1	Einleitung	1
2	Grundlagen des Wachstums und postnataler Wachstumsverlauf	2
2.1	Das Wachstum von Geweben als Voraussetzung für das Gesamtkörperwachstum.....	2
2.1.1	Mitose und Differenzierung als Grundlagen des Wachstums	2
2.1.2	Charakterisierung wesentlicher Gewebe	4
2.1.2.1	Grundlagen des Knochenwachstums	5
2.1.2.2	Grundlagen des Muskelwachstums: Bau der Muskulatur und Fasertypen	11
2.1.2.3	Bau und Funktion des Fettgewebes	18
2.1.3	Turnover von Körpersubstanz als physiologisches Prinzip	20
2.2	Verlauf des postnatalen Wachstums.....	25
2.2.1	Allometrisches Wachstum	26
2.2.2	Kompensatorisches Wachstum	32
2.3	Endogene und exogene Einflüsse auf den Wachstumsverlauf.....	33
2.3.1	Rassenunterschiede in Wachstumsverlauf und Körperzusammensetzung	33
2.3.2	Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Wachstumsverlauf und Körperzusammensetzung	38
2.3.3	Ernährungseinflüsse auf den Wachstumsverlauf und die Körperzusammensetzung	41
2.3.4	Saisonale Effekte auf den Wachstumsverlauf und die Körperzusammensetzung	43
3	Endokrine Regulation des postnatalen Wachstums.....	49
3.1	Schlüsselhormone der Wachstumsregulation: Geschlechtsunabhängige Mechanismen	49
3.1.1	Die Wachstumshormon/Insulin-like growth factor-I Achse	49
3.1.1.1	Wachstumshormon	49
3.1.1.2	Insulin-like growth factor-I (IGF-I).....	55
3.1.1.3	Wirkungen von GH und IGF-I auf die anabole Stoffwechsellage	59

II

3.1.2	Insulin	66
3.1.3	Glucocorticoide	68
3.1.4	Andere Stoffwechselhormone	71
3.2	Schlüsselhormone der Wachstumsregulation: Geschlechts- abhängige Mechanismen	72
3.2.1	Androgene	72
3.2.2	Östrogene	73
3.3	Feedback-Mechanismen und Wechselwirkungen	74
3.3.1.	Feedback-Mechanismen	74
3.3.1.1	Die Steuerung der GH-Sekretion	74
3.3.1.2	Wechselwirkungen auf Ebene der Hypophyse: Einfluß von Gn-RH auf die GH-Sekretion sowie Einfluß von GH-RH auf die LH-Sekretion	81
3.3.2	Wirkung der Gonadenhormone auf die Sekretion von GH und IGF-I	86
3.3.2.1	Wirkung der Androgene auf die Sekretion von GH und IGF-I	86
3.3.2.2	Wirkung der Östrogene auf die Sekretion von GH und IGF-I	93
3.3.2.3	Wirkung der Gestagene auf die Sekretion von GH und IGF-I	104
4	Verlauf wachstumsrelevanter Hormone bei wachsenden Schweinen: Einfluß von Alter und Geschlecht	111
4.1.	Männliche Tiere	111
4.1.1	GH und IGF-I bei wachsenden Börgen und Ebern im ersten Lebensjahr	111
4.1.2	Wechselwirkung zwischen den Hormonen, der Osteocalcinsekretion und der Futteraufnahme bei wachsenden männlichen Schweinen	128
4.1.3	Beziehung zwischen endokrinen Faktoren, Wachstumsverlauf und Futteraufnahme bei wachsenden männlichen Schweinen	133
4.2	Weibliche Tiere	137
4.2.1	Verlauf von IGF-I und Cortisol bei Jungsauen und ihre Konsequenzen für die Osteocalcinbildung	137
4.2.2	Verlauf von wachstumsrelevanten Hormonen im Zyklus und Veränderungen der Futteraufnahme	146
4.2.3	Wechselwirkung zwischen Hormonen und ihre Auswirkungen auf die Futteraufnahme bei weiblichen Tieren	154

III

5	Postnatales Wachstum: Endogene und exogene Einflüsse auf die Wachstumsregulation.....	157
5.1	Endokrine Unterschiede zwischen den Hausschweinrassen und den Wildschweinen.....	157
5.2	Saisonale Einflüsse auf die Wachstumsregulation.....	162
5.3	Futterinhaltsstoffe als Modulatoren des endokrinen Systems.....	176
6	Zusammenfassung	195
7	Literatur	199
8	Danksagung.....	233

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

BHZP	Bundeshybridzuchtprogramm
DE	Deutsches Edelschwein
DES	Diethylstilböstrol
5a-DHT	5a-Dihydrotestosteron
DL	Deutsche Landrasse
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GH	Growth hormone, Wachstumshormon
GH-RH	Growth hormone-Releasing-Hormon
Gn-RH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
IGF-BP	Bindungsprotein für die Insulin-like growth factors
IGF-I	Insulin-like growth factor-I
LH	Luteinisierendes Hormon
LW	Large White
MFC	Muscle-colony forming cells
MS	Meishan
N	Stickstoff
NSILA	Non suppressible insulin-like activity
Pi	Pietrain
PTH	Parathormon
RP	Rohprotein
TRAP	Tartratresistente saure Phosphatase
TS	Trockensubstanz
WS	Wildschwein

1. Einleitung

In den vergangenen Jahrzehnten stand überwiegend die quantitative Steigerung der wirtschaftlich relevanten Leistungen bei landwirtschaftlichen Nutztieren im Zentrum der Tierproduktionsforschung. Nachdem heute in der Bundesrepublik in nahezu allen Bereichen der Tierproduktion ein hohes Leistungsniveau realisiert werden konnte, werden nun jedoch auch vermehrt negative Auswirkungen der isolierten Leistungssteigerung für die Qualität der Produkte, aber auch für das Tier selbst, offensichtlich. Um solche Fehlentwicklungen korrigieren zu können, ist weitergehendes Wissen über die Steuerungssysteme erforderlich, die den Leistungen zugrunde liegen und sie mit anderen Lebensfunktionen im Organismus und den Umweltbedingungen abstimmen. Zudem muß nachvollzogen werden, wie die Steuerungssysteme durch die Leistungssteigerungen beeinflusst wurden. Diese Kenntnisse sind Voraussetzung, um biologische Leistungsgrenzen aufzuzeigen, aber auch, um tierverträgliche Möglichkeiten der Leistungsoptimierung ableiten zu können.

Unter den körpereigenen Steuerungssystemen, die verschiedene Leistungen innerhalb des Organismus aufeinander abstimmen und den Umweltbedingungen anpassen, kommt dem Hormonsystem (endokrinen System) eine wesentliche Rolle zu. Das zentrale Element des endokrinen Systems, der Hypothalamus, ist in der Lage, Reize von höheren zentralnervösen Bereichen zu verarbeiten und in endokrine Signale umzusetzen. Dabei wirken Hormone der peripheren Drüsen auf den Hypothalamus zurück (Feedback-Wirkung). Entsprechend den realisierten Konzentrationen wird über hypothalamische Faktoren und nachgeschaltete Hypophysenhormone die sekretorische Aktivität der peripheren Hormondrüsen angepaßt. Damit ist das endokrine System prinzipiell auch in der Lage auf Umweltbedingungen und Nährstoffversorgung zu reagieren.

Auch wenn in den vergangenen Jahren durch die Entwicklung neuer Meßverfahren und die Verfügbarkeit von Substanzen die Kenntnisse über die Wirkungsweise einzelner Hormone erheblich gesteigert werden konnte, wird das komplexe Zusammenspiel im Rahmen der endokrinen Regulation nur unvollständig verstanden. Insbesondere die Beeinflussung der körpereigenen Wachstumsregulation durch exogene Faktoren ist bei landwirtschaftlichen Nutztieren wenig untersucht.

In der vorliegenden Arbeit soll zunächst der Kenntnisstand zu Wachstumsphänomenen verschiedener Gewebe und der zugrundeliegenden Regulation beim Schwein zusammenfassend dargestellt werden. Darauf aufbauend wurde eine Reihe von experimentellen, weiterführenden Forschungsprojekten durchgeführt. Teilaspekte wurden dabei auch als Diplom- und Doktorarbeiten vergeben. Die Ergebnisse dieser Bausteine wurden durch weitergehende Analysen ergänzt und in die vorliegende Arbeit übernommen und sind entsprechend kenntlich gemacht. Aufgrund der Vielzahl der erforderlichen Methoden läßt sich ein derart breites Forschungsgebiet nur dadurch kompetent bearbeiten, wenn Projekte kooperativ mit anderen Forschergruppen, insbesondere Arbeitsgruppen mit eigenständigem methodischen Repertoire, bearbeitet werden. Ergebnisse solcher Kooperationsprojekte sind ebenfalls Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

- 2. Grundlagen des Wachstums und postnataler Wachstumsverlauf
- 2.1 Das Wachstum von Geweben als Voraussetzung für das Gesamtkörperwachstum
- 2.1.1 Mitose und Differenzierung als Grundlagen des Wachstums

Wachstum beschreibt die Größen- und Gewichtszunahme eines Organismus. Auf zellulärer Ebene kann Wachstum durch Zellvermehrung (Hyperplasie), Zellvergrößerung (Hypertrophie) und den Aufbau von Interzellulärsubstanz erfolgen. Pränatal dominiert in allen Geweben die Hyperplasie, postnatal ist gewebespezifisch eine Kombination dieser Mechanismen mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung realisiert.

Postnatal sind zur Zellteilung und damit zur Hyperplasie lediglich weitgehend undifferenzierte Zellen fähig. In vielen Geweben geht mit der Differenzierung zur funktionsfähigen Zelle die Teilungsfähigkeit verloren (z.B. Fettzellen, Muskelfasern oder Darmepithelzellen). Daher werden die Zellteilungen, die für Wachstum und Regeneration erforderlich werden, von teilungsfähigen Stammzellen übernommen. Stammzellen sind weitgehend undifferenziert und liegen neben den Zellen mit organspezifischer Differenzierung und Funktion in vielen Geweben vor. Die durch Zellteilungen neugebildeten Zellen füllen entweder den Pool der Stammzellen auf oder sie differenzieren sich, um in die Arbeitsphase einzutreten und damit die gewebespezifischen Funktionen aufzunehmen.

Je nach Gewebe unterscheidet man zwischen unipotenten Stammzellen (Haut oder Muskel), die nur zu einem bestimmten Zelltyp ausdifferenzieren können, und pluripotenten Stammzellen (Dünndarmzotten, Blutzellen), die zu verschiedenen Zelltypen werden können (Müller, 1995).

Zellteilungen müssen abgestimmt im Gewebeverband erfolgen und unterliegen daher einer effizienten Kontrolle durch übergeordnete Hormone (endokrine Kontrolle) und lokale Gewebefaktoren (parakrine Kontrolle). Einer Zellteilung geht dabei eine charakteristische Sequenz von Synthesen innerhalb der Zelle voraus. Diese Synthesen werden neben der endokrinen und parakrinen Kontrolle auch durch autokrine Faktoren reguliert, d.h. von der Zelle selbst gebildete Substanzen steuern die Zellfunktion (Reddy, 1994). Da sich die vorliegende Arbeit schwerpunktmäßig mit der endokrinen Regulation des Wachstums beschäftigt, sind die autokrinen Mechanismen hier nicht weiter besprochen.

Die verschiedenen Phasen im Zellzyklus sowie ihre Abhängigkeit von Wachstumsfaktoren sind in Abb. 2-1 dargestellt. Teilungsfähige Zellen liegen vor Beginn der Teilungsaktivität in der Ruhephase (G₀-Phase) vor (Abb. 2-1). In diesem Zustand können sie in manchen Geweben auch differenzierte Zellfunktionen übernehmen, während Stammzellen in dieser Ruhephase inaktiv erscheinen. In der G₁-Phase erfolgt eine massive Proteinsynthese. Dabei werden u.a. die Enzyme gebildet, die für die DNA-Synthese in der nachfolgenden Synthese-Phase (S-Phase) erforderlich sind.

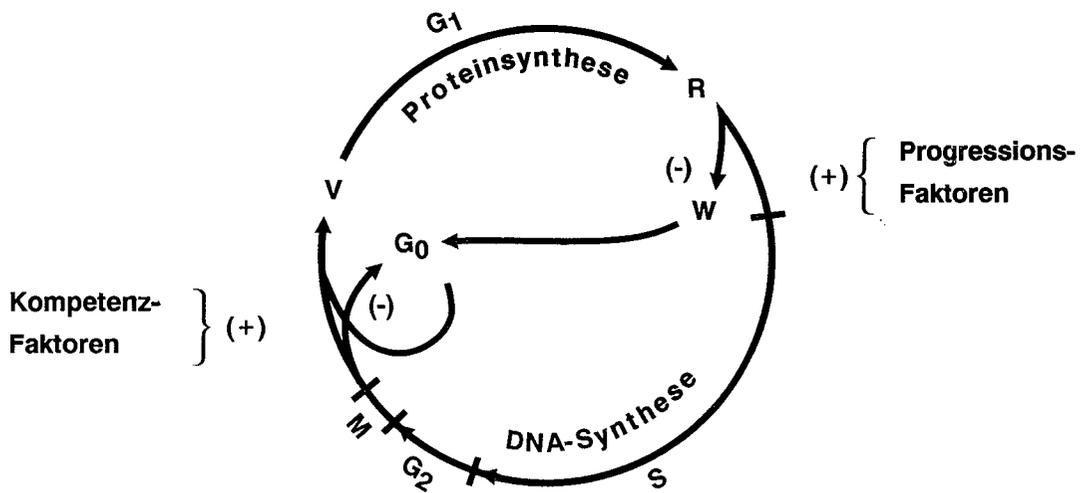


Abb. 2-1: Ablauf des Zellzyklus und Wirkung von Kompetenz- und Progressionsfaktoren auf die Mitosen (Reddy, 1994)

Die Aktivierung der Zellen in der G₀-Phase und damit ihr Übergang in die G₁-Phase wird durch eine bestimmte Gruppe von endokrinen bzw. parakrinen Wachstumsfaktoren ausgelöst, sog. **Kompetenzfaktoren** (Reddy, 1994).

Nach Stimulation der Stammzellen durch die Kompetenzfaktoren durchlaufen diese die frühe G₁-Phase bis zum sog. V-Punkt. Um diesen Punkt zu überwinden und entsprechend weitere G₁-spezifische Proteine zu synthetisieren, bedarf es der Stimulation durch überwiegend endokrine Wachstumsfaktoren aus der Gruppe der **Progressionsfaktoren**. Unter ihrem Einfluß läuft eine verstärkte Proteinsynthese ab, bis die Zellen den sog. Restriktionspunkt (R) erreichen. Auch um diesen Punkt zu überwinden und damit in die nächste Phase des Zellzyklus, die S-Phase, eintreten zu können, ist die weitere Stimulation durch Progressionsfaktoren erforderlich (Reddy, 1994).

Bleibt in dieser Phase der Stimulus aus, so stagniert die Entwicklung in der späten G₁-Phase. Dabei wird eine Art Warteposition ('W-Punkt') eingenommen. Die Zellen können allerdings innerhalb der nächsten 5-6 h durch Progressionsfaktoren noch dazu stimuliert werden, in die S-Phase einzutreten. Ohne erneute Stimulation durch Progressionsfaktoren kehren die Zellen in das G₀-Stadium zurück. Das bedeutet, daß die letzte Phase vor Beginn der DNA Synthese unter der Kontrolle von Wachstumsfaktoren aus der Gruppe der Progressionsfaktoren steht (Reddy, 1994).

In der S-Phase erfolgt dann die Verdoppelung der DNA. An diese Phase schließt sich die G₂-Phase an, gefolgt von der M-Phase, in der die eigentliche Zellteilung abläuft. Der Übergang von der Synthese-Phase nach G₂, ebenso wie von G₂ nach M, wird durch

autokrine Mechanismen kontrolliert und ist nicht mehr durch endokrine oder parakrine Wachstumsfaktoren stimulierbar.

Die intrazellulären Prozesse, die infolge der Stimulation durch Wachstumsfaktoren ablaufen, sind nicht vollständig geklärt. Eine der Reaktionen, die nach der Bindung von Kompetenz- und Progressionsfaktoren an ihre Rezeptoren ausgelöst wird, ist die Expression von Oncogenen (c-fos, c-myc und c-ras).

Die Expression jedes dieser Oncogene ist essentiell für die Progression von G1 nach S, eine Überexpression führt zu unkontrolliertem Zellwachstum (Phillipson & Sorrention, 1992; Stancel et al., 1993).

Während c-fos und c-myc in der frühen G1-Phase gebildet werden, wird c-ras in der Übergangsphase von G1 nach S gebildet. Eine Inaktivierung von c-ras durch monoklonale Antikörper oder nach Verwendung von Antisense-Oligonucleotiden verhindert, daß Zellen in die Synthesephase eintreten (Reddy, 1994).

Während in der Steuerung der Mitose damit eine Palette von Wachstumsfaktoren z.T. synergistisch zusammenwirken, liegen zur Induktion und Steuerung der Differenzierungsprozesse weitaus weniger klare Aussagen in der Literatur vor. So kann ein Teil der Wachstumsfaktoren gleichzeitig differenzierungshemmend wirken, während andere Wachstumsfaktoren synergistisch zu Differenzierungsfaktoren sind, indem sie die Ansprechbarkeit der neugebildeten Zellen für Differenzierungsfaktoren erhöhen (Lee & Han, 1990).

Dabei müssen Mitosen und Differenzierung in den verschiedenen Geweben jeweils synchron bei einer größeren Zahl von Zellen ablaufen, um ein geordnetes Gewebewachstum sicherzustellen. Diese Koordination ist nicht durch autokrine Signale allein erzielbar, sie erfordert vielmehr parakrine und endokrine Signale. Diese Abläufe müssen zudem gewebespezifisch unterschiedlich gesteuert werden, um eine Bevorzugung einzelner Gewebe im Wachstumsverlauf zu ermöglichen.

2.1.2 Charakterisierung wesentlicher Gewebe

Die für das Gesamtkörperwachstum entscheidenden Gewebe sind Knochen-, Muskel- und Fettgewebe. Diese hochspezialisierten Gewebe weisen erhebliche Unterschiede in der zeitlichen Anbildung auf, aber auch darin, in welchem Ausmaß postnatal Hyperplasie, Hypertrophie und extrazelluläre Matrixsynthese zum Wachstum des Gewebes beitragen. Nachfolgend sind wesentliche Charakteristika dieser Kompartimente auf zellulärer Ebene dargestellt. Dabei werden auch Konsequenzen der pränatalen Gewebebildung angesprochen.

2.1.2.1 Grundlagen des Knochenwachstums

Knochengewebe ist das wichtigste Stützgewebe des Organismus und bestimmt im wesentlichen Form und Größe des Körpers. Darüber hinaus erfüllt das Knochengewebe eine zentrale Funktion als Mineralstoffreservoir. Knochengewebe entsteht pränatal wie alle anderen Binde- und Stützgewebe aus Mesenchym mesodermalen Ursprungs. Im Embryo entsteht dabei als Vorläufer des knöchernen Skeletts zunächst das aus hyalinem Knorpel bestehende Primordial- oder Knorpelskelett. Dieses 'Modell' aus hyalinem Knorpel wird dann später abgebaut und durch Knochengewebe ersetzt (**chondrale Ossifikation**). Durch die chondrale Ossifikation wird der größte Teil des Skeletts gebildet. Der Vorteil dieser Strategie liegt darin, daß Knorpelgewebe schneller aufgebaut werden kann als Knochensubstanz und damit die notwendigen Stützfunktionen vor der eigentlichen Knochenbildung durch Knorpel bereits übernommen werden können (Michel, 1983; Schnorr, 1989). Einige Knochen im Kopfbereich entstehen jedoch auch direkt aus bindegewebigen Strukturen durch **desmale Ossifikation**. Der weniger aufwendige Prozeß der desmalen Ossifikation beginnt tendenziell früher als die chondrale Ossifikation. So sind die ersten Verknöcherungszentren beim Schweinefetus im Bereich der Anlage des Scheitelbeins und des Stirnbeins etwa ab Tag 40 der Trächtigkeit (Länge ca. 5 cm) nachweisbar, während die chondralen Verknöcherungsvorgänge erst ab Tag 45 (Länge ca. 7 cm) im Basalteil und den Seitenteilen des Hinterhauptbeins beginnen (Michel, 1983). Bei der chondralen Ossifikation unterscheidet sich der Ablauf der Knochenbildung auch danach, wo der Zuwachs an Substanz erfolgt. Beginnend an der Oberfläche des Knorpelmodells - bei fortgeschrittener Knochenbildung ausgehend von der Knochenhaut, dem Periost, - erfolgt prä- wie postnatal das Dickenwachstum der Knochen durch **perichondrale Ossifikation**. Als direkte Knochenbildung läuft sie dabei grundsätzlich, wie die desmale Ossifikation ab.

Im Gegensatz dazu erfolgt innerhalb des Knorpelmodells die Knochenbildung als Ersatz der Knorpelsubstanz nach deren Abbau und paralleler Mineralisation (**enchondrale Ossifikation**).

Auf zellulärer Ebene bedeutet dies, daß bei der perichondralen Ossifikation der Aufbau der Knochensubstanz unmittelbar durch **Osteoblasten** erfolgt, während bei der enchondralen Ossifikation der Osteoblastentätigkeit die Bildung, Teilung und Matrixproduktion der **Chondrocyten** vorausgeht. Damit ergibt sich Knochenwachstum prä- wie postnatal durch die Kombination von Hyperplasie und extrazellulärer Matrixproduktion.

Parallel zum Aufbau von Knochensubstanz durch die Osteoblasten findet auch stets ein erheblicher Abbau von Matrix durch spezialisierte Zellen, **Osteoklasten**, statt. Der Abbau dient primär der funktionellen Modellierung des Knochens. Dabei entsteht unter der kompakten Knochenrinde (cortikaler Knochen) die für die Stabilität wichtige bälkchenartige Feinstruktur (Spongiosa, trabekulärer Knochen).

Damit ergibt sich Knochenwachstum aus dem koordinierten Zusammenspiel höchst unterschiedlicher Zelltypen. Sie sind nachfolgend näher charakterisiert.

Der Aufbau von Knorpel ist postnatal auf bestimmte Bereiche des Knochens begrenzt. Diese Regionen, **Epiphysenfugen**, liegen bei den langen Röhrenknochen unterhalb der Endstücke (Epiphysen). Die Bildung des Knorpels erfolgt durch Hyperplasie von Stammzellen (**Chondroblasten**) und bereits differenzierten **Chondrocyten** sowie der Synthese extrazellulärer Matrix durch Chondrocyten. Der Ablauf der Verknöcherung in der Epiphysenfuge ist in Abb. 2-2 schematisch dargestellt.

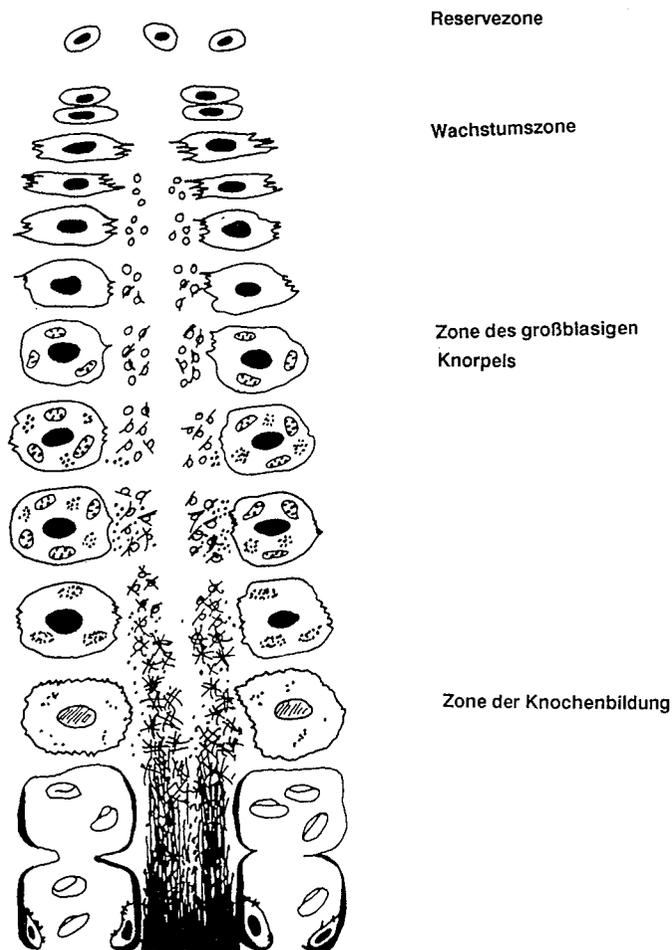


Abb. 2-2: Sequenz von Knorpelbildung und Mineralisation des Knochens in der Epiphysenfuge (Ali, 1992)

Funktionell und morphologisch können dabei folgende Bereiche unterschieden werden (nach Bucher & Wartenberg, 1989):

- die **Reservezone** mit ruhenden Stammzellen (Zona reservata)

- Zone der Knorpelzellsäulen, funktionell: **Proliferations-** oder **Wachstumszone** (Zona proliferativa). In der Wachstumszone liegen teilungsfähige junge Chondrocyten, die sich säulenförmig organisieren. Sie produzieren Proteoglycan als Grundsubstanz, das möglicherweise der Mineralisation entgegenwirkt, sowie Collagen Typ II und IX, die kovalent vernetzt werden.
- **Zone des großblasigen Knorpels** (Zona hypertrophica) mit z.T. im Bereich der letzten Reihen hypertropher Zellen bereits verkalkter Interzellulärsubstanz. Die muren hypertrophen Chondrocyten sind voluminöser als junge Chondrocyten, kugelförmiger und weisen als Hinweis auf die verstärkte Matrixsynthese vermehrtes rauhes endoplasmatisches Retikulum sowie einen ausgeprägteren Golgi-Apparat auf. Bei muren Chondrocyten verändert sich die Collagenzusammensetzung. Collagen Typ X macht 20 % der Gesamtcollagenproduktion hypertropher Chondrocyten aus und ist für dieses Stadium charakteristisch. Die Proteoglycansynthese nimmt ab (Ali, 1992).

- **Zone des Knorpelabbaus** (Zona resorbens) und **der enchondralen Knochenbildung** (Zona ossificationis)

Knorpelabbau und Mineralisation finden ausschließlich in der Nähe der hypertrophen Chondrocyten statt. Die genauen Mechanismen sind ungeklärt (Loveridge et al., 1992). Der Abbau des Knorpels erfolgt durch mehrkernige Chondroklasten, die sich in Herkunft und Morphologie von den Osteoklasten nicht unterscheiden. Der Knochenaufbau erfolgt durch Osteoblasten.

Osteoblasten gehören zur Familie der fibroblastenartigen Zellen, zu der auch Chondrocyten, Adipocyten und Myoblasten gehören (Friedenstein et al., 1987, Owen, 1988) und sind mesenchymalen Ursprungs. Sie entstehen aus Osteoprogenitorzellen, die eine sehr kurze Zellzyklusdauer (14,5 h) aufweisen, und durchlaufen in vitro 13-14 Zellteilungen, bevor sie erste Differenzierungsmerkmale der Präosteoblasten aufweisen. Charakteristische Syntheseleistungen für diese Phase sind die zunehmende Collagen-Typ-I-Bildung, die Bildung von Osteonectin, einem Protein mit Bindungsstellen für Calcium und Collagen, sowie der Beginn der Synthese von alkalischer Phosphatase, die den organisch gebundenen Phosphor für den Aufbau von Hydroxylapatit verfügbar macht. Mature Osteoblasten unterscheiden sich von den Präosteoblasten durch eine vermehrte Synthese an alkalischer Phosphatase sowie ein hoch entwickeltes endoplasmatisches Retikulum. Zudem bilden erst völlig ausgereifte Osteoblasten Osteocalcin (Loveridge et al., 1992). Osteocalcin ist eines der wichtigsten nicht kollagenen Proteine der organischen Knochenmatrix. Seine genaue Funktion ist nicht geklärt, es bindet jedoch Calcium und Hydroxylapatit (Hauschka et al., 1989).

In Abb. 2-3 sind Osteoblasten und Osteocyten im Gewebeverband dargestellt. Die Zellen weisen in Abhängigkeit vom Funktionsstatus auch eine unterschiedliche Gestalt auf. Die inaktiven Präosteoblasten liegen als flache Zellen dem an der Knochenoberfläche auf (bone lining cells, Abb. 2-3). Bereiche mit erhöhter Matrixsynthese weisen säulenförmige, dicht gepackte Osteoblasten auf. Zwischen mineralisierter Matrix und Osteoblasten ist stets eine

dünne Schicht unmineralisierter Matrix vorhanden. Die Osteoblasten bilden Matrix-Vesikel, in denen sich Kristallisationskeime befinden. Sie bilden eine geordnete Struktur mit den Collagenfasern und der übrigen organischen Matrix. Werden Osteoblasten bei der Matrixsynthese in Lacunen eingeschlossen, werden sie **Osteocyten** genannt.

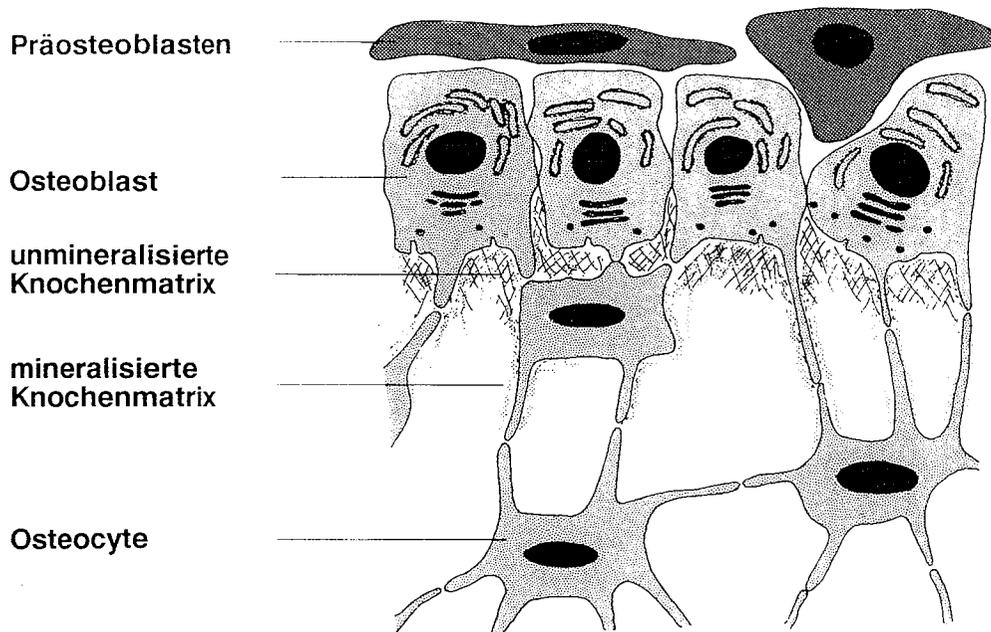


Abb. 2-3: Osteoblasten und Osteocyten im Gewebeverband (Alberts et al., 1983)

Osteocyten stehen über filamentartige Ausläufer mit anderen Osteocyten und Osteoblasten an der Oberfläche in Verbindung. Diese Ausläufer verlaufen in Canaliculi, die mit Mucopolysacchariden beschichtet sind. Die Zahl der Osteocyten pro mm^3 ist relativ konstant und legt nahe, daß der Einschluß von Osteocyten ein kontrollierter Prozeß ist. Die Funktion der Osteocyten ist jedoch nicht eindeutig geklärt. Es wird angenommen, daß sie als Detektoren fungieren und indirekt den Turnover von Knochensubstanz kontrollieren. Alternativ wird ihnen eine Rolle in der Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase zugeschrieben (Loveridge et al., 1992; Price & Russel, 1992).

Der Abbau von Knochensubstanz wird von Osteoklasten geleistet. Sie entsprechen den beim Knorpelabbau aktiven Chondroklasten (Bucher & Wartenberg, 1989). Osteoklasten und Chondroklasten sind vielkernige Zellen mit Bürstensaum, die Knochen bzw. Knorpel resorbieren und damit postnatal für die Feinmodellierung und den Umbau des Knochens entscheidend sind. Pränatal sind sie zudem für die Bildung der Markhöhle verantwortlich. Osteoklasten und Chondroklasten entstehen aus der Fusion von Makrophagen. Diese Fusion

wird durch ein parakrines Signal der Osteoblasten ausgelöst (Watkins, 1992; Rosen et al., 1994).

Im Bürstensaum der Osteoklasten sind Enzyme lokalisiert, die zur Entmineralisierung des Knochens (z.B. tartratresistente saure Phosphatase, TRAP) erforderlich sind, sowie proteolytische Enzyme, die nachfolgend die Auflösung der organischen Matrix bewirken. TRAP kann deshalb auch als Osteoklastenmarker für physiologische Untersuchungen herangezogen werden. Das Zusammenwirken der Zelltypen beim Umbau von Knochensubstanz ist in Abb. 2-4 zusammengefaßt.

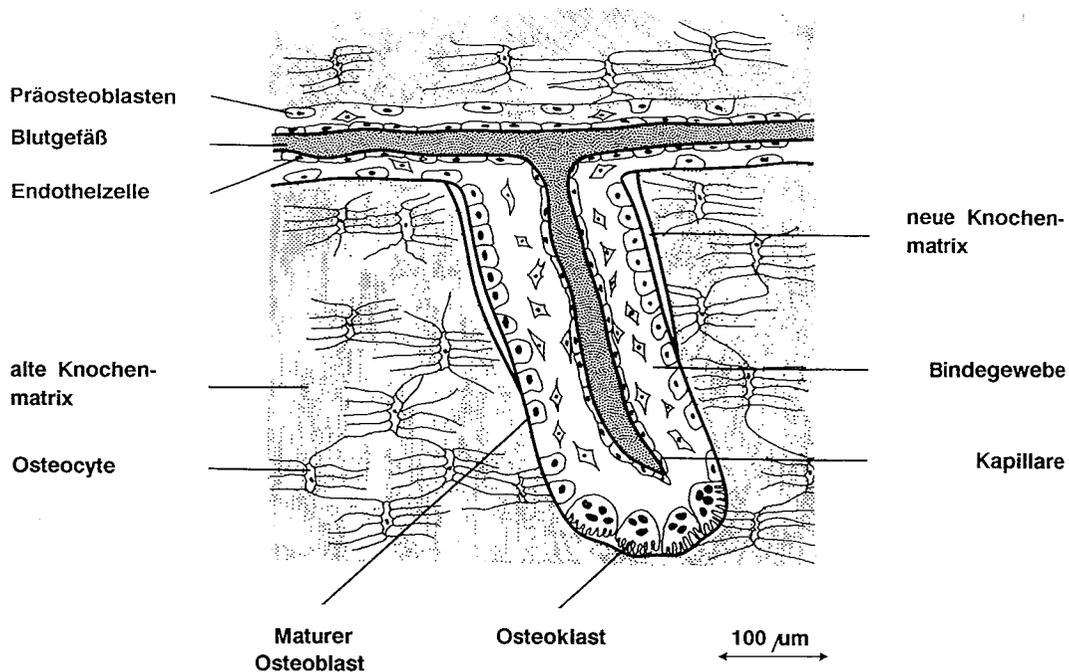


Abb. 2-4: Zusammenwirken von Osteoblasten und Osteoklasten beim Remodelling (Alberts et al., 1983)

Der Knochen turnover ist ein komplexer, streng geordneter Prozeß, der im gesamten Skelett abläuft. Die sequenzielle Erneuerung von altem Knochen erfolgt jeweils für eine definierte Knochenmenge. Der Zyklus beginnt mit vielkernigen Osteoklasten, die den Knochen auflösen. Der Abbau von Knochensubstanz vollzieht sich in zwei Schritten. Zuerst wird die Knochensubstanz demineralisiert, dann die organische Matrix aufgelöst. Die Resorptionsphase dauert 5-7 Tage. Dabei entsteht eine Resorptionslacune (Loveridge et al., 1992; Rosen et al., 1994). Osteoklasten können dabei innerhalb von 24 h $50-70\ \mu\text{m}$ tief in den Knochen eindringen und dabei ein Knochenvolumen auflösen, das der Syntheseleistung

von 100-1000 Osteoblasten entspricht (Loveridge et al., 1992). Nach einer kurzen Ruhephase läuft dann für etwa 100 Tage der Knochenaufbau. Die Häufigkeit, mit der eine solche Erneuerung abläuft, ist u.a. abhängig vom Knochentyp. So ist der Turnover bei cortikalem Knochen geringer als bei trabekulärem Knochen. Wenn der Abbau den Aufbau übersteigt, kommt es zum Verlust an Knochenmasse (Osteoporose). Aufgrund der unterschiedlichen Geschwindigkeiten der beiden Prozesse, d.h. schneller Abbau und langsamer Aufbau, laufen die meisten Formen der Osteoporosetherapie darauf hinaus, den Abbau zu bremsen (Rosen et al., 1994).

Eine Vielzahl endokriner und parakriner Faktoren ist an der Regulation des Knochenturnovers beteiligt. Dabei wird die Calciumhomöostase überwiegend durch endokrine Signale gesteuert. Ebenso erfolgt die 'Grobsteuerung' der Wachstumsgeschwindigkeit der verschiedenen Gewebe eines Organismus überwiegend endokrin, während die Feinabstimmung des Wachstums im Gewebeverband durch parakrine Mechanismen kontrolliert wird. Die lokale Anpassung an Belastungen und die Steuerung von Regenerationsvorgängen wird über über para- und autokrine Mechanismen gesteuert (Übersichten: Price & Russell, 1992; Rosen et al., 1994; Watkins, 1992; Oue et al., 1994; Pash et al., 1995).

Das Zusammenwirken von Osteoblasten und Osteoklasten ist zur Aufrechterhaltung und laufenden Erneuerung der Knochenmasse essentiell und erfordert eine enge Abstimmung zwischen beiden Zelltypen. Diese wird durch einen parakrinen Dialog sichergestellt, der z.T. auch an der Umsetzung endokriner Signale beteiligt ist. So stimulieren Osteoblasten die Osteoklasten parakrin zu verstärktem Abbau, während aktive Osteoklasten die Bildung und Syntheseleistung der Osteoblasten stimulieren (Price & Russell, 1992; Oue et al., 1994).

Im Gegensatz zu anderen Geweben bietet sich durch die beiden funktionell entgegengesetzten Zelltypen, Osteoblasten und Osteoklasten, die Möglichkeit, Aufbau und Abbau durch kontinuierlich erfaßbare Funktionsparameter abzuleiten, so daß anhand dieser Substanzen differenziert werden kann, ob ein Zuwachs an Masse durch eine erhöhte Synthese oder einen verminderten Abbau zustande kommt (Blumsohn et al., 1994).

Zur Charakterisierung des Aufbaus bietet sich als spezifisches Produkt der reifen Osteoblasten die Messung von Osteocalcin an, während z.B. TRAP als Marker der Osteoklastenaktivität, oder die Ausscheidung an Pyridinolin-Crosslinks als Marker für den Abbau der organischen Matrix in der klinischen Chemie herangezogen werden (Gundberg, et al., 1984; Hauschka et al., 1989; Blumsohn et al., 1994; Joffe et al., 1994).

Diese Funktionsparameter wurden bisher insbesondere in der medizinischen Diagnostik oder der biomedizinischen Grundlagenforschung eingesetzt. Serielle Messungen des Osteoblastenmarkers Osteocalcin beim Schwein fehlen jedoch bisher. Die Messung von Osteocalcin beim Schwein stellt jedoch eine attraktive Möglichkeit dar, durch kontinuierliches Monitoring in Blutproben die Syntheseaktivität der Osteoblasten in Beziehung zu wachstumsregulierenden Hormonen zu erfassen. Daher wurde ein Meßverfahren für Osteocalcin aufgebaut (s. auch Essig, 1995) und im Rahmen einiger Untersuchungen eingesetzt.

2.1.2.2 Grundlagen des Muskelwachstums: Bau der Muskulatur und Fasertypen

Die Muskulatur ist das wesentliche, wertbestimmende Gewebe des Schlachtkörpers und stellt beim Schwein - wie auch bei anderen Tierarten - mit 56% den größten Proteinpool des Körpers dar (Schultz & Oslage, 1976 nach Eggum, 1989). Funktionell stellt sie den aktiven Anteil des Bewegungsapparates dar. Der Bewegungsaktivität liegen geordnete Kontraktionen zugrunde, die ablaufen, indem sich die kontraktile Elemente (Myofibrillen) der einzelnen Muskelzellen (Muskelfasern) in Konsequenz von nervösen Signalen verkürzen. Die Gesamtheit eines Neurons und seiner von ihm innervierten Muskelfasern wird als motorische Einheit bezeichnet. Innerhalb einer motorischen Einheit erfolgen Kontraktionen nach dem Alles-oder-Nichts Prinzip, d.h. eine abgestufte Reaktion innerhalb einer motorischen Einheit ist nicht möglich. Dabei können in der Bewegungsmuskulatur bis zu 1600 Muskelfasern von einem Neuron innerviert werden.

Der prinzipielle Aufbau der Muskulatur ist in Abb. 2-5 dargestellt.

Muskelfasern stellen damit die kleinste zelluläre Einheit des Muskels dar. Muskelfasern sind vielkernige, langgestreckte Zellen, die eine Länge von mehr als 10-50 mm erreichen können (Irving et al., 1988). Sie bestehen aus parallel angeordneten Myofibrillen, die aus identischen funktionellen Elementen, den Sarkomeren, aufgebaut sind. Sarkomere bestehen aus Actin- ('dicken') und Myosin- ('dünnen') Filamenten (s. Abb. 2-5) und stellen die kontraktile Untereinheiten des Muskels dar.

Muskelfasern werden nach ihren Stoffwechseleigenschaften in verschiedene Fasertypen eingeteilt. So werden weiße (fast twitch glycolytic), rote (slow twitch oxydative) und intermediäre (fast twitch oxydative) Fasern unterschieden. Weiße Fasern reagieren rasch (maximale Spannung in ca. 20 msec), rote Fasern langsamer (maximale Spannung in ca. 80 msec) (Hamm, 1991). Weiße Fasern weisen hohe Glycogenkonzentrationen und eine geringe Mitochondrienzahl auf und sind von der Enzymausstattung auf die anaerobe Energiegewinnung durch Abbau des Glycogens zum Lactat spezialisiert. In roten Fasern erfolgt die Energiegewinnung auf oxydativem Wege. Entsprechend sind sie auf eine gute Blutversorgung angewiesen. Zudem sind rote Fasern mitochondrienreich und weisen nur einen geringen Glycogengehalt auf. Sie erreichen im Vergleich zu weißen Fasern jedoch meist nur einen geringeren Faserdurchmesser (Novakovski & McCusker, 1993; Feddern, 1994).

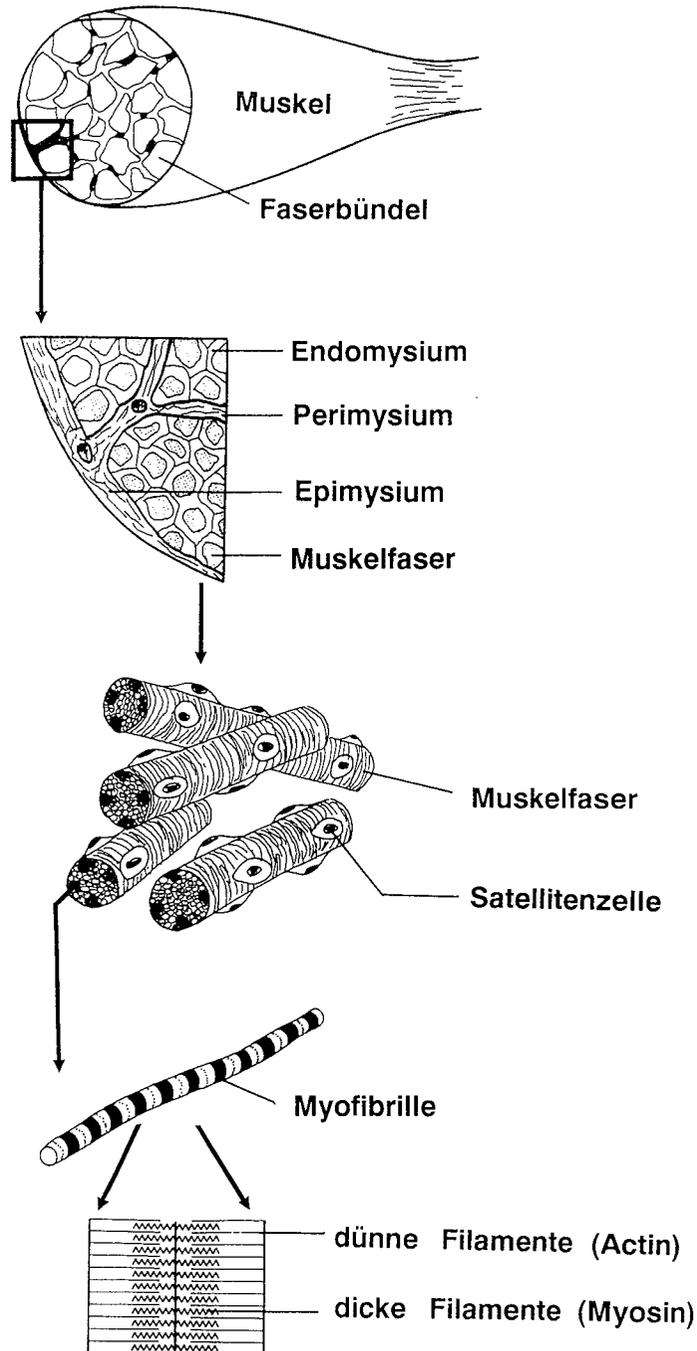


Abb. 2-5: Bau der Muskulatur (nach Swatland, 1984; Rathfelder, 1991)

Bei der Muskulatur ist im Gegensatz zu anderen Geweben des Schlachtkörpers das postnatale Wachstum nahezu ausschließlich auf eine Vergrößerung der bei der Geburt vorhandenen Muskelfasern zurückzuführen. Daher kommt der pränatalen Muskelbildung eine erhebliche Bedeutung für das postnatale Wachstumsvermögen eines Organismus zu.

Daher sind nachfolgend wesentliche Aspekte der pränatalen Myogenese zusammengefaßt. Muskulatur entwickelt sich aus einkernigen Zellen mesodermalen Ursprungs. Die Bildung ist in Abb. 2-6 dargestellt.

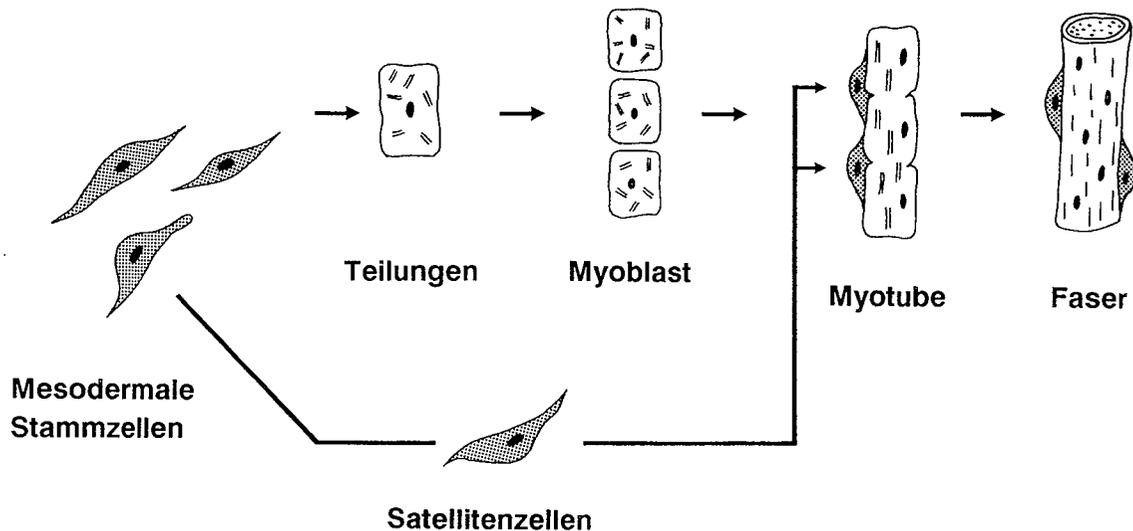


Abb. 2-6: Pränatale Bildung der Muskelfasern aus mesodermalen Stammzellen (Vorlesungsunterlagen des FG Tierhaltung & Leistungsphysiologie, 1994)

Beim Schweineembryo entwickeln sich mesenchymale Stammzellen bereits um Tag 18-20 in den Gliedmaßenstummeln zu myogenen Vorläuferzellen (Novakovski & McCusker, 1993). In der folgenden Fetalentwicklung bilden sich einkernige **Myoblasten**, die sich teilen und organisieren, um dann später zu fusionieren. Bei den durch die Fusion entstandenen vielkernigen **Myotuben** liegen die Zellkerne anfangs in der Mitte. Die myofibrillären Proteine werden ausgerichtet, so daß sarkomerartige Strukturen entstehen. Die Myotuben sind nicht mehr teilungsfähig. Mit zunehmender Proteinsynthese in den Myotuben wandern die Kerne in die Peripherie, so daß das typische Erscheinungsbild der muren Muskelfasern resultiert (Dayton & Hathaway, 1989; Novakovski & McCusker, 1993).

Auch bei den myogenen Vorläuferzellen lassen sich zwei verschiedene Typen nachweisen, die frühen und die späten 'Muscle-colony forming cells' (MFC). Die frühen MFC, die Primärfasern, können sich zu allen drei Fasertypen weiterentwickeln. Dabei dominiert die Bildung von langsamen Fasern. Nach dieser ersten Welle der Muskelfaserbildung wandern dann die späten MFC ein, die sich ausschließlich zu schnellen und intermediären **Sekundärfasern** differenzieren können (Novakovski & McCusker, 1993). Sie lagern sich um die vorhandenen Fasern an und bilden einen erheblichen Anteil der Skelettmuskulatur. Die Bildung der Sekundärfasern beginnt beim Schwein etwa am Tag 55 und endet zwischen

Tag 70-100 der Trächtigkeit (Swatland, 1984). Da sich die roten Fasern aus frühen Muscle-colony forming cells rekrutieren, reifen 'rote' Muskeln mit Dominanz roter Fasern (wie z.B. M. peroneus longus, M. biceps femoris, M. trapezius) früher aus als 'weiße' Muskeln (z.B. M. longissimus dorsi). Anhand der Daten für M. longissimus dorsi und M. peroneus longus (Unterschenkel) wird diese unterschiedliche Entwicklungsgeschwindigkeit deutlich (Abb. 2-7; Swatland, 1984).

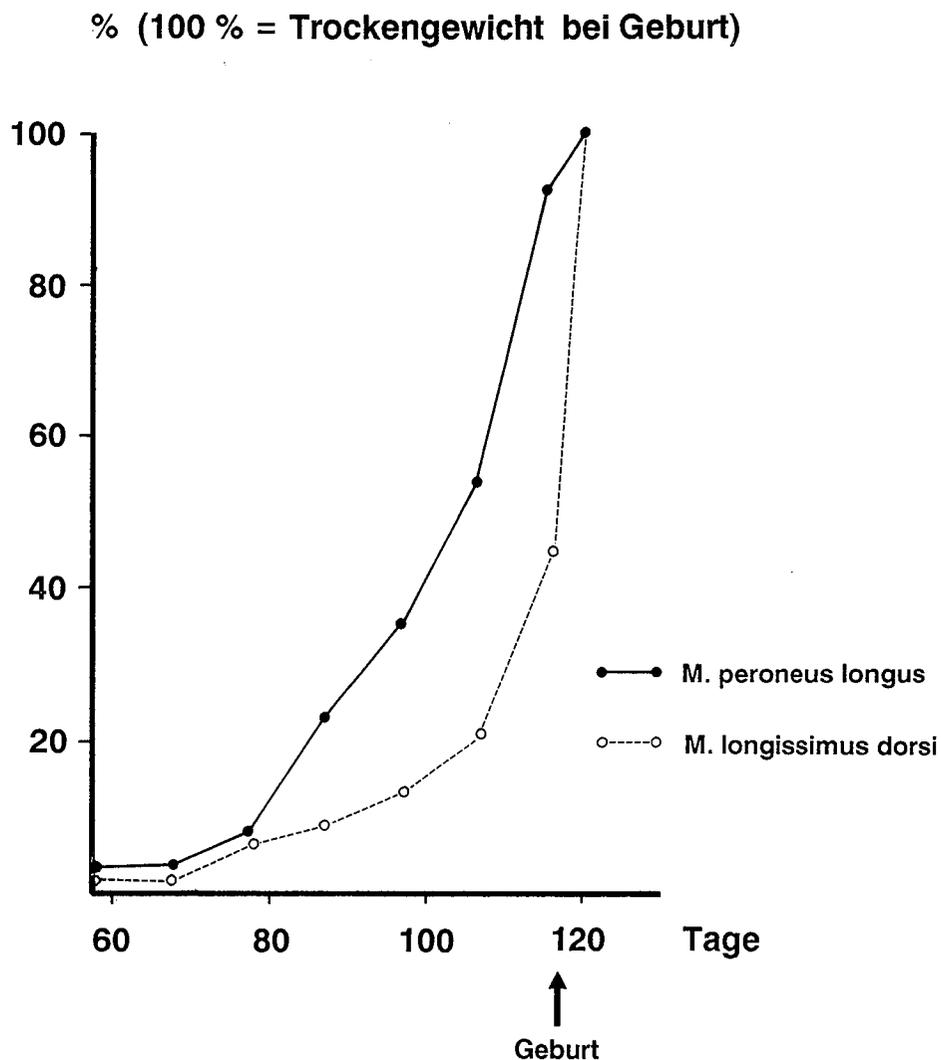


Abb. 2-7 Relative Wachstumsgeschwindigkeit eines roten und eines weißen Muskels beim Schwein (Swatland, 1984)

Die Bildung von Muskelfasern läuft damit überwiegend im zweiten Trimester der Trächtigkeit ab. Gegen Ende der Trächtigkeit verlangsamt sich die Myoblastenteilung, bis

die endgültige Muskelfaserzahl vor der Geburt bereits erreicht wird (Dayton & Hathaway, 1989). Da postnatal keine Faservermehrung mehr stattfindet, wird bereits in diesem frühen Stadium das Muskelbildungsvermögen weitgehend festgelegt. Bei Kümmerern sind bereits pränatal weniger Muskelfasern angelegt als bei normalentwickelten Feten und ermöglichen postnatal nur ein reduziertes Muskelwachstum. Dabei sind insbesondere die schnellen Sekundärfasern betroffen (Swatland, 1984).

Entsprechend ist postnatales Muskelwachstum weitgehend auf Hypertrophie, d.h. Faservergrößerung, zurückzuführen. Dabei sind Zellteilungen der Satellitenzellen, die den Muskelfasern als 'gefangene Myoblasten' (Stammzellen; s. Abb. 2-6 und 2-8) aufliegen, von zentraler Bedeutung.

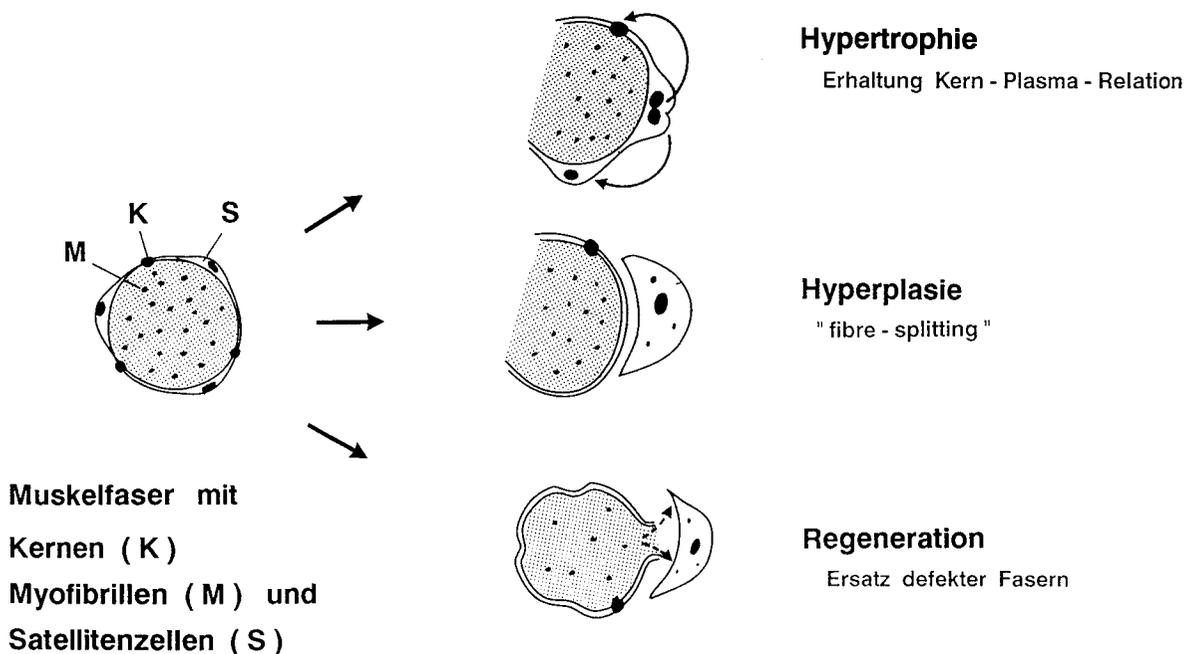


Abb. 2-8: Funktionen der Satellitenzellen (Claus & Weiler, 1994a)

Die unterschiedlichen Funktionen der Satellitenzellen sind in Abb. 2-8 zusammengefaßt. Die Satellitenzellen stellen im Verlauf des Wachstums die Aufrechterhaltung der Kern-Plasma-Relation sicher, da sie für die Bildung zusätzlicher Kerne verantwortlich sind

(Novakovski & McCusker, 1993). Weitergehend wird den Satellitenzellen eine Schlüsselrolle für die Hyperplasie, die unter extremen Trainingsbedingungen beobachtet wird (fibre-splitting), und die Regeneration defekter Fasern zugesprochen (Alway et al., 1989, Giddings & Gonyea, 1992).

Muskelfasern wachsen sowohl durch Zunahme des Faserdurchmessers als auch der Faserlänge. Die Verlängerung der Muskelfaser ist hierbei weitgehend auf den Aufbau neuer Sarkomere zurückzuführen und nur zu etwa 20% auf die Vergrößerung der einzelnen Sarkomere. Ebenso trägt die Vergrößerung des Faserdurchmessers zum Wachstum der Muskeln bei. Dabei bestehen jedoch Unterschiede im Wachstumsvermögen zwischen den Fasertypen des Muskels (Ashmore et al., 1972). Weiße Fasern können aufgrund des glycolytischen Stoffwechsels einen weitaus größeren Durchmesser erreichen als die sauerstoffabhängigen roten Fasern.

Diese Zusammenhänge lassen sich bei wachsenden Haus- und Wildschweinen demonstrieren. Bei Haus- und Wildschweinen unterscheiden sich im ersten Lebensmonat die beiden extremen Fasertypen im Rückenmuskel nur geringfügig in der Faserfläche (Hausschwein 6,5 kg: rote Fasern: $775 \mu\text{m}^2$, weiße Fasern: $910 \mu\text{m}^2$; Wildschwein 2,7 kg: rot: $360 \mu\text{m}^2$, weiß: $305 \mu\text{m}^2$). Bei 7 Monate alten Hausschweinen (121 kg) sind die weißen Fasern auf $7335 \mu\text{m}^2$ angewachsen, während die roten Fasern gleichzeitig nur eine Faserfläche von $4995 \mu\text{m}^2$ aufweisen (Bader, 1983). Bei gleich alten Wildschweinen (30 kg) ist die absolute Fläche der weißen und roten Fasern etwa um den Faktor 2,5 kleiner, der relative Unterschied zwischen roten und weißen Fasern ist jedoch nun genau so ausgeprägt wie beim Hausschwein (Bader, 1983). Solche Unterschiede in der Fasergröße zeigen sich in einer Vielzahl von Untersuchungen bei den unterschiedlichsten Schweineherkünften (Übersicht: Rathfelder, 1991).

Das unterschiedliche Wachstumsvermögen der Fasertypen erklärt auch, warum mit züchterischer Steigerung der Fleischfülle auch der Anteil der größeren weißen Fasern in den verschiedenen Muskeln erhöht wurde (z.B. *M. longissimus dorsi*: Rahelic & Puac, 1981; Bader, 1983; *M. psoas maior*: Bader, 1983; *M. gracilis*: Weiler et al., 1995a; *M. gluteus*: Essen-Gustavson & Lindholm, 1984; *M. semitendinosus*: Essen-Gustavson & Lindholm, 1984).

Daten aus unserer Studie bei Haus- und Wildschweinen (*M. gracilis*) sind in Tabelle 2-1 zusammengefaßt.

Tab. 2-1: Anteil der Fasertypen (%) bei Haus- und Wildschweinen im *M. gracilis* (Weiler et al., 1995a)

Gruppe	Fasertyp		
	rot	intermediär	weiß
Hausschweine			
Kastraten	15,5	11,0	73,6
Sauen	15,6	18,6	65,8
Wildschweine			
präpuberal	21,5	31,9	47,6
matur	36,6	50,1	13,3

Die Verschiebung hin zu weißen Fasern bei steigender Gesamtkörperbemuskelung war in unseren Untersuchungen beim *M. gracilis* schwächer ausgeprägt als in anderen Untersuchungen beim *M. longissimus dorsi* (Rahelic & Puac, 1981; Bader, 1983). Der *M. gracilis* wurde durch die züchterische Steigerung der Fleischfülle jedoch quantitativ weniger beeinflusst als der *M. longissimus dorsi*. Unsere Daten deuten beim Wildschwein zusätzlich eine altersabhängige Verschiebung der Fasertypen zu Gunsten der roten und intermediären Fasern an. Es ist naheliegend, diese Verschiebung in der Faserzusammensetzung mit den Bewegungsmöglichkeiten zu erklären, die den Wildschweinen zur Verfügung standen. Dabei ist eine solche Auswirkung der Bewegung erst als Langzeiteffekt anzunehmen, da durch kurzfristiges Sprint- oder Ausdauertraining bei Schweinen keine signifikante Veränderung der Faserzusammensetzung erreicht werden konnte (Fitts et al., 1973). Neben diesen physiologischen Fasertypen können z.T. auch 'giant fibers' nachgewiesen werden, die als degenerierende Fasern anzusehen sind. Sie weisen typische Merkmale nekrotischer Zellen auf und heben sich deutlich als große ödematisiert wirkende Fasern mit kreisförmigem Querschnitt und homogen wirkendem Sarkoplasma von den normalen Fasern mit polygonalem Querschnitt ab (Bader, 1983; Handel & Stickland, 1986). Ihr Durchmesser ist dabei im Durchschnitt um 35% größer als der weißer Fasern (Rathfelder, 1991). Sie stellen beim Hausschwein etwa 1% der Fasern (Handel & Stickland, 1986; Rathfelder, 1991), während beim Wildschwein diese Faserdegeneration nicht beobachtet wurde (Bader, 1983; Weiler, et al., 1995a).

Leicht unterschiedliche Befunde ergaben sich beim Vergleich der nur wenig bemuskelten Meishan-Schweine (MS) mit Large White-Schweinen (LW) (Bonneau et al., 1990). Hier erklärten sich die Unterschiede in der Bemuskelung weitaus weniger aus einem unterschiedlichen Anteil der Fasertypen als aus der absoluten Zahl der Fasern. Die Quantifizierung der Fasern des *M. semitendinosus* bei den Meishan zeigte, daß im Vergleich zu den Large White weniger Muskelfasern angelegt sind und dabei auch der Anteil der roten Fasern deutlich höher ist (oxydative Fasern: Meishan: 128 000, Large

White: 193 000; glycolytische Fasern: Meishan: 136 000, Large White: 232 000). Während zwischen beiden Rassen im ersten Lebensmonat kein signifikanter Unterschied in der Faserfläche nachweisbar war, wurde im Verlauf des Wachstums bei den Large White die Neigung zum glycolytischen Stoffwechsel dadurch verstärkt, daß der Faserquerschnitt der weißen Fasern bei maturen Large White fast doppelt so groß war wie bei den Meishan (7770 vs 4345 μm^2). Entsprechend war auch die Aktivität der glycolytischen Enzyme bei der Rasse Large White erhöht. In der Fläche der oxydativen Fasern war kein signifikanter Unterschied vorhanden (Bonneau et al., 1990).

Damit deutet sich an, daß die züchterische Steigerung der Bemuskelung zu einer Dominanz der weißen Fasern führt, die sowohl auf einen erhöhten Anteil der glycolytischen Fasern als auch auf einen gesteigerten Faserquerschnitt zurückgeführt werden kann. Da die Enzymausstattung der weißen Fasern lediglich einen Abbau der erheblichen Glycogenreserven nur bis zum Lactat zuläßt, ist damit auch ein Kausalzusammenhang zwischen steigender Bemuskelung und der verminderten Fleischqualität bei fleischreichen Rassen (PSE) anzunehmen.

2.1.2.3 Bau und Funktion des Fettgewebes

Fettgewebe ist der größte Speicher für Energie. Darüber hinaus übernimmt Fettgewebe jedoch auch Schutzfunktionen, indem es innere Organe gegen mechanische Belastung schützt oder als Isolierung die Wärmeabgabe vermindert. Triglyceride stellen für den Organismus die wesentliche Speicherform für Energie dar. Sie werden überwiegend in spezialisierten Zellen, den Adipocyten, synthetisiert und eingelagert. Diese Zellen sind mesodermalen Ursprungs und werden z.T. bereits pränatal gebildet, jedoch entsteht die Mehrzahl postnatal aus Stammzellen (Retikulumzellen).

Aufgrund der funktionellen Erfordernisse sind die Adipocyten im Vergleich zu den hochspezialisierten Knochen- und Muskelzellen nicht so stark ausdifferenziert und damit immer noch relativ primitiv. Zudem besteht weder funktionell noch zellphysiologisch die Notwendigkeit, dieses Kompartiment weit auszudifferenzieren, da auch noch postnatal aus Retikulumzellen neue Fettzellen gebildet werden können. Anders ist die Situation beim hochspezialisierten braunen Fettgewebe, das bei anderen Species zentrale Funktionen in der Thermoregulation des Neugeborenen übernimmt (Swatland, 1984). Da beim Schwein dieses Gewebe nicht ausgebildet wird, ist nachfolgend nur das weiße Fettgewebe besprochen. Morphologisch wandeln sich die spindelförmigen Mesenchymzellen zu plurivakulären Fettzellen mit zahlreichen kleinen Fetttropfchen. Sie liegen als läppchenartige Aggregate in der Nähe von Kapillaren (Schnorr, 1989). Nachdem sich die Fetttropfchen zu größeren Fettkugeln vereinigt haben, entstehen typische univakuläre Fettzellen mit randständigem Kern, wie in Abb. 2-9 schematisch dargestellt.

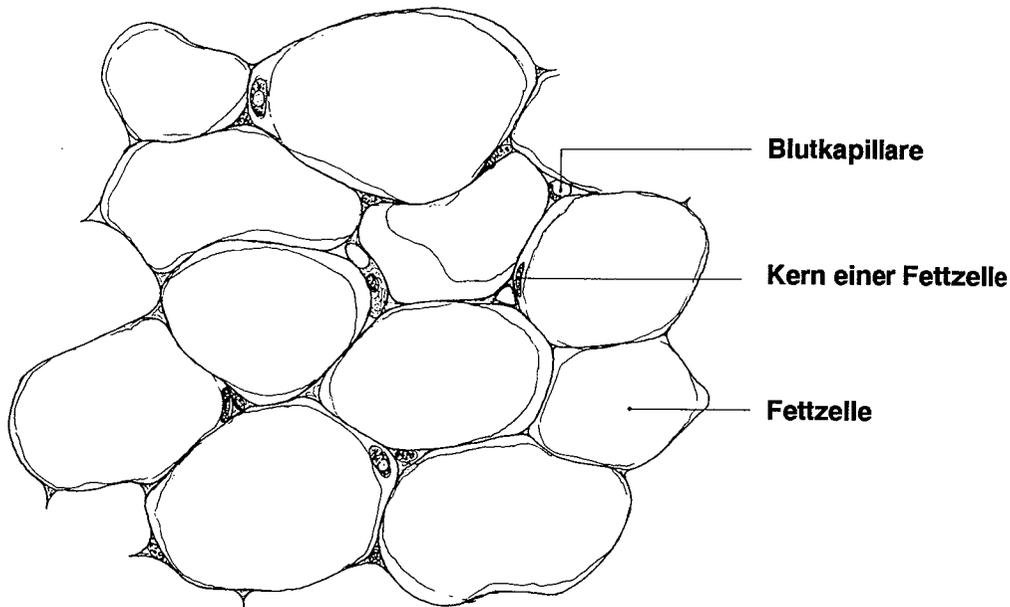


Abb. 2-9: Bau der Fettzellen (Bucher & Wartenberg, 1989)

Zunächst ist die pränatale Vergrößerung der Fettdepots fast ausschließlich auf die weitere Rekrutierung von Zellen rückführbar, da nur eine geringe Hypertrophie stattfindet. Die Hyperplasie ist auch noch in der Endphase der Trächtigkeit deutlich ausgeprägt. So nimmt zwischen Tag 90 und Tag 105 der Trächtigkeit die Zahl der Fettzellen sowohl in der inneren als auch der äußeren Schicht des subcutanen Fettgewebes stark zu (innere Schicht: +30%; äußere Schicht: +500%). Gleichzeitig vergrößern sich die Fettzellen, da die Lipideinlagerung in diesem Zeitraum auf das dreifache ansteigt (Hausman & Hausman, 1993). Am Tag 105 beträgt der Durchmesser der subcutanen Fettzellen etwa $16 \mu\text{m}$, während die Fettzellen des Organfettes (perirenales Fett) bereits einen Durchmesser von etwa $21 \mu\text{m}$ aufweisen. Die Lipidtröpfchen machen bei den perirenenalen Zellen zu diesem Zeitpunkt bereits 52% der Fläche aus, während in den subcutanen Fettzellen der Anteil erst 37% beträgt (Hausman & Hausman, 1993). Immunhistochemische Arbeiten zeigen jedoch, daß zu diesem Zeitpunkt auch eine große Zahl von Präadipocyten ohne Lipideinlagerungen im Gewebe vorliegt, die mikromorphologisch nicht erfaßt werden.

Postnatal ist der Zuwachs an Fettgewebe sowohl auf Hyperplasie als auch auf eine starke Hypertrophie rückführbar. Während bei der Geburt das Fettgewebe nur 1-3% der Körpermasse ausmacht, steigt der Anteil innerhalb von vier Wochen auf 18% (Farnworth & Kramer, 1987). Die Hypertrophie von Fettzellen dominiert noch in den ersten fünf Lebensmonaten, danach die Hyperplasie der Fettzellen (Swatland, 1984). Dabei können

Adipocyten einen Durchmesser von ca. 100 μm erreichen. Als Speicherzellen sind sie mit Triglyceriden gefüllt, der Kern liegt flachgedrückt am Rand der Zelle, die Zellorganellen und das Cytoplasma treten gegenüber dem großen Triglyceridtropfen in den Hintergrund.

Das Fettgewebe läßt sich nach der anatomischen Lage und Funktion in vier wesentliche Kompartimente einteilen: das **Organfett** (Körperhöhle), das **subcutane Fett** (Unterhaut) sowie das **intermuskuläre Fett** (zwischen einzelnen Muskeln) und **intramuskuläre Fett** (zwischen Muskelfaserbündeln). Das Organfett dient neben seiner Funktion als Energiespeicher dem mechanischen Schutz von Organen, während dem subcutanen Fett speciesabhängig auch die Aufgabe der Verminderung der Wärmeabgabe zukommt. Die Bildung der Fettdepots erfolgt sequenziell entsprechend den Gesetzmäßigkeiten des allometrischen Wachstums (s. Kap. 2.2.1.). Dabei hat beim Schwein das Organfett die höchste Wachstumsgeschwindigkeit, gefolgt vom subcutanen und intermuskulären Fett, während das intramuskuläre Fett die geringste Wachstumsgeschwindigkeit aufweist (Swatland, 1984).

Für das Ausmaß der Fettbildung ist primär die aufgenommene Energiemenge entscheidend. Die Fettsäuren für die Lipogenese können dabei beim Schwein z.T. direkt aus der Nahrung stammen. Damit erklärt sich auch, warum beim Schwein das Fettsäuremuster des Futterfettes auch den Anteil ungesättigter Fettsäuren im Körperfett mit beeinflussen kann. Alternativ zur Verwendung von Fettsäuren aus der Nahrung erfolgt die Synthese von Fettsäuren in der Leber, von der aus Fett als Lipoprotein-Komplexe (VLDL) zu den Fettzellen transportiert wird. Das de novo synthetisierte Fett enthält überwiegend Stearin- und Ölsäure als Fettsäuren (Swatland, 1984; Vernon, 1986). Damit erklärt sich auch, warum bei geschlechts- oder rasseabhängig gesteigerter Fettbildung auch der Anteil an gesättigten Fettsäuren im Körperfett erhöht ist (Farnworth & Kramer, 1987). Die Triglyceride werden zum Transport gespalten und die Fettsäuren in die Zellen transportiert. Die Abspaltung der Fettsäuren für den Transport in die Zelle erfolgt unter Einwirkung der Lipoprotein-Lipase, die endokrin aktiviert wird (Wallis et al., 1985; Tikkanen, 1990). In den Fettzellen werden dann die Fettsäuren und ein neugebildetes Glycerinmolekül (Glycerol-3-phosphat) zu Fettmolekülen zusammengesetzt. Beim Schwein dominiert Glucose als Substrat für die Lipogenese, da nahezu die gesamte Synthese von Glycerol-3-phosphat hieraus erfolgt (Swatland, 1984).

2.1.3 Turnover von Körpersubstanz als physiologisches Prinzip

Im Organismus laufen während des gesamten Lebens anabole und katabole Prozesse parallel ab. Pränatal sowie postnatal bis zum Erreichen des maturaen Gewichts ist der Aufbau an Körpersubstanz größer als der Abbau. Beim maturaen Tier sind anabole und katabole Prozesse im Gleichgewicht, in der Phase des Alterns überwiegen katabole Prozesse. Diese Veränderungen der Stoffwechsellage sind in Abb. 2-10 schematisch dargestellt.

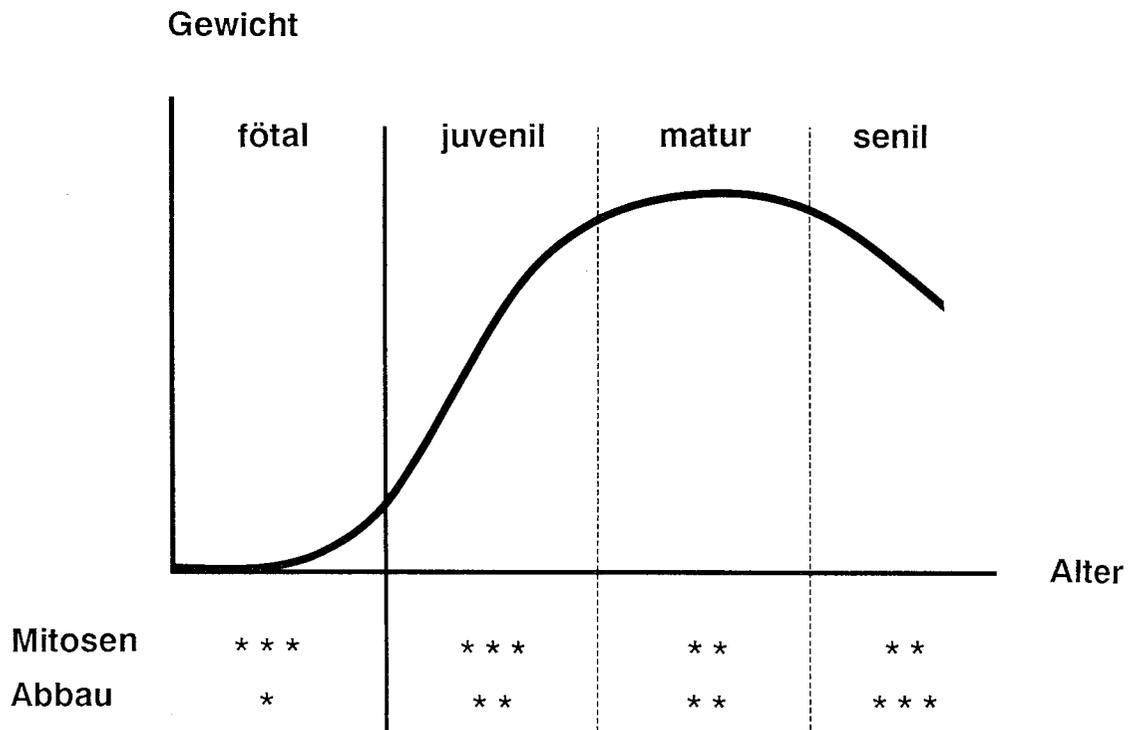


Abb. 2-10: Anabole und katabole Stoffwechsellage in Abhängigkeit vom Alter (Claus & Weiler, 1994a)

Die Abbauprozesse sind physiologisch sinnvoll, auch wenn die laufende Kompensation des Abbaus durch Neusynthesen einen erheblichen Energieaufwand bedingt. So findet Abbau statt, um Energie, Proteine oder Mineralstoffe bei Nahrungsmangel zu mobilisieren, um die Menge und die Aktivität spezifischer Enzyme zu regulieren, um bei Zellverschleiß defekte Proteine und andere Zellbestandteile zu beseitigen, aber auch um fehlerhafte Neusynthesen auszusondern. Entsprechend diesen Ursachen gibt es zwischen den verschiedenen Organen und Geweben Unterschiede im Turnover, d.h. dem Ausmaß der Abbauprozesse und der Syntheseleistungen, die für den Ersatz der abgebauten Substanz erforderlich sind.

Das Ausmaß des Gewebeturnovers läßt sich beim murenen Tier durch die fraktionelle Proteinsynthese charakterisieren. Dieses Kriterium beschreibt, wieviel Prozent eines Gewebes pro Zeiteinheit (Tag) neu synthetisiert wird. Da beim murenen Organismus definitionsgemäß anabole und katabole Prozesse im Gleichgewicht sind, charakterisiert das Ausmaß der Synthesen gleichzeitig auch den Abbau. Dieser Abbau muß beim wachsenden Tier nicht nur kompensiert werden, sondern darüber hinaus muß auch Protein für den

Zuwachs synthetisiert werden. Der Anteil der Synthesen, die letztendlich zum Proteinansatz führen (Effizienz der Proteinsynthese), nimmt dabei ebenfalls im Verlauf der Jugendentwicklung ab (Simon, 1989; Bergen & Merkel, 1991). Das Ausmaß der fraktionellen Proteinsynthese unterscheidet sich damit auch zwischen maturen und wachsenden Tieren. Ein Beispiel für diese Zusammenhänge ist in Tabelle 2-2 zusammengefaßt (Simon, 1989)

Tab. 2-2: Proteinsynthese, Proteinansatz und resultierende Effizienz der Proteinsynthese bei der Ratte in Abhängigkeit vom Alter (nach Simon, 1989)

Alter (Wochen)	Proteinsynthese (%/Tag)*	RNA (mg/g Protein)	Proteinansatz (%/Tag)*	Effizienz der Synthese (%)
3	31	2,1	7,3	23,5
8	18	1,5	1,9	10,5
44	12	0,9	0,2	1,7
105	11	0,9	0	0

*: Protein des Gesamtkörpers zum Untersuchungszeitpunkt entspricht jeweils 100 %

Damit sind bei einem Alter von 105 Tagen täglich 11 % des Körperproteins neu zu synthetisieren, um die physiologischen Verluste durch Proteinabbau zu kompensieren. Beim wachsenden Organismus repräsentiert der Proteinansatz nur etwa ein Viertel der täglichen Proteinsynthese. Diese Zahlen wurden für den Gesamtkörper bei der Ratte ermittelt, eine ähnlich niedrige Effizienz der Synthese deutet sich jedoch auch für wachsende landwirtschaftliche Nutztiere wie das Schwein an (s. Tabelle 2-3). So beträgt die Effizienz der Synthese bei wachsenden Schweinen nur etwa 10-29% (Reeds et al., 1980; Mulvany et al., 1985; Bergen & Merkel, 1991; Reeds, 1989).

Tab. 2-3: Proteinsynthese, Proteinansatz und resultierende Effizienz der Proteinsynthese beim Schwein in Abhängigkeit vom Mastgewicht (nach Bergen & Merkel, 1991)

Gewicht (kg)	Proteinsynthese		Proteinansatz		Effizienz der Synthese (%)
	(g/Tag)	(%/Tag)*	(g/Tag)	(%/Tag)*	
22	91,5	6,0	24,4	1,6	26,7
45	167,9	4,8	49,0	1,4	29,2
90	303,9	4,4	69,1	1,0	22,7

*: Gesamtmuskelmasse zum Untersuchungszeitpunkt entspricht jeweils 100 %

Es muß berücksichtigt werden, daß in Tabelle 2-3 nur die fraktionelle Proteinsynthese der Muskulatur angegeben ist, so daß sich die Angaben auf ein Gewebe mit besonders niedrigem Turnover beziehen (s. auch Tab. 2-4).

Das Ausmaß der fraktionellen Proteinsynthese spiegelt sich dabei alters- und gewebeabhängig auch im RNA-Gehalt/g Protein wider (s. Tab. 2-2; Simon, 1989; Lobley, 1993). So ist beim Schaf für die Muskulatur eine Abnahme der fraktionellen Proteinsynthese von 18% in der ersten Lebenswoche auf 3% beim maturen Tier festzustellen, während gleichzeitig der RNA-Gehalt von 12 mg/g Protein auf 5 mg/g sinkt (Lobley, 1993).

Neben diesen Altersunterschieden ergeben sich erhebliche Differenzen im Ausmaß des Turnovers zwischen den Geweben. Die Muskulatur, als Hauptproteindepot des Körpers, weist im Vergleich zu anderen Geweben die niedrigste fraktionelle Proteinsynthese auf (Simon, 1989; Bergen & Merkel, 1991; Ponter et al., 1994a). Dies wird insbesondere dann deutlich, wenn man die Synthese der Skelettmuskulatur mit den Daten für Gewebe des Magen-Darm-Trakts vergleicht (s. Tab. 2-3 und 2-4). Daten für die unterschiedlichen Organsysteme sind in Tabelle 2-4 zusammengefaßt. Der Gastrointestinaltrakt weist zudem im Gegensatz zur Muskulatur lebenslang eine hohe Syntheserate auf, so daß der altersabhängige Rückgang weniger ausgeprägt ist (Ponter et al., 1994a).

Tab. 2-4: Fraktionelle Proteinsynthese (% pro Tag) bei 20 kg schweren Lämmern (Buttery & Vernon, 1980) und 50 kg schweren Schweinen (Simon, 1989)

Gewebe	Fraktionelle Proteinsynthese (% pro Tag)	
	Lamm	Schwein
Jejunum	25	39
Leber	24	20
Pansenwand/Magen	17	28
Nieren	15	17
Lunge	15	18 *
Gehirn	8	9 *
Zwerchfell	4	4
M. gastrocnemius	3	4
M. longissimus dorsi	2	5
Herz	1	6

*: 75 kg Schweine

Zwischen einzelnen Untersuchungen ergeben sich dabei Differenzen durch die z.T. unterschiedlichen Methoden, die zur Erfassung der fraktionellen Proteinsynthese eingesetzt werden, aber auch aus dem Fütterungsregime (Simon, 1989). So ergaben Untersuchungen 3-9 h nach der Fütterung doppelt so hohe Werte für die fraktionelle Proteinsynthese im Magen-Darm-Trakt wie 6-12 h nach der Fütterung. Die Werte für die Proteinsynthese in der Muskulatur waren dabei um ca. ein Viertel höher als drei Stunden später (Simon, 1989). Angesichts dieser Einflußfaktoren sind die Werte für die fraktionelle Proteinsynthese des Gesamtorganismus bei wachsenden Schweinen in der Literatur relativ einheitlich (4-9% im Gewichtsabschnitt 30-60 kg; Übersicht bei Simon, 1989).

Der Proteinabbau ist physiologisch bedeutsam, um die Akkumulation von strukturell abnormem Protein zu verhindern. Experimentell wurde ein erhöhter Turnover dann nachgewiesen, wenn Muskelproteine durch den Austausch von Aminosäuren verändert wurden (Goll et al., 1989). In Zellkultur wird etwa 15% des neu synthetisierten Collagens und sogar 90% des neu synthetisierten Caseins wieder abgebaut und nicht sezerniert (Simon, 1989). Diese Zahlen verdeutlichen - auch wenn nur eine bedingte Übertragbarkeit auf in vivo Verhältnisse möglich ist -, in welchen enormen Dimensionen der Abbau abläuft. Da das Ausmaß der täglichen Proteinsynthese etwa dem fünffachen der Proteinaufnahme entspricht, deutet sich bereits aus diesem Vergleich an, daß das abgebaute Protein wieder der Synthese zugeführt wird (Simon, 1989). Dabei ist sowohl von einem internen (innerhalb der Zelle) als auch von einem externen Recycling (durch andere Zellen) von Aminosäuren auszugehen. Beide Prozesse sind schwer quantifizierbar. Während das Ausmaß des internen Recycling nur geschätzt werden kann, wird das externe Recycling experimentell erfaßt, indem markierte Aminosäuren infundiert und ihre Inkorporation bestimmt wird. Das Recycling von Aminosäuren ist dabei von der Proteinversorgung des Gesamtorganismus abhängig. Die Steigerung der Recycling-Rate geht mit einem sinkenden Anteil an Aminosäuren einher, die für die Energiegewinnung herangezogen werden. Zusätzlich bestehen auch Unterschiede in der Recycling-Rate einzelner Aminosäuren (Schadereit et al., 1986). So wurde bei wachsenden Schweinen für Methionin eine Recycling-Rate von 95%, für Lysin hingegen von 81% ermittelt (Krawielitzki, 1980). Das Ausmaß des Recyclings ist zusätzlich auch vom physiologischen Status des Tieres abhängig und ist bei wachsenden Tieren besonders hoch (Simon, 1989).

Die Regulation des Turnovers von Geweben ist nur z.T. geklärt. Dabei sind parakrine und endokrine Faktoren beteiligt (Evers, 1989). Anabole und katabole Effekte der Stoffwechselformone sind in Kap. 3 besprochen.

2.2. Verlauf des postnatalen Wachstums

Postnatales Wachstum umfaßt die Entwicklung eines Organismus von der Geburt bis zum Erreichen des maturated Körpergewichts. In Abb. 2-11 sind für Eber und Sauen der Niederländischen Landrasse die Gewichtsentwicklung von der Geburt bis zu einem Alter von fast vier Jahren dargestellt (Walstra, 1980).

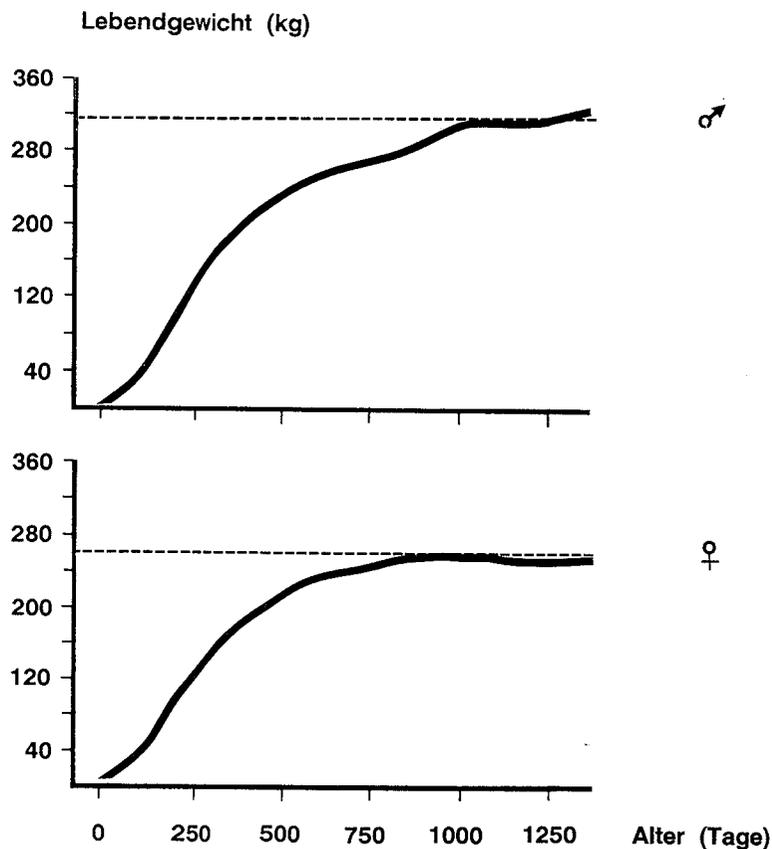


Abb. 2-11: Gewichtsentwicklung bei Ebern und Sauen in den ersten vier Lebensjahren (gestrichelte Linie: maturated Körpergewicht; nach Walstra, 1980)

Das mature Gewicht betrug in dieser Studie bei den Sauen etwa 260 kg und 320 kg bei den Ebern. Aus der Abb. 2-11 geht auch hervor, daß die Zunahme an Körpersubstanz nicht gleichmäßig erfolgt. So ist die Wachstumsintensität im Gewichtsabschnitt bis etwa 120 kg am stärksten und stagniert im nachfolgenden Wachstumsabschnitt. Dieser Verlauf der Gewichtsentwicklung erklärt sich - neben Veränderungen der Relation von anabolen und katabolen Abläufen - auch aus einer unterschiedlichen Zusammensetzung des Zuwachses. Diese Unterschiede ergeben sich dadurch, daß in Abhängigkeit vom Alter jeweils unterschiedliche Gewebe bevorzugt ausgebildet werden.

2.2.1. Allometrisches Wachstum

Die Größen- und Gewichtszunahme im Wachstumsverlauf betrifft nicht alle Gewebe und Organe gleichmäßig. Vielmehr werden Schwerpunkte im Rahmen der Entwicklung gesetzt und vorübergehend einzelne Gewebe besonders gefördert. Damit kommt es zu Veränderungen der Körperproportionen. Diese Proportionsänderungen entstehen dadurch, daß relativ zum Wachstum des Gesamtkörpers einzelne Körperteile eine höhere oder niedrigere Wachstumsgeschwindigkeit aufweisen. Typische Proportionsveränderungen sind für das Schwein in Abb. 2-12 dargestellt (Hammond, 1932).

Es wird deutlich, daß Schädel und Beine beim Jungtier überproportional entwickelt sind, während Rücken, Schinken und Bauch relativ zu den maturaen Proportionen wenig ausgebildet sind. Entsprechend weisen Beine und Schädel postnatal eine geringere Wachstumsgeschwindigkeit auf als der Gesamtkörper, so daß ihr relativer Anteil abnimmt. Das Phänomen der unterschiedlichen Wachstumsgeschwindigkeiten innerhalb des Organismus wird **allometrisches Wachstum** genannt (Huxley, 1932). Unabhängig von der Species können dabei bestimmte Gesetzmäßigkeiten des allometrischen Wachstums beschrieben werden:

So weist das Gehirn bei der Geburt bereits einen überproportional hohen Entwicklungsgrad auf. Beim Schwein hat das Gehirn bei der Geburt bereits 38% des maturaen Endgewichts erreicht, während die Körpermasse erst 0,5% des maturaen Endgewichts aufweist (Walstra, 1980; Reeds et al., 1993).

In der frühen Phase des postnatalen Wachstums liegt der Schwerpunkt zuerst bei der Skelettentwicklung, dann beim Muskelwachstum und zuletzt beim Fettaufbau. Dabei wachsen jedoch, wie aus Abb. 2-12 hervorgeht, die Knochen und Muskeln des Rumpfes stärker als die der Extremitäten.

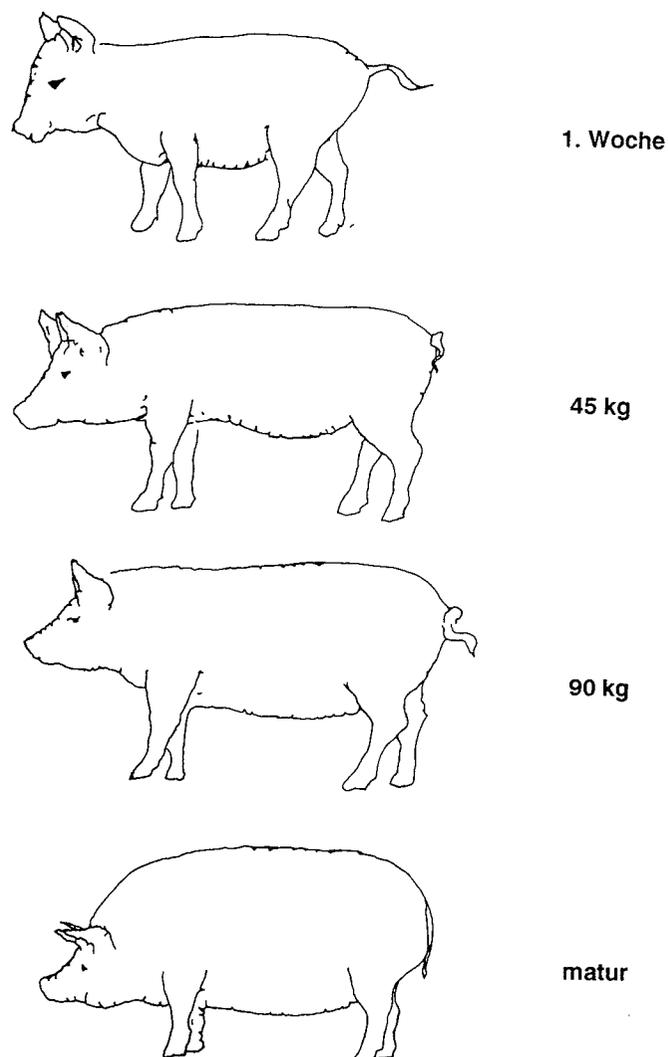


Abb. 2-12: Proportionsänderungen beim Schwein (nach Hammond, 1932)

Zur mathematischen Beschreibung solcher unterschiedlicher Wachstumsgeschwindigkeiten und zur Klassifizierung von Geweben wurden verschiedene Modelle entwickelt. So wird im klassischen Konzept von Huxley et al. (1941) mit der Gleichung $y = a x^b$ das postnatale allometrische Wachstum eines Organs/Gewebes (y) relativ zum Gesamtkörper (x) beschrieben. Dabei sind a und b Konstanten, wobei b den Wachstums- oder auch Allometrieoeffizienten darstellt.

In neueren Ansätzen wird die Wachstumsgeschwindigkeit eines Gewebes in Relation zu seinem maturaen Gewicht beschrieben ($y = y_a u^b$; Taylor & Murray, 1987). Dabei ist y_a das

mature Gewicht eines Gewebes, u ist der Entwicklungsgrad des Gesamtkörpers zum Zeitpunkt der Betrachtung ($u = \text{aktuelles Körpergewicht} / \text{matures Körpergewicht}$), b ist der Allometrikoeffizient. Entwickelt sich ein Gewebe proportional zum Gesamtkörper (isometrisches Wachstum), so beträgt der Allometrikoeffizient 1. Ist das Gewebe früher ausgebildet, so ist der Allometrikoeffizient < 1 . In der Endphase des Wachstums bevorzugte und damit spät reifende Gewebe weisen einen Allometrikoeffizienten von > 1 auf. Entsprechend dem Wachstumsverlauf werden Organe und Gewebe in früh reifende (early maturing: $b < 1$) und spät reifende (late maturing: $b > 1$) Gewebe eingeteilt (Taylor & Murray, 1987).

In Abb. 2-13 sind die Allometrikoeffizienten für einzelne Körperregionen beim Schwein zusammenfassend dargestellt (Swatland, 1984). Der klassische Ansatz von Huxley et al. (1941) beschreibt dabei jedoch die Körperentwicklung lediglich für den Bereich 25 - 75 % des maturaen Körpergewichts mit ausreichender Genauigkeit (Taylor & Murray, 1987).

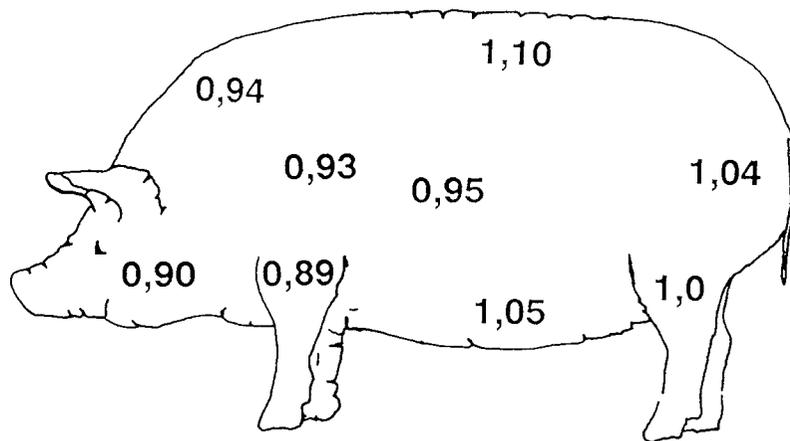


Abb. 2-13: Allometrikoeffizienten beim Schwein (Swatland, 1984)

Wie der optische Vergleich der Proportionsänderungen in Abb. 2-12 nahelegt, weisen die Regionen Kopf, Hals und Extremitäten Allometrikoeffizienten von < 1 , Rücken, Schinken und Bauch hingegen von > 1 auf (Swatland, 1984).

Neben diesen Proportionsänderungen sind unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten auch für innere Organe sowie die Kompartimente Knochen, Muskel und Fett nachweisbar. Die unterschiedlichen Wachstumskurven beim Schwein (Sauen) sind für Gesamtkörper, Gehirn, Knochen, Muskulatur und Fett in Abb. 2-14 dargestellt (Reeds et al., 1993).

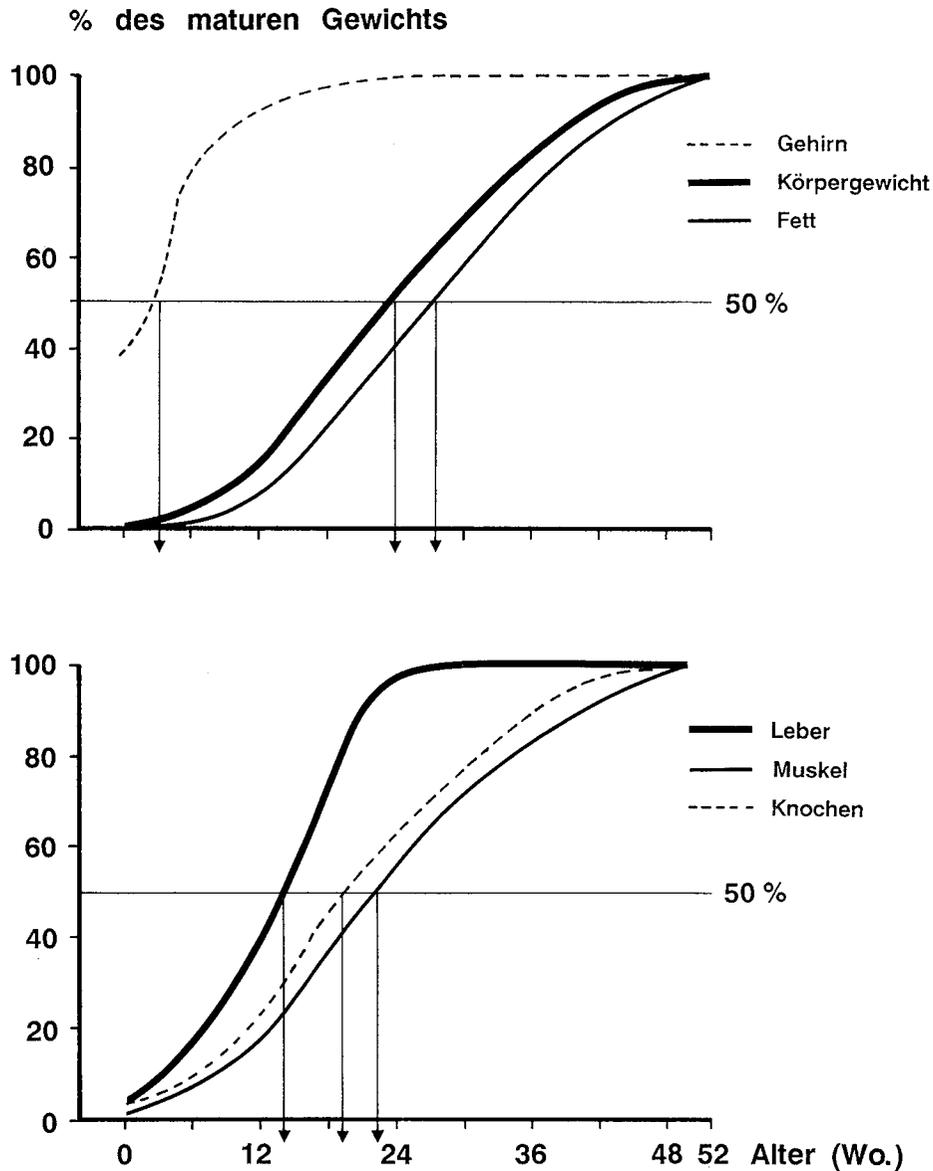


Abb. 2-14: Wachstumsverlauf verschiedener Gewebe und Organe beim Schwein (berechnet Reeds et al., 1993)

Durch die Bezugsbasis 'matures Endgewicht' eines Tieres bzw. Organs ist es möglich, auch anhand von Literaturangaben Allometrikoeffizienten zu schätzen. Die nachfolgend angegebenen Allometrikoeffizienten wurden nach Transformation der Daten mit der Formel: $\ln u_{\text{Gewebe}} = b \ln u_{\text{Körpergewicht}}$ berechnet (Taylor & Murray, 1987). So weist das

Gehirn einen Allometrikoeffizienten von $b = 0,24$ auf (berechnet nach den Daten von Reeds et al., 1993). Die Phase des überproportionalen Wachstums liegt postnatal im Altersabschnitt 0-6 Wochen. Im weiteren Verlauf der Entwicklung nimmt es jedoch kaum noch an Größe zu. Auch das Wachstum der Leber (Abb. 2-14) und des Magen-Darm-Trakts (nicht dargestellt) eilen der Gesamtkörperentwicklung voraus (jeweils $b = 0,7$; berechnet anhand der Daten von Reeds et al., 1993) und erreichen bereits im Altersabschnitt von 12-14 Wochen 50 % des murenden Endgewichts (Reeds et al., 1993). Die ebenfalls in dieser Abbildung dargestellte Sequenz von Knochen-, Muskel- und Fettbildung unterscheidet sich im Wachstumsverlauf zwar weniger von der Gesamtkörperentwicklung als Gehirn und Leber, dennoch wird deutlich, daß das Knochenwachstum der Muskelbildung vauseilt und als letztes Kompartiment die Fettbildung erfolgt. So werden 50 % des murenden Endgewichts (hier angenommen als das Gewicht mit 52 Wochen) beim Knochenwachstum mit ca. 19 Wochen, beim Muskelwachstum mit 22 Wochen und bei der Fettbildung mit etwa 28 Wochen erreicht. Das übliche Mastendgewicht von 100-110 kg erreichten die Tiere mit 24 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt sind bereits 59,8 % der murenden Knochenmasse, 53,1 % der Muskelmasse, jedoch erst 39,3 % der Fettmasse gebildet.

Die prinzipielle Sequenz des allometrischen Wachstums kann durch Züchtung nicht verändert werden. Auch unterscheiden sich Geschlechter und Rassen weniger in der zeitlichen Sequenz, als im absoluten Ausmaß der Knochen-, Fett- und Muskelbildung. In einer älteren Studie wurden detaillierte Daten zum Einfluß des Geschlechts auf das allometrische Wachstum der Gewebe erhoben (Walstra, 1980). Die Allometrikoeffizienten sind für die verschiedenen Gewebe in Tabelle 2-5 dargestellt.

Tabelle 2-5: Allometrikoeffizienten (b) für wichtige Gewebe beim Schwein (Bezugsbasis: Anteil am Schlachtkörpergewicht; Walstra, 1980)

	Eber	Kastraten	Sauen
Knochen	0,81	0,75	0,76
Haut	1,09	0,89	0,90
Muskel	0,91	0,85	0,85
Fett	1,24	1,32	1,33

Dabei wird deutlich, daß bei Kastraten und Sauen das Muskelwachstum in einem früheren Wachstumsstadium stagniert als bei Ebern. Damit steht auch in Zusammenhang, daß bei der Ebermast höhere Endgewichte angestrebt werden können als bei der Mast von Kastraten (Claus, 1994).

In Konsequenz des allometrischen Wachstums verändern sich auch der Energie- und Proteinbedarf des wachsenden Tieres sowie die Schlachtkörperzusammensetzung.

So besteht der Zuwachs bei 20 kg schweren Schweinen zu 18,8 % aus Protein und nur zu 13,0 % aus Fett, während bei 100 kg Lebendgewicht der Proteinanteil im Zuwachs auf 15,1 % gesunken ist, der Fettanteil hingegen auf 45,0 % angestiegen ist. Entsprechend beträgt der Energiegehalt der neu aufgebauten Körpersubstanz bei 20 kg Lebendgewicht mit 9,6 MJ/kg weniger als die Hälfte des Energiegehalts der neu aufgebauten Körpersubstanz bei 100 kg Lebendgewicht (21,5 MJ/kg; Kirchgessner, 1982). Daraus ergibt sich ein gesteigerter Proteinbedarf zu Beginn der Mast, dem in der Praxis durch einen erhöhten Proteingehalt des Vormastfutters Rechnung getragen wird. Die zunehmende Fettbildung ist Hintergrund für den Wechsel von ad-libitum Fütterung in der Vormast zur restriktiven Fütterung in der Endmast. Das Ausmaß der Energieversorgung ändert zwar nicht die Sequenz des allometrischen Wachstums, jedoch kann die Wachstumsgeschwindigkeit von einzelnen Geweben durch eine temporäre Veränderung der Energieversorgung modifiziert werden. Die Effekte eines hohen bzw. niedrigen Ernährungsniveaus sind schematisch in Abb. 2-15 dargestellt.

Eine hohe Energieversorgung bedingt, daß die Wachstumsschübe der einzelnen Gewebe nicht mehr deutlich getrennt sind. So erreicht die Fettbildung bei hohem Fütterungsniveau bereits in der Phase des höchsten Muskelwachstums ein beträchtliches Ausmaß, während bei niedriger Energieversorgung die Muskelbildung weitgehend abgeschlossen wird, bevor die Energie in den Aufbau von Fettgewebe geht.

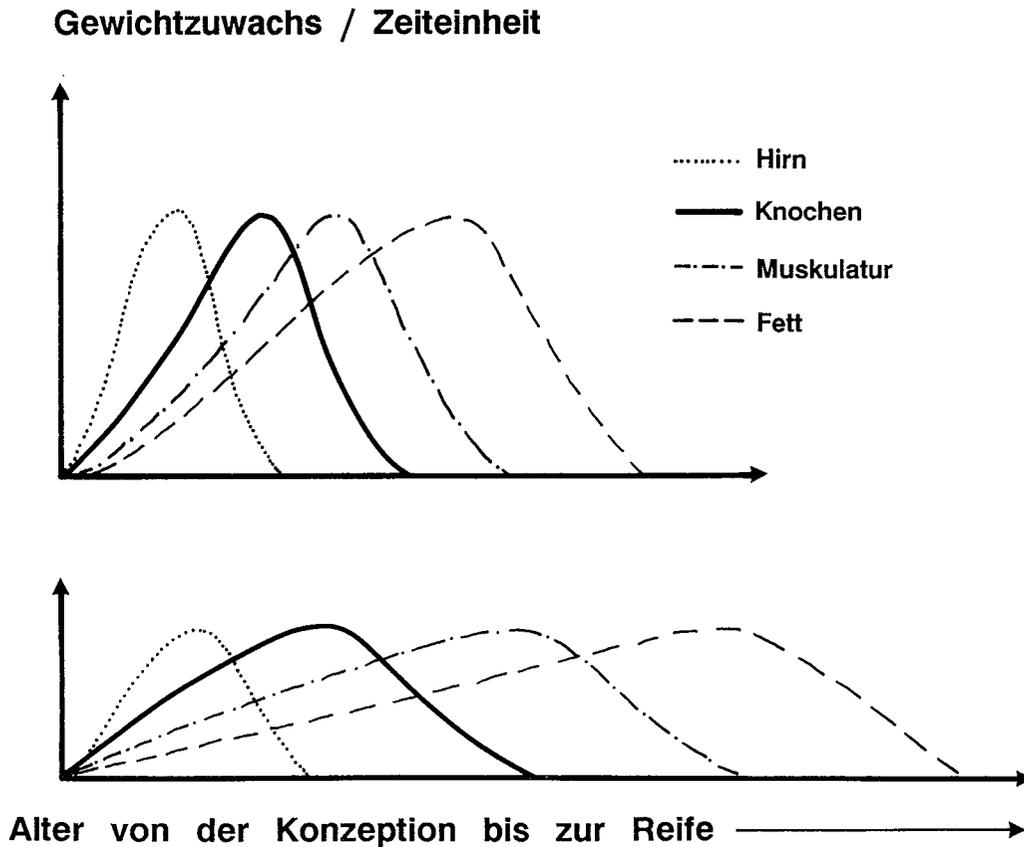


Abb. 2-15: Sequenz des allometrischen Wachstums bei hoher (oben) und niedriger (unten) Energieversorgung (nach Palsson, 1955)

2.2.2 Kompensatorisches Wachstum

Die kontinuierliche Gewichtszunahme im Wachstumsverlauf, wie in Abb. 2-10 dargestellt, ist nur dann möglich, wenn eine ausreichende Nährstoffversorgung gegeben ist. Mangelsituationen, wie eine reduzierte Energie- oder Proteinversorgung, oder Erkrankungen können als schädigende Einflüsse (Noxen) wirken und führen dann zur Wachstumsverzögerung. Entfällt die Noxe, ist der Körper jedoch in der Lage, durch verstärktes Wachstum den Wachstumsrückstand z.T. einzuholen. Dieses Phänomen wurde für verschiedene Nutztierarten wie Schaf, Rind, Kaninchen und Schwein beschrieben (Übersicht: Simon, 1989).

In der Phase der Kompensation werden weitaus höhere tägliche Zunahmen erreicht als bei ungestörtem Wachstum im gleichen Altersabschnitt. Die höheren täglichen Zunahmen resultieren z.T. aus einer gesteigerten ad-libitum Futteraufnahme, die dazu beiträgt, daß der

Wachstumsrückstand aufgeholt wird ('catch up growth'). Dabei sind die Futtermittelverwertung und der Proteinansatz jedoch auch dann verbessert, wenn die Versuchstiere nach der Noxe restriktiv gefüttert werden (Gädeken et al., 1983).

Arbeiten an Ratten und Geflügel zur Quantifizierung des Proteinturnovers in der Phase des kompensatorischen Wachstums deuten an, daß die Proteinsynthese in der Realimentationsphase sofort gesteigert wird, während der Abbau und damit der Turnover nur schwach und mit Verzögerung reagiert (Millward et al. 1974; MacDonald & Swick, 1981). Die endokrinen Reaktionen des Organismus auf Energiemangel und nachfolgende Realimentation stellen einen Schlüssel zum Verständnis dieses Phänomens dar.

2.3 Endogene und exogene Einflüsse auf den Wachstumsverlauf

2.3.1 Rassenunterschiede in Wachstumsverlauf und Körperzusammensetzung

Durch Domestikation und Züchtung wurden eine Vielzahl unterschiedlicher Schweinerassen entwickelt. Diese Rassen weisen z.T. erhebliche Unterschiede im Wachstumsvermögen und der Körperzusammensetzung auf. Bei den in der Bundesrepublik eingesetzten Rassen, wie der Deutschen Landrasse (DL), wurde dabei in den vergangenen Jahrzehnten insbesondere das Muskelbildungsvermögen gesteigert und die Fettbildung entsprechend vermindert. Das Knochenwachstum hingegen wurde kaum beeinflusst. Ein Beispiel für die Entwicklung von 1940 bis 1987 ist in Abb. 2-16 dargestellt (Reeds et al., 1993). Der Zuchtfortschritt zeigt sich nur z.T. in einem schnelleren Wachstum. So ist mit 24 Wochen das Gewicht 20% höher als 1940, die Knochenmasse ist jedoch kaum verändert. Die Muskelmasse hingegen ist mit 24 Wochen um 85 % größer als 1940. Diese Imbalance zwischen Knochenwachstum und extrem gesteigerter Muskelbildung wird als eine der Ursachen für die zunehmende Häufigkeit an Beinschäden bei Hochleistungsrassen gesehen.

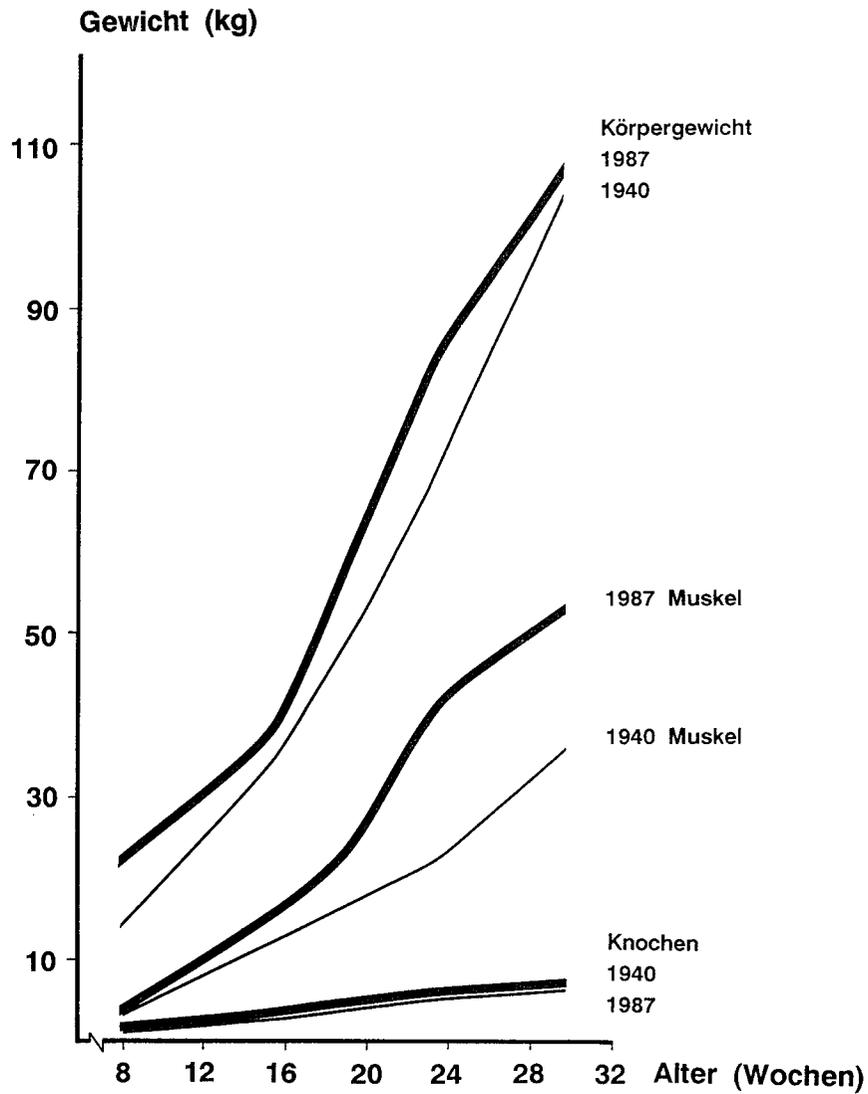


Abb. 2-16: Konsequenzen der züchterischen Leistungssteigerung für Gesamtkörperentwicklung, Knochen- und Muskelwachstum bei Mastschweinen (Vergleichsdaten von 1940 und 1987, nach Reeds et al., 1993)

Das volle Ausmaß züchtungsbedingter Leistungsunterschiede zeigt sich in einem vergleichenden Mastversuch bei Keilern, Large White- und Meishan-Ebern, den wir parallel zu endokrinen Studien mit diesen Rassen durchgeführt haben.

Der Wachstumsverlauf bei Large White-Ebern (n=12), Meishan-Ebern (n=15) und Keilern (n=11) bis zum Alter von einem Jahr ist in Abb. 2-17 dargestellt. Da die Tiere ad-libitum gefüttert wurden, tragen Unterschiede im Futteraufnahmevermögen auch zu Leistungsdifferenzen bei. Das angebotene Futter war für alle Rassen gleich und hatte einen Energiegehalt von 13,0 MJ ME/kg bei 16,6% Rohprotein. Die Futteraufnahme pro Tag sowie die Futteraufnahme bezogen auf das metabolische Körpergewicht sind in Abb. 2-18 und 2-19 dargestellt.

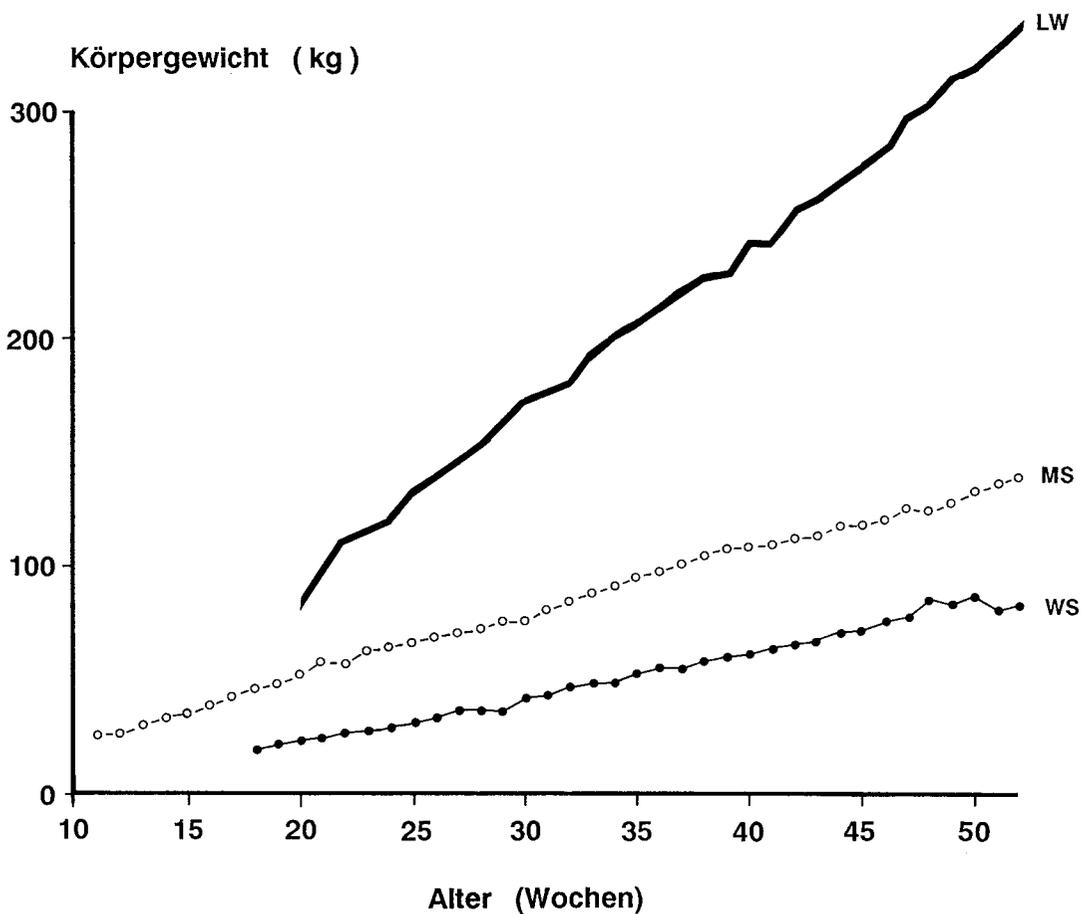


Abb. 2-17: Wachstumsverlauf bei Keilern (WS), Meishan-Ebern (MS) und Large White-Ebern (LW) im ersten Lebensjahr

Die Large White-Eber waren mit 20 Wochen bereits 59 % schwerer als die Meishan-Eber und übertrafen die gleichalten Keiler sogar um 267%. Dieser Gewichtsunterschied vergrößerte sich bis zum 12. Lebensmonat auf 145% (Meishan) bzw. 303% (Keiler), da die Large White-Eber unter ad-libitum Fütterung durchschnittlich 1069 g/Tag zunahmen,

während die täglichen Zunahmen der Meishan-Eber mit 415 g/Tag und der Keiler mit lediglich 225 g/Tag signifikant niedriger waren. Eine der Ursachen für die Unterschiede im Wachstumsverlauf ist die unterschiedliche ad-libitum Futteraufnahme der drei Rassen. Keiler nahmen mit 1720 g/Tag und Meishan-Eber mit 1819 g/Tag signifikant weniger Futter auf als die Large White-Eber (4496 g /Tag).

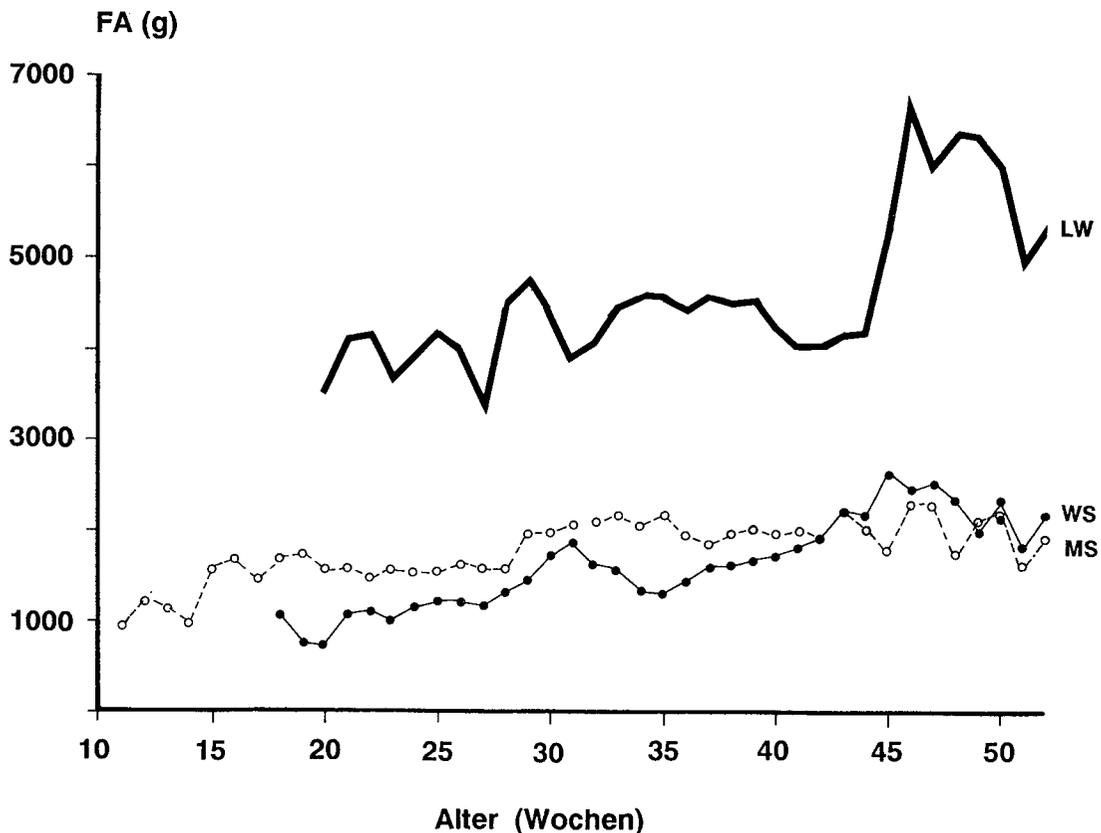


Abb. 2-18: Ad-libitum Futteraufnahme bei Keilern (WS), Meishan-Ebern (MS) und Large White-Ebern (LW) im ersten Lebensjahr

Die Futteraufnahme bezogen auf das metabolische Körpergewicht zeigt, daß Meishan-Eber und Keiler bis zu einem Alter von 35 Wochen die gleiche relative Energieaufnahme haben, während Large White etwa 30% mehr aufnehmen. Mit zunehmendem Alter gleicht sich die Energieaufnahme von Large White und Keilern tendenziell an, während die Meishan-Eber weiterhin eine niedrigere Energieaufnahme zeigen. Die durchschnittliche Futteraufnahme bezogen auf das metabolische Körpergewicht beträgt bei Large White $90,09 \text{ g/kg}^{0,75}$, bei Meishan $72,36 \text{ g/kg}^{0,75}$ und bei Keilern $81,74 \text{ g/kg}^{0,75}$.

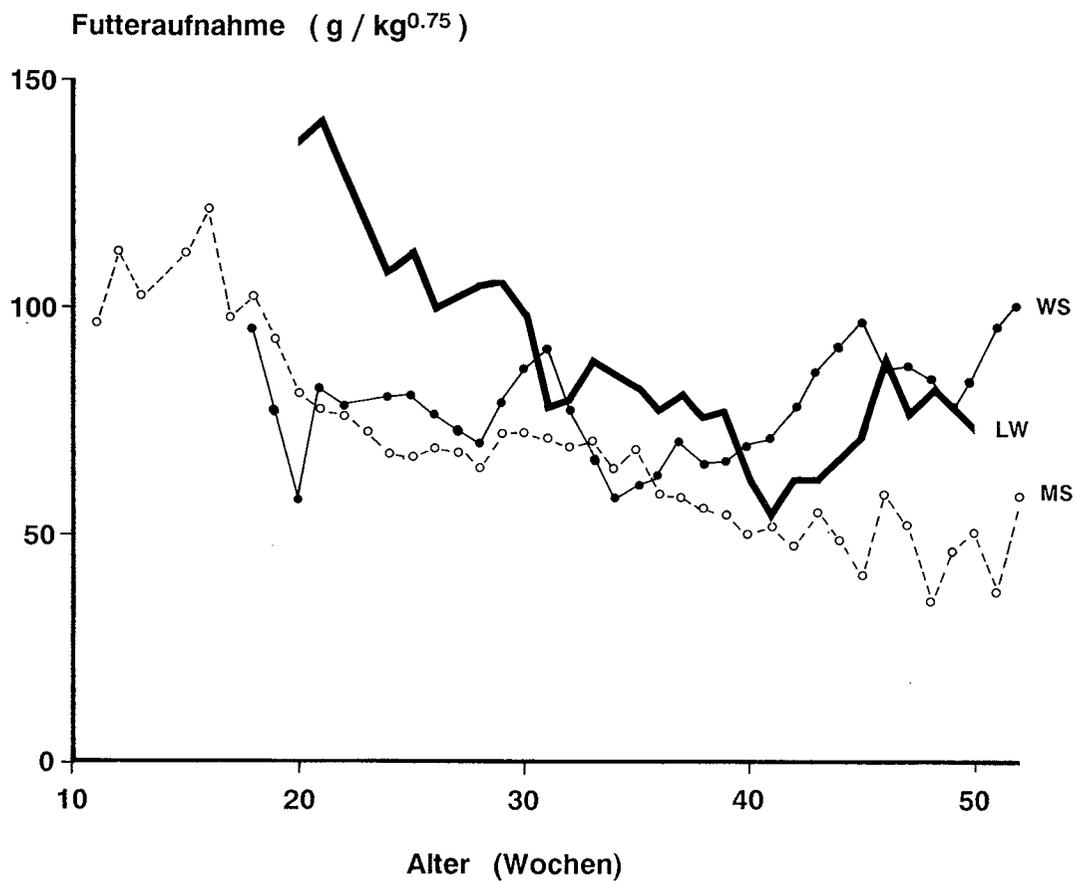


Abb. 2-19: Ad-libitum Futteraufnahme, bezogen auf das metabolische Körpergewicht, bei Keilern (WS), Meishan-Ebern (MS) und Large White-Ebern (LW) im ersten Lebensjahr

In der Futterverwertung waren Meishan- und Large White-Eber mit 1:4,38 bzw. 1:4,21 den Keilern deutlich überlegen (1:7,64). Diese Unterschiede in der Futterverwertung sind nur teilweise auf eine höhere Bewegungsaktivität der Wildschweine rückführbar, vielmehr deuten sich grundsätzliche Unterschiede in der Stoffwechsellaage an.

Vergleichende Untersuchungen zur Mastleistung und Körperzusammensetzung wachsender Large White- und Meishan-Schweine (Kastraten) ergaben für den Gewichtsabschnitt 32-95 kg konstante Zunahmen von 463 g/Tag für die Meishan-Schweine (Bonneau et al., 1990). Der Muskelanteil im Schlachtkörper betrug bei den Meishan-Schweinen bei 95 kg Lebendgewicht nur 25,7%, während der Fettanteil bei 37,3 % lag (LW: 43,1% Muskel und 25,7% Fett). Bei den Large White stiegen die Zunahmen im Gewichtsabschnitt 32-63 kg

von 705 g auf ein Maximum von 830 g und waren bei einem Gewicht von 95 kg bereits auf 790 g gesunken. Bei den Meishan nahm der Proteingehalt im Zuwachs kontinuierlich ab (66 g/Tag bei 32 kg; 32 g/Tag bei 95 kg) während sich gleichzeitig der Lipidanteil nahezu verdoppelte (156 g/Tag bei 32 kg, 295 g/Tag bei 95 kg). Large White-Schweine erreichten das Maximum im Proteinansatz bei 60 kg (126 g/Tag), während der Fettansatz erst bei 90 kg den der Meishan-Schweine übertraf (315 g/Tag).

Damit ergaben sich auch unterschiedliche Allometrikoeffizienten für die beiden Rassen. Sie sind in Tabelle 2-6 dargestellt.

Tabelle 2-6: Allometrikoeffizienten der Muskel-, Knochen-, Fett- und Hautbildung bei Meishan- und Large White-Schweinen (Bonneau et al., 1990)

	Large White	Meishan
Knochen	0,79	0,78
Haut	0,83	0,95
Muskel	1,00	0,88
Fett	1,59	1,46

Wie sich aus dem zeitgleichen Maximum der täglichen Zunahmen und des maximalen Proteinansatzes bereits andeutet, erfolgten Gesamtkörperentwicklung und Muskelbildung bei den Large White isometrisch, während die kontinuierliche Abnahme des Proteinansatzes bei konstanter Zunahme der Körpermasse bei der Rasse Meishan bereits auf einen Allometrikoeffizienten des Muskelwachstums von weniger als 1 hindeutet.

2.3.2 Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Wachstumsverlauf und Körperzusammensetzung

Eber weisen ein höheres anaboles Potential auf als weibliche Tiere und Börgen. Dieses höhere anabole Potential zeigt sich weniger in unterschiedlichen täglichen Zunahmen als in einer besseren Futtermittelverwertung und einem höheren Muskelfleischanteil. Die Unterschiede im Wachstumspotential von Börgen, Ebern und Sauen manifestieren sich auch in der Wachstumsgeschwindigkeit der Gewebe, wie sie durch unterschiedliche Allometrikoeffizienten (Tabelle 2-5) deutlich wird. Der bei Ebern höhere Allometrikoeffizient für das Muskelwachstum zeigt, daß beim Eber die Muskelmasse erst später das mature Gewicht erreicht als bei Kastraten und Sauen (Walstra, 1980). Neben diesen zeitlichen Unterschieden sind auch im Anteil von Fett- und Muskelgewebe erhebliche Unterschiede vorhanden. Die resultierende Schlachtkörperzusammensetzung für Eber, Sauen und Kastraten ist in Abb. 2-20 dargestellt.

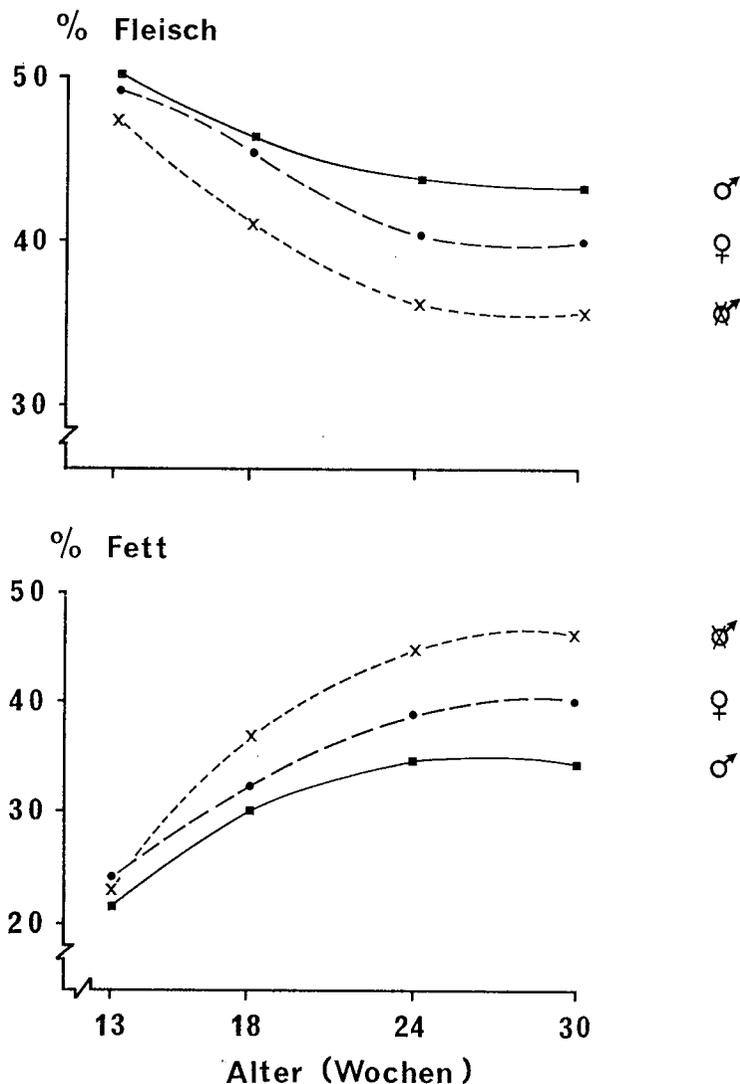


Abb. 2-20: Schlachtkörperzusammensetzung bei Ebern, Sauen und Kastraten in Abhängigkeit vom Alter (nach Walstra, 1980)

Diese Unterschiede im Muskelbildungsvermögen sind durch die unterschiedlichen Konzentrationen an anabolen Gonadensteroiden erklärbar, die Futteraufnahme, Proteinsynthese und Proteinabbau beeinflussen (s. Kap. 3.2). Die Überlegenheit der Eber gegenüber den kastrierten männlichen Tieren ist das Hauptargument für eine EU-weite Zulassung der Ebermast. Gegen die Mast unkastrierter männlicher Schweine spricht jedoch eindeutig die starke Qualitätsminderung, die durch den urinartigen Geschlechtsgeruch Androstenon ausgelöst wird (Claus, 1978; 1979). Diese Aspekte der Qualitätsminderung und ihre physiologischen Ursachen wurden in mehreren Arbeiten des Fachgebiets anhand aktueller Versuche diskutiert (Claus et al., 1994; Neupert et al., 1995; Weiler et al., 1995b). Die Daten aus einem dieser Versuche sind nachfolgend dargestellt (Neupert et al., 1995). In

diesem Mastversuch wurden u.a. Eber, Kastraten und Sauen von einem Mastendgewicht von $108,0 \pm 3,35$ kg (Eber), $106,6 \pm 2,51$ kg (Kastraten) bzw. $104,0 \pm 2,11$ kg (Sauen) in Leistungsdaten, Androstenon- und Skatolwerten verglichen. Kastraten wurden mit einer energieärmeren Mischung (12,6 MJ ME), Sauen energiereich (13,8 MJ ME) gefüttert. Eber wurden in beide Fütterungsregimes einbezogen. Wesentliche Mastleistungsdaten und das Fleisch-Fettverhältnis (13/14. Rippe) sind in Tabelle 2-7 dargestellt.

Tabelle 2-7: Geschlechtsunterschiede in Mastleistung und Fleisch/Fett-Verhältnis bei unterschiedlichem Energiegehalt der Ration (Neupert et al., 1995)

Energiegehalt 12,6 MJ ME:

Geschlecht	Futtermittelverbrauch / kg Zuwachs (kg)	tägl. Zunahmen (g)	Fleisch/Fett- Verhältnis
Eber (n=32)	$2,52 \pm 0,19$	$879,8 \pm 67,0$	$0,34 \pm 0,09$
Kastraten (n=25)	$2,97 \pm 0,35$	$823,9 \pm 63,4$	$0,46 \pm 0,13$

Energiegehalt 13,8 MJ ME:

Geschlecht	Futtermittelverbrauch / kg Zuwachs (kg)	tägl. Zunahmen (g)	Fleisch/Fett- Verhältnis
Eber (n=34)	$2,37 \pm 0,19$	$885,1 \pm 80,6$	$0,35 \pm 0,09$
Sauen (n=34)	$2,58 \pm 0,16$	$782,9 \pm 69,2$	$0,32 \pm 0,12$

Die Futtermittelverwertung bei den Ebern war jeweils signifikant ($p < 0,001$) günstiger als bei beiden anderen Geschlechtern. Die ad-libitum Futtermittelaufnahme von Ebern lag bei Verwendung des 12,6 MJ ME Futters 8,7 % unter der Futtermittelaufnahme der Kastraten ($2,21 \pm 0,20$ vs $2,42 \pm 0,22$ kg; $p < 0,001$), während Sauen sich in der Futtermittelaufnahme nicht signifikant von den Ebern unterschieden ($2,00 \pm 0,18$ vs $2,09 \pm 0,18$ kg). Zudem wiesen Eber ein günstigeres Fleisch-Fettverhältnis auf als die Kastraten ($p < 0,05$), während in diesem Kriterium kein signifikanter Unterschied zwischen Sauen und Ebern bestand. Entsprechend war auch bei Kastraten die Rückenspeckdicke signifikant größer als bei Ebern ($p < 0,05$), während in diesem Kriterium ebenfalls zwischen Sauen und Ebern kein signifikanter Unterschied vorhanden war (Neupert et al., 1995).

In einem anderen Mastversuch mit Ebern und Kastraten verschiedener Herkünfte (BHZP, Pi x DL, DE x DL) konnte im Gegensatz zu den oben dargestellten Befunden keine Überlegenheit der Eber in den täglichen Zunahmen nachgewiesen werden. Hier führte die weitaus niedrigere ad-libitum Futteraufnahme der Eber sogar zu tendenziell geringeren Zunahmen als bei Kastraten, die Futterverwertung und der Muskelfleischanteil waren jedoch signifikant verbessert (Claus, 1995).

2.3.3 Ernährungseinflüsse auf den Wachstumsverlauf und die Körperzusammensetzung

Die Nährstoffversorgung beeinflusst bei juvenilen Tieren neben den täglichen Zunahmen auch die Zusammensetzung des Zuwachses. In einer Studie mit unterschiedlicher Energiezuteilung bei reichlicher Proteinversorgung wurden die Konsequenzen der Fütterung für die Proteinsynthese und den Fettansatz analysiert. Die Ergebnisse sind in Abb. 2-21 dargestellt.

Es wird deutlich, daß die täglichen Zunahmen mit der Energieversorgung linear ansteigen und daß sich die Mastdauer (25-100 kg) entsprechend verkürzt. Der Fettansatz steigt linear mit der Energieversorgung, während der zusätzliche Proteinansatz, der durch die Energiezulagen erreicht wird, kontinuierlich abnimmt (Gütte et al., 1978, nach Kirchgessner, 1982). Entsprechend wird durch eine Steigerung der Energiezufuhr vom dreifachen auf den vierfachen Erhaltungsbedarf fast nur noch der Fettansatz beeinflusst. In einer Studie in Zusammenarbeit mit dem Institut für Tierernährung der Universität Hohenheim wurden neben dem Einfluß der Energie auch die Auswirkung der Protein- sowie der Tryptophan-Versorgung auf den Wachstumsverlauf sowie die Stickstoff- und Energieretention untersucht. Dabei wurden auch die endokrinen Konsequenzen der Nährstoffversorgung erfaßt (Möhn et al., 1994; s. auch Kapitel 5.3).

In dieser Studie konnte ein klarer Einfluß der Energieversorgung (bedarfsgerecht vs 80% des Bedarfs) nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Die mit 80% des Bedarfs gefütterten Tiere wiesen im Vergleich zu bedarfsgerecht gefütterten Tieren auch entsprechend geringere tägliche Zunahmen (-18% bis -25%) mit 65 kg und 85 kg auf. In diesen Gewichtsklassen wurden jeweils Energie- und Stickstoffbilanzen durchgeführt. Während bei 65 kg auch der Proteinansatz bei den energetisch unterversorgten Tieren um etwa 20% reduziert war, zeigte sich in der 85 kg-Bilanz ein deutlich geringerer Effekt auf den Proteinansatz (durchschnittlich ca. -9%). In diesem Gewichtsabschnitt war daher insbesondere der Fettansatz durch das Versorgungsniveau betroffen.

Trotz der erheblichen Variationsbreite der Proteinversorgung (13,8% bis 22,5 % Rohprotein in der Endmast) war kein signifikanter Effekt des Rohproteingehalts (RP) der Ration auf die täglichen Zunahmen nachweisbar. Dabei bestand zwar ein Trend zu einem steigenden Proteinansatz bei erhöhter Proteinversorgung, bei der Gruppe mit höchstem Proteingehalt im Futter (22,5%) war der Proteinansatz jedoch bereits niedriger als bei Tieren mit 19,4% RP.

Die 20%ige Unterversorgung mit Tryptophan führte lediglich im Bilanzabschnitt 65 kg zu

signifikant schlechteren täglichen Zunahmen und einem reduzierten Fettansatz, während der Proteinansatz nicht betroffen war (Möhn, 1994).

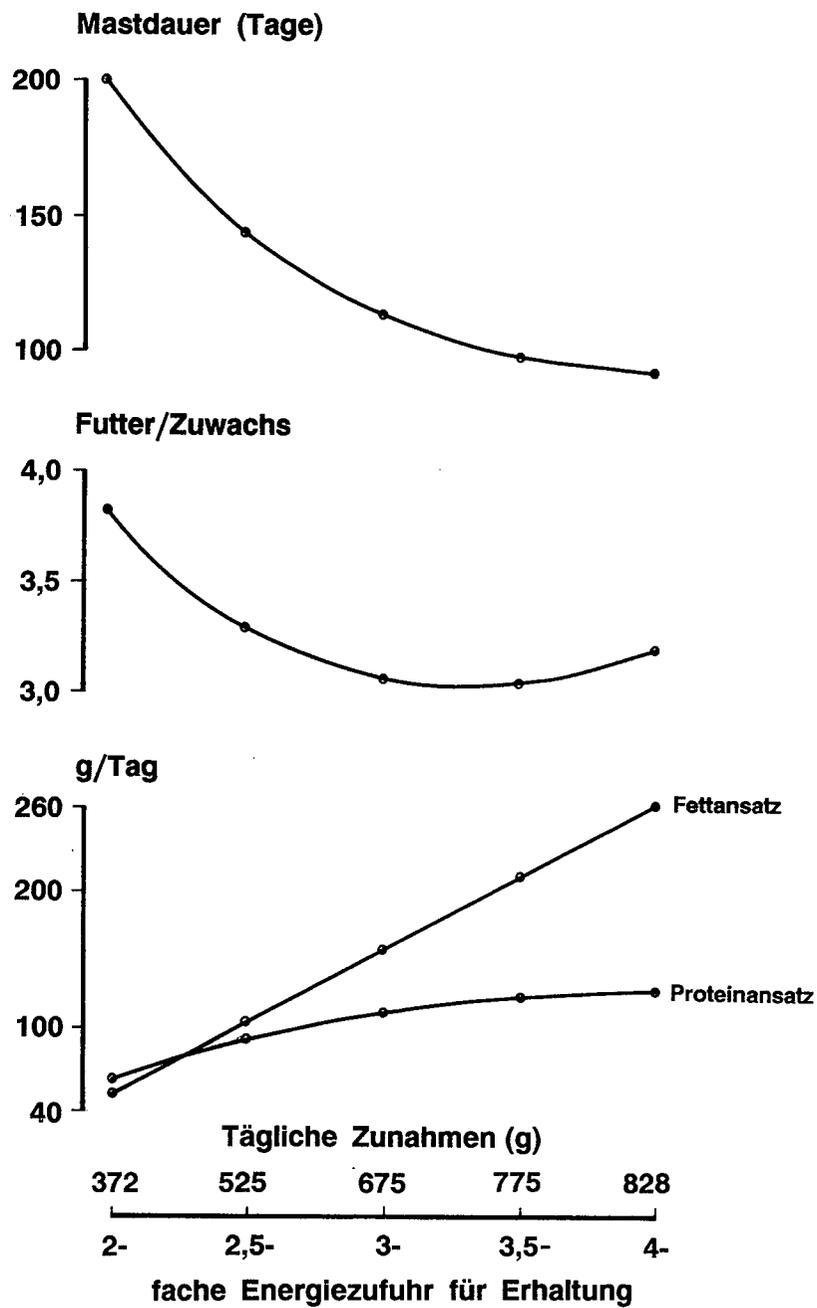


Abb. 2-21: Wachstumsgeschwindigkeit, Futtermittelverwertung sowie Protein- und Fettansatz bei Mastschweinen in Abhängigkeit von der Energieversorgung (Gütte et al., 1978 nach Kirchgessner, 1982)

Damit bestätigt sich die zentrale Rolle der Energieversorgung für die Wachstumsvorgänge. Die weitaus geringer ausgeprägten Effekte der Proteinversorgung auf den Proteinansatz erklären sich dabei - neben der Möglichkeit des verstärkten Recyclings von Aminosäuren bei Unterversorgung - auch zum Teil aus den endokrinen Reaktionen auf die eingesetzten Rationen (s. auch Kap. 5.3).

2.3.4 Saisonale Effekte auf den Wachstumsverlauf und die Körperzusammensetzung

Bei verschiedenen Wildtierarten beeinflusst die Jahreszeit die ad-libitum Futteraufnahme und die relative Bevorzugung der Protein- bzw. Fettbildung (Mitchell et al., 1976; Milne et al. 1978; Brown et al., 1979; Ryg & Jacobsen, 1982; Suttie et al., 1983; Schopper, et al., 1984; Mauget et al., 1988; Loudon et al., 1989). Während in der Natur die Futterverfügbarkeit sicherlich ein modulierender Faktor ist (Mauget et al., 1988), lassen sich bei Wildschweinen jahreszeitliche Unterschiede im Wachstumsvermögen auch bei konstantem Nahrungsangebot nachweisen (Claus & Weiler, 1987a). Als Steuerungsfaktoren müssen die Temperatur und die Photoperiode diskutiert werden. Die Bedeutung der Photoperiode als wesentlicher Steuerungsfaktor für den saisonalen Wachstumsverlauf konnten wir durch parallele Haltung von Wildschweinen unter natürlicher Photoperiode und unter einem Lichtprogramm nachweisen (s. auch Mezger, 1990; Hofäcker, 1992). Das Lichtprogramm simulierte dabei die natürlichen Lichtbedingungen mit einer zeitlichen Verschiebung von einem halben Jahr. Das Lichtprogramm beeinflusste sowohl die ad-libitum Futteraufnahme bei maturaen Keilern als auch die Gewichtsentwicklung bei wachsenden Keilern.

Der Verlauf der ad-libitum Futteraufnahme eines maturaen Keilers unter Lichtprogramm ist in Abb. 2-22 dargestellt.

Das Tier war zu Versuchsbeginn drei Jahre alt. Im Jahresverlauf wird unter Kurztagbedingungen jeweils für mehrere Wochen die Futteraufnahme nahezu völlig eingestellt, während die Futteraufnahme zu Beginn der abnehmenden Tageslichtdauer ein Maximum erreicht. In der Natur wird unter diesen Lichtbedingungen die Feistzeit, also die Anlage von Fettreserven, beobachtet (Mauget et al., 1988).

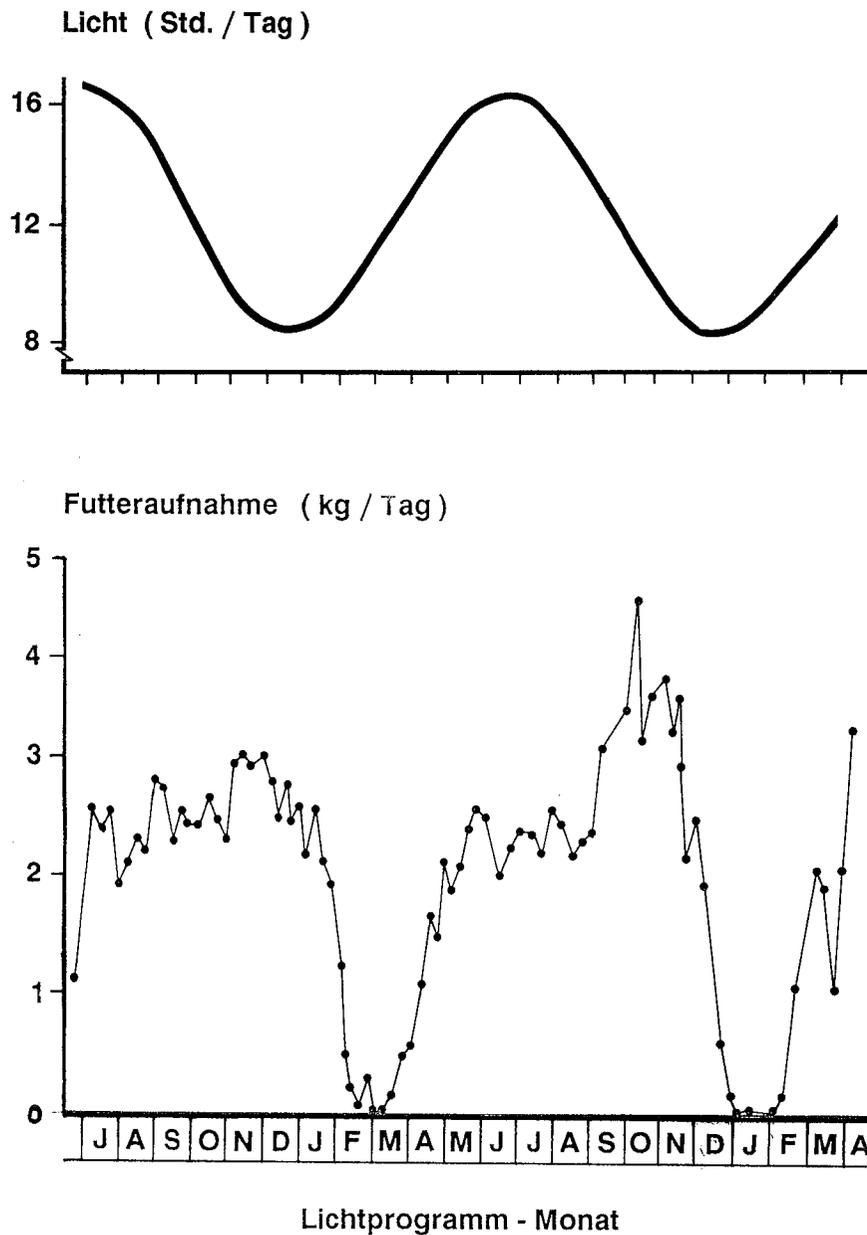


Abb. 2-22: Ad-libitum Futteraufnahme eines Keilers unter Lichtprogramm (s. auch Hofäcker, 1992)

Daß sich das Phänomen des saisonalen Wachstums nicht auf mature Wildtiere begrenzt, konnten wir in einer Folgestudie bei wachsenden Keilern belegen (s. auch Hofäcker, 1992). Hier konnten wir zudem den Nachweis erbringen, daß die Steuerung der Futteraufnahme durch lichtabhängige Mechanismen erfolgt.

Die Entwicklung des Körpergewichts bei vier Keilern (Wurfgeschwister) ist in Abb. 2-23 dargestellt. Die Keiler waren zu Versuchsbeginn 11 Monate alt.

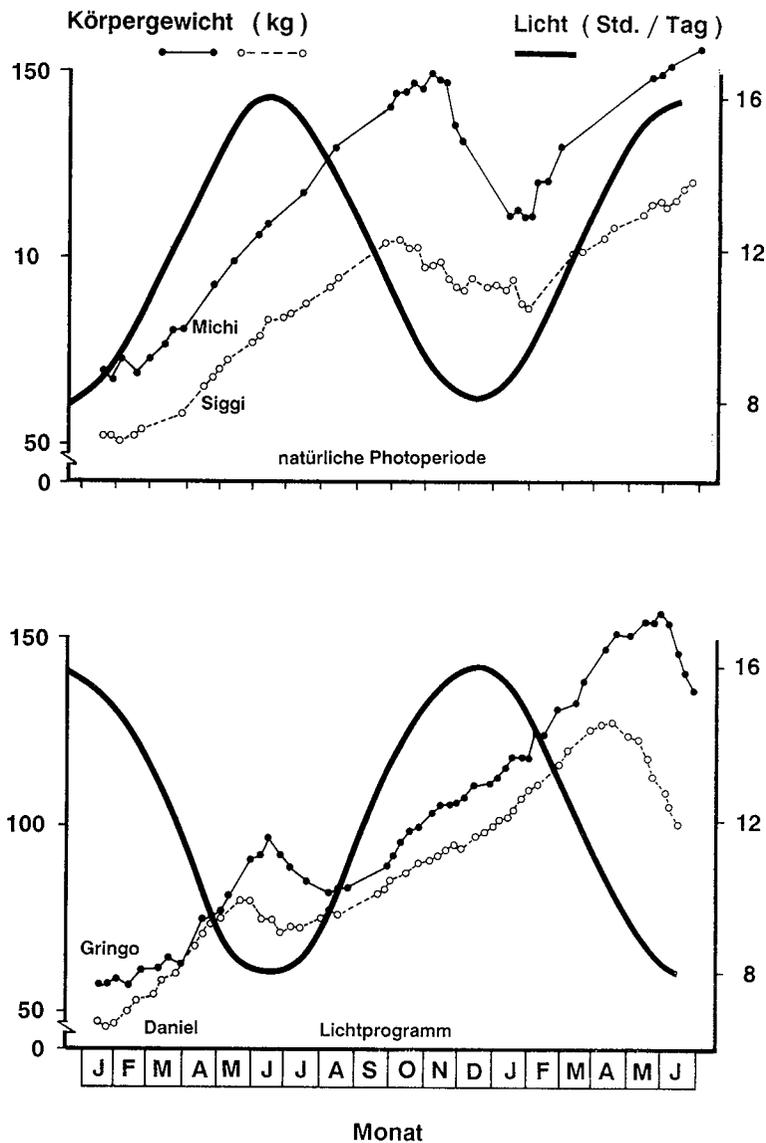


Abb. 2-23: Wachstumsverlauf bei vier Keilern unter natürlicher Photoperiode und unter Lichtprogramm (Hofäcker, 1992)

Die beiden Keiler, die zu Beginn unter abnehmender Tageslichtdauer aufgestellt waren, erreichten anfänglich höhere tägliche Zunahmen als ihre Wurfgeschwister unter zunehmender Tageslichtdauer. Unter Kurztagbedingungen stagnierte die Gewichtsentwicklung bei den Tieren unter Lichtprogramm. Zu diesem Zeitpunkt hatten die beiden Keiler ein Gewicht von 87,1 kg (Daniel) bzw. 96,7 kg (Gringo) erreicht. Sie

schränkten die Futterraufnahme für 34 bzw. 55 Tage so stark ein, daß sie jeweils 260-270 g Körpergewicht pro Tag verloren. Unter zunehmender Tageslichtdauer und Langtag stieg dann die Futterraufnahme an, so daß die beiden Keiler kontinuierlich an Körpergewicht zunahmten. Unter stark abnehmender Tageslichtdauer wurde dann die Futterraufnahme erneut eingeschränkt, so daß das Körpergewicht deutlich abnahm. Der Einbruch in der Gewichtsentwicklung erfolgte jedoch tendenziell früher als zu Beginn der Studie (Juni/Juli im ersten Jahr vs Mai/Juni im zweiten Jahr).

Die Keiler unter natürlicher Photoperiode erreichten im Oktober bzw. November ein erstes Maximum im Körpergewicht. Unter Kurztagbedingungen schränkten auch sie die Futterraufnahme ein, so daß sie im Laufe der folgenden 85 -110 Tage 25% (Michi) bzw. 17% (Siggi) des Körpergewichts verloren. Unter zunehmender Tageslichtdauer nahmen dann beide Keiler wieder kontinuierlich an Gewicht zu. Diese charakteristischen saisonalen Schwankungen im Körpergewicht blieben auch noch beim maturen Tier bestehen, so daß z.B. der Keiler, dessen ad-libitum Futterraufnahme in Abb. 2-22 dargestellt ist, saisonale Gewichtsschwankungen zwischen 150 kg (Ende der Hungerphase) und 200 kg (Ende der Feistzeit) aufwies.

Während beim Wildtier solche saisonalen Einflüsse auf das Wachstumsvermögen unstrittig sind und lichtgesteuerte saisonale Schwankungen der Futterraufnahme eine der wesentlichen Ursachen darstellen, liegen wenige Untersuchungen zur Existenz solcher saisonaler Wachstumsrhythmen beim Hausschwein vor.

Daß saisonalen Schwankungen vorhanden sind, deutet sich sowohl aus älteren Arbeiten (Hinrichsen, 1958), als auch aus aktuellen Auswertungen mit großen Tierzahlen an (Landeskuratorium der Erzeugerringe für tierische Veredelung in Bayern, 1989). So wiesen in der älteren Auswertung Mastschweine die günstigste Futtermittelverwertung in den Sommermonaten auf. Höchste tägliche Zunahmen realisierten die Tiere ebenfalls in den Frühjahrs- und Sommermonaten (Hinrichsen, 1958). Auch in aktuellen Erhebungen wurden höchste tägliche Zunahmen und eine günstigere Futtermittelverwertung für Tiere ermittelt, die in den Sommermonaten gemästet wurden. Dabei zeigt sich eine Tendenz zu einem höheren Fettanteil bei Tieren, die im September /Oktober das Mastendgewicht erreichten (Landeskuratorium der Erzeugerringe für tierische Veredelung in Bayern, 1989). Als Ursache für diese saisonalen Effekte wurden jedoch überwiegend Einflüsse der Temperatur angenommen.

Studien zum Einfluß der Lichtbedingungen zeigen, daß wachsende Eber unter abnehmender Tageslichtdauer ein höheres Wachstumsvermögen besitzen als unter zunehmender Tageslichtdauer. Diese Überlegenheit unter abnehmender Tageslichtdauer ist geschlechtsabhängig und kann durch eine beschleunigte Pubertätsentwicklung unter diesen Lichtbedingungen erklärt werden (Weiler et al., 1985; Claus & Weiler, 1987a). Zur Wirkung der Photoperiode bei kastrierten Schweinen sind jedoch nur wenige Daten vorhanden.

Im Rahmen eigener Studien (Weiler et al., 1995c) mit kastrierten und intakten männlichen Hausschweinen der Deutschen Landrasse wurden Lichteinflüsse auf die Futtermittelaufnahme im Jahresverlauf untersucht. Dabei lassen sich bei Ebern zwar im Vergleich zum Wildschwein nur moderate lichtabhängige Schwankungen der Futtermittelaufnahme nachweisen, sie sind jedoch statistisch signifikant. Bei den Ebern unter natürlicher Photoperiode war die Futtermittelaufnahme im Mai am höchsten ($6,19 \pm 0,20$ kg/Tag) und im November am niedrigsten ($4,81 \pm 0,21$ kg/Tag). Die Futtermittelaufnahme im November unterschied sich dabei signifikant von der im Zeitraum Februar bis Juni (jeweils $p < 0,01$). Ein zweites Maximum der Futtermittelaufnahme wurde im September erreicht ($5,43 \pm 0,35$ kg/Tag). Bei den Ebern, die unter einem Lichtprogramm aufgestellt waren, das die natürliche Photoperiode mit einer Zeitverschiebung von sechs Monaten simulierte, war die Futtermittelaufnahme im März, bei abnehmender Tageslichtdauer, am höchsten ($6,26 \pm 0,39$ kg/Tag). Danach sank die Futtermittelaufnahme parallel zur Tageslichtdauer auf ein Minimum im Juli ($4,75 \pm 0,28$ kg/Tag). Auch bei dieser Gruppe konnten die saisonalen Unterschiede in der Futtermittelaufnahme statistisch abgesichert werden. Damit ergibt sich für beide Gruppen ein tendenziell ähnlicher Verlauf. Die Futtermittelaufnahme war sowohl unter Langtagbedingungen hoch (Frühjahr/Sommer) als auch unter abnehmender Tageslichtdauer, wie im Sommer/Frühherbst. Hingegen schränkten die Tiere unter Kurztagbedingungen die aufgenommene Futtermenge ein.

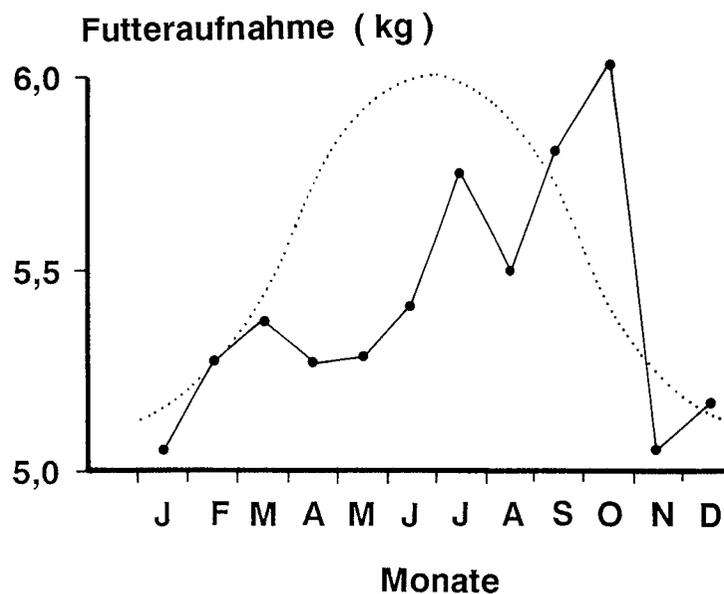


Abb. 2-24: Ad-libitum Futtermittelaufnahme beim Hausschwein-Kastraten (Weiler et al., 1995c)

Daß diese Effekte nicht ausschließlich durch die Keimdrüsenhormone gesteuert werden, wie die Übereinstimmung der Phase der Futterverweigerung mit der Paarungssaison beim Keiler nahelegt, zeigen unsere Ergebnisse bei Kastraten. Die Monatsmittelwerte der ad-libitum Futteraufnahme nach Alters- und Gewichtskorrektur sind für einen Kastraten in Abb. 2-24 dargestellt.

Hier war bei statistischer Auswertung der Futteraufnahme bei fünf Kastraten der Einfluß des Monats zwar nicht signifikant, jedoch war auch hier Futteraufnahme unter Kurztagbedingungen am niedrigsten (Januar: $4,31 \pm 0,18$ kg/Tag). Die Kastraten steigerten die Futteraufnahme um etwa 700 g im März und etwa 500 g im Oktober ($5,08 \pm 0,19$ kg/Tag bzw. $4,82 \pm 0,20$ kg/Tag).

Im Einzelfall zeigte sich dabei eine auffallende Übereinstimmung mit dem saisonalen Muster der Futteraufnahme beim Wildschwein. Da die ad-libitum Futteraufnahme inzwischen eine der wesentlichen Grenzen des Wachstumsvermögens bei modernen Hausschweinrassen darstellt, sind unabhängig von zusätzlichen Temperatureffekten höhere tägliche Zunahmen im Sommer und Frühherbst bereits durch Lichteinflüsse auf die Futteraufnahme anzunehmen.

3 Endokrine Regulation des postnatalen Wachstums

Das Wachstumsvermögen eines Organismus wird durch sein genetisches Wachstumspotential bestimmt. Die Realisierung dieses Potentials erfolgt in Abstimmung mit der Nährstoffversorgung und mit den Umweltbedingungen.

Dabei vermittelt das endokrine System die Realisierung des genetisch fixierten Wachstumsvermögens. Darüber hinaus werden über das neuroendokrine System auch Umweltsignale eingespeist, so daß der Organismus sich in seinem Wachstumsverlauf an die Umwelt- und Ernährungsbedingungen anpassen kann. Zusätzlich nimmt das endokrine System die zentrale Rolle unter den Steuerungsmechanismen ein, die sicherstellen, daß eine Balance zwischen den verschiedenen Leistungen des Organismus eingestellt wird. Entsprechend werden Wachstumsprozesse und Futteraufnahme durch eine Vielzahl von Hormonen beeinflusst, die Stoffwechselvorgänge steuern und modifizieren.

3.1 Schlüsselhormone der Wachstumsregulation: Geschlechtsunabhängige Mechanismen

Bei der Wachstumsregulation können einerseits **geschlechtsabhängige Hormone**, die das geschlechtsspezifische Wachstumsvermögen bestimmen, und **geschlechtsunabhängige Hormone** unterschieden werden, die dem Tier unabhängig von Geschlecht und der sexuellen Reife zur Verfügung stehen. Auch wenn das Zusammenwirken der Hormone in der Regulation des Wachstums gerne mit einem Orchester verglichen wird, so lassen sich doch "Solisten" benennen, die in der Hierarchie dominieren. Unter den geschlechtsunabhängigen Hormonen nimmt dabei die Wachstumshormon/IGF-I-Achse eine solche dominante Rolle ein.

3.1.1 Die Wachstumshormon/Insulin-like growth factor-I Achse

3.1.1.1 Wachstumshormon

Bereits 1921 konnte an Ratten die wachstumsstimulierende Wirkung von Inhaltsstoffen der Hypophyse durch die Applikation von Gewebshomogenaten nachgewiesen werden (Evans & Long, 1921). Es dauerte jedoch noch bis 1944, bis erstmals Wachstumshormon (Growth hormone, GH) beim Rind isoliert wurde (Li & Evans, 1944). Dieses Wachstumshormon zeigte sich jedoch für den Einsatz in der Humanmedizin ungeeignet, da es beim Menschen keine Wirkung aufwies. Menschliches Wachstumshormon wurde dann 1956 isoliert und 1958 erstmals erfolgreich zur Behandlung von Wachstumsstörungen bei Menschen mit Wachstumshormonmangel eingesetzt (Übersicht: Thorner & Holl, 1989).

Dabei wird deutlich, daß humanes Wachstumshormon an nur etwa 2/3 der Positionen die gleichen Aminosäuren aufweist wie die aufgeführten Haustierarten, während die Sequenzen z.B. bei Schaf und Rind nahezu identisch sind. Der Grad der Homologie bestimmt u.a., ob das Wachstumshormon einer Species auch bei einer anderen Art wirksam ist.

Tabelle 3-1: Homologie der GH-Sequenz (%) bei verschiedenen Species (Wallis, 1989)

	Rind	Schaf	Pferd	Schwein	Huhn
Mensch	65,1	64,6	65,6	68,1	53,9
Huhn	75,4	74,9	81,2	81,1	
Schwein	90,6	89,5	98,4		
Pferd	90,5	88,0			
Schaf	99,5				

GH wird beim Schwein ausschließlich in den somatotropen Zellen der Adenohypophyse gebildet. Beim Menschen wurde zusätzlich zur hypophysären Bildung auch GH-Synthese durch die Plazenta nachgewiesen (Lystras et al., 1994), beim Hund eine zusätzliche intramammäre GH-Synthese (Selman et al., 1994).

Die Regulation der hypophysären GH-Freisetzung erfolgt primär durch das Zusammenspiel eines hypothalamischen Releasingfaktors (GH-RH) und eines Inhibiting-Faktors (Somatostatin, s. Kapitel. 3.3.1). Sie steuern die schubartige Freisetzung von GH, die Pulsatilität der GH-Sekretion. Ein Beispiel für unterschiedlich pulsatile Sekretionsmuster bei männlichen und weiblichen maturaen Hausschweinen im Vergleich zu männlichen Wildschweinen ist in Abb. 3-2 dargestellt (Claus et al., 1990).

Dabei lassen sich wesentliche Unterschiede im Ausmaß der Pulse (Amplituden) zwischen weiblichen und männlichen Tieren erkennen, die auf die modulierende Wirkung der Gonadensteroiden zurückgeführt werden können (s. Kap. 3.3.2). So sind, unabhängig von den Niveauunterschieden, die Pulse der GH-Freisetzung bei den männlichen Tieren deutlich ausgeprägt und übertreffen die vorausgehenden Basalwerte der Sekretion um etwa 1,5 ng/ml, während bei den weiblichen Tieren in dieser Studie lediglich bei einem Einzeltier deutliche GH-Pulse zu erkennen waren. Die übrigen GH-Profile von weiblichen Tieren wiesen eher eine konstante GH-Sekretion auf. Da in dieser Studie Zykluseinflüsse nicht systematisch ausgewertet werden konnten, stimulierten diese Befunde jedoch weitere Untersuchungen zum Zykluseinfluß auf die GH-Sekretion (Kap. 4.2.2).

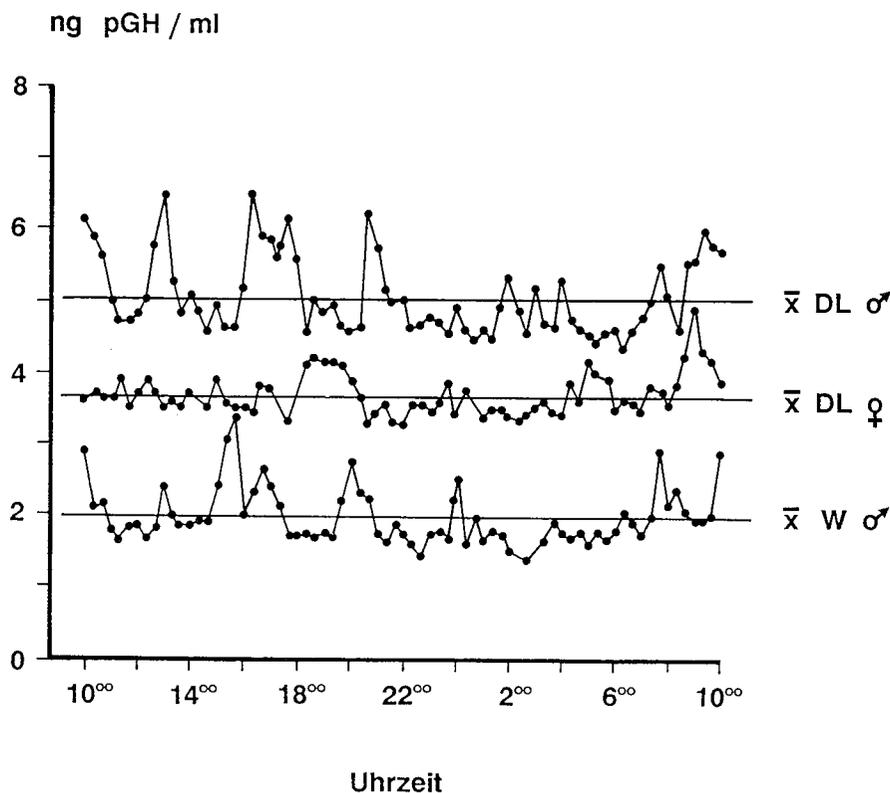


Abb. 3-2: Diurnale Sekretion von Wachstumshormon bei murenen männlichen und weiblichen Hausschweinen sowie murenen Keilern (Claus et al., 1990)

Die wesentliche biologische **Bedeutung der pulsatilen Freisetzung** von Wachstumshormon liegt in der verstärkten Wirksamkeit (Millard, 1989). Konstante Infusionen oder eine Depotverabreichung von GH (bzw. GH-RH) führen zu einer verminderten Wirksamkeit (Chilliard, 1989; Enright, 1989). Die höchste Wirkung ist bei exogener Verabreichung von Wachstumshormon dann zu erzielen, wenn durch die Art der Verabreichung die natürliche Pulsatilität imitiert wird (Chilliard, 1989). Ein ähnliches Phänomen ist für die Gn-RH (Gonadotropin-Releasing Hormon) stimulierte LH-Freisetzung beschrieben. Hier kann durch längerfristige tonische Verabreichung hoher Gn-RH-Dosen die LH-Freisetzung völlig unterdrückt werden, ein Prinzip, das im Humanbereich bei der pharmakologischen Kastration bzw. der Behandlung der Pubertas præcox genutzt wird (Brabant & Ranft, 1989). Die pulsatilen Verlaufskurven von GH ergeben sich aus einer diskontinuierlichen Freisetzung und einer kurzen Halbwertszeit des Hormons. Diese Zusammenhänge erschweren entsprechend den biotechnischen Einsatz von Wachstumshormon

Die **Halbwertszeit** von GH im Blutplasma beträgt etwa 20 min und ergibt sich aus einer kurzen Halbwertszeit von 7 min des freien Hormons sowie einer auf 27-29 min verlängerten Halbwertszeit für GH, das an **Bindungsproteine** (GH-BP) gebunden vorliegt (Baumann, 1993, 1994). Im Blut sind so etwa 50% des zirkulierenden Wachstumshormons an Bindungsproteine gebunden, deren biologische Bedeutung nicht völlig geklärt ist (Baumann, 1993). Dabei kann zwischen einem hochaffinen Bindungsprotein und einem Bindungsprotein mit niedriger Affinität unterschieden werden. Das hochaffine Bindungsprotein ist ein Glycoprotein von 50-60 KD und weist große Übereinstimmung mit dem extrazellulären Teil des membranständigen GH-Rezeptors auf. Es findet sich auch in pathologischen Situationen mit reduzierter GH-Rezeptorexpression (Leberzirrhose, Laron Dwarfismus) nur in verminderten Konzentrationen im Blut. Ob beim Schwein die im Blut nachweisbaren Bindungsproteine wie beim Menschen durch Abspaltung des extrazellulären Rezeptoranteils oder durch spezifische Synthese entstehen, ist nicht geklärt (Rosenfeld, 1994). Bei Nagern entstehen GH-Rezeptor und GH-BP durch alternatives splicing der GH-Rezeptor mRNA (Rosenfeld, 1994). Die Relation zwischen beiden Produkten unterscheidet sich dabei gewebeabhängig. Die Herkunft des Bindungsproteins (> 100 KD) mit niedriger Affinität ist unbekannt (Baumann, 1993).

Beide Arten von Bindungsproteinen wurden auch beim Schwein nachgewiesen und der Einfluß von GH-Applikation und physiologischem Status auf die Konzentrationen untersucht (Davis et al., 1992). Altersabhängig wurden in den ersten sieben Lebensmonaten ebenso wie nach längerfristiger GH-Applikation steigende GH-BP Konzentrationen gemessen, während im Hungerzustand die Konzentrationen abnahmen (Ambler et al., 1992; Mullins & Davis, 1992). Beim Vergleich männlicher und weiblicher Tiere wiesen Eber tendenziell höhere Werte auf (Mullins & Davis, 1992). Damit deutet sich beim Schwein wie bei Ratte und Kaninchen eine Beziehung zwischen den Konzentrationen des Bindungsproteins und den GH-Rezeptorkonzentrationen in der Leber an (Mullins & Davis, 1992; Ambler et al., 1992; Amit, et al., 1993).

Wachstumshormon weist eine Vielzahl direkter und indirekter Wirkungen auf den Stoffwechsel auf. Die indirekten Wirkungen werden durch den Insulinartigen Wachstumsfaktor I (IGF-I) übertragen und sind in den Kapiteln 3.1.1.2 und 3.1.1.3 besprochen.

Für die direkten Wirkungen ist die Ausstattung der Zielgewebe mit spezifischen membranständigen **Rezeptoren** Voraussetzung. Der GH-Rezeptor ist ein Polypeptid aus 620 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 70 KD (Leung et al., 1987). Solche GH-Rezeptoren wurden in verschiedenen Zielgeweben nachgewiesen. Die Leber, als wesentlicher Bildungsort von IGF-I, weist postnatal in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Ernährung eine hohe GH-Rezeptordichte auf (Leung et al., 1987; Gluckman & Breier, 1989; Ambler et al., 1992). Zudem wurden in Fettgewebe (Adipocyten und Präadipocyten), in Knorpelgewebe (Chondroblasten bzw. "junge" Chondrozyten), bei Osteoblasten, in der Skelettmuskulatur sowie bei Immunzellen GH-Rezeptoren nachgewiesen (Boyd & Bauman, 1989; Nilsson et al., 1989; Waters et al., 1989).

Aus Arbeiten mit dem hGH-Rezeptor deutet sich an, daß eine Rezeptordimerisierung stattfindet und Voraussetzung für die Wirkung ist. Dabei wird davon ausgegangen, daß es zur

Bildung eines Homodimers aus einem GH-Molekül und zwei GH-Rezeptoren kommt (Kelly et al., 1994). Dabei kann der zweite Rezeptor an einer spezifischen Bindungsstelle des GH-Moleküls nur dann binden, wenn vorher durch die Bindung an einen ersten Rezeptor eine entsprechende Konformationsänderung bewirkt wurde. Die Dimerisierung von GH-Rezeptoren wird als ein zentraler Schritt in der Kaskade der Ereignisse der Signalübertragung angesehen (Maharajan & Maharajan, 1993). Die weitere Signalübertragung, nachdem GH an seinen Rezeptor gebunden hat, ist nicht völlig geklärt. Es liegen jedoch Hinweise auf zwei unterschiedliche Mechanismen der Signalübertragung vor (schnelle Übertragung über G-Protein und langsamere durch Rezeptorinternalisierung; Übersichten bei Bazan, 1989; Etherton & Louveau, 1992; Maharajan & Maharajan, 1993; Kiess et al., 1993; Kelly et al., 1994; Lobie et al., 1994). Auch wenn die Mechanismen der Signalübertragung nicht völlig geklärt sind und diese möglicherweise auch gewebespezifisch differieren, so sind die Wirkungen von GH besser erforscht.

Die direkten Wirkungen von GH sind insbesondere im Bereich der Energieverteilung zu sehen. Das Fettgewebe ist als eines der Hauptzielorgane der Wachstumshormonwirkungen anzusehen. So hemmt GH im Fettgewebe die Lipogenese und stimuliert - abhängig von der Energieversorgung - die Lipolyse (Brenner et al., 1989; Etherton & Louveau, 1992). Die Hemmung der Lipogenese basiert z.T. darauf, daß durch GH die Ansprechbarkeit der Fettzellen für Insulin vermindert wird und damit auch Glucoseaufnahme und -verwertung durch Adipocyten eingeschränkt wird. Die stimulierende Wirkung von Insulin auf den Glucosetransport und die Fettsynthese in Fettzellen ist nach GH-Applikation um etwa 70% vermindert (Etherton & Louveau, 1992). Damit wird das Fettgewebe unter GH-Dominanz insulinresistent, d.h. selbst steigende Insulinkonzentrationen sind nicht in der Lage den Glucosetransport wieder zu normalisieren. Daher werden auch nach exogener GH-Applikation steigende Blutglucose- und erhöhte Insulinwerte gemessen, obwohl die basale Glucoseproduktion durch die Leber nicht verändert ist (Bratusch-Marrain, 1982; Boyd & Bauman, 1989; Neely et al., 1992;). Gleichzeitig werden durch GH verschiedene an der Lipogenese beteiligte insulinabhängige Enzyme reduziert (Etherton, 1989). Das Ausmaß ist dosisabhängig z.T. so dramatisch, daß nach sieben Tagen GH-Behandlung die Fettsäuresynthase-Aktivität nicht mehr nachweisbar ist (Etherton, 1989). Die insulinantagonistische Wirkung von GH ist jedoch nicht darauf zurückzuführen, daß unter GH-Einfluß die Insulinbindung an seinen Rezeptor reduziert wird oder die Tyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors vermindert ist (Etherton, 1989; Etherton & Louveau, 1992). Vielmehr sind die nachfolgenden Schritte der Informationsübertragung durch GH gehemmt.

Neben dieser direkten Stoffwechselwirkung wird die Bedeutung von GH für verschiedene Gewebe in einer Aktivierung bestimmter mesenchymaler Stammzellen gesehen (Hochberg et al., 1989; Ohlsson et al., 1992). So hat GH auf Chondroblasten eine direkte Wirkung, indem es ihre Teilung und Differenzierung stimuliert. Die weiteren Proliferations- und Differenzierungsvorgänge sind jedoch IGF-I abhängig (Green et al., 1985; Maor et al., 1989). Eine ähnliche Bedeutung von GH wurde für die Stammzellen des Fettgewebes beschrieben und wird für die Satellitenzellen des Muskels diskutiert (Green et al., 1985;

Mendelson, 1988; Hausman & Hausman, 1993). Darüber hinaus kann GH lokal die Bildung von IGF-I mRNA induzieren, wie es für Herz- und Skelettmuskel sowie Knorpelgewebe bei der Ratte nachgewiesen wurde (Isgaard et al., 1988; 1989).

Wesentliche GH-Effekte auf Muskel- und Knochenwachstum werden durch IGF-I vermittelt, das in Folge der GH-Stimulation verstärkt gebildet wird. Nachfolgend sind wesentliche IGF-I-Wirkungen dargestellt, da sie die Interpretation der Befunde zur biotechnischen Beeinflussung des Wachstumsvermögens durch GH-Applikation erleichtern.

3.1.1.2 Insulin-like growth factor-I (IGF-I)

Nach der Entdeckung des Wachstumshormons zeigte sich bald in Versuchen mit Zellkultur, daß GH selbst nur wenig wachstumsfördernde Wirkung besitzt. 1957 wurde dann von Salmon und Daughaday ein Serumfaktor beschrieben, der den Sulfateinbau in das Knorpelgewebe stimuliert (Sulfation factor). Von einer anderen Arbeitsgruppe wurde ein Faktor mit insulinartigen Wirkungen beschrieben, der jedoch nicht mit Insulin-Antiserum unterdrückt werden konnte (Non suppressible insulin-like activity, NSILA) (Froesch et al., 1963).

Die Isolierung der relevanten Substanzen führte zur Identifizierung eines Peptids (MW 7649) aus 70 Aminosäuren mit drei Disulfidbrücken (Insulin-like growth factor-I, IGF-I) sowie eines weiteren Peptid aus 67 Aminosäuren (MW 7471), IGF-II. Sie besitzen in der Aminosäuresequenz eine gewisse Ähnlichkeit mit Proinsulin und Prorelaxin (Steele & Elsaesser, 1989). IGF-I weist im Gegensatz zu GH und IGF-II eine geringere Speciespezifität auf. So sind die Aminosäuresequenz von porcinem, bovinem und humanem IGF-I identisch (Honegger & Humbel, 1986; Francis et al., 1989).

Postnatal ist der wichtigste Bildungsort des IGF-I die Leber. Die Bildung von IGF-I in der Leber ist stark abhängig von der GH-Sekretion. Bei Patienten mit Wachstumsstörungen aufgrund verminderter GH-Bildung oder bei GH-Rezeptormangel (Laron Dwarfismus) sind auch die peripheren IGF-I-Konzentrationen reduziert. Bei Akromegalie, d.h. pathologisch erhöhter GH-Sekretion, sind entsprechend auch die peripheren IGF-I-Konzentrationen anhaltend erhöht.

IGF-I stimuliert in Muskel-, Knorpel- und Knochengewebe die Mitosen und wird für das postnatale Wachstum als der wichtigere Faktor angesehen, während diese Rolle im prä-natalen Wachstum IGF-II zugeschrieben wird (Bikle et al., 1994). Die mitogene Wirkung beruht darauf, daß IGF-I als Progressionsfaktor (s. Kap. 2.1.1) in den Zellzyklus eingreift. Zusätzlich hat IGF-I auch differenzierungsfördernde Wirkungen und steigert die Syntheseleistung der differenzierten Zellen.

Im **Muskelgewebe** - mit postnatal konstanter Muskelfaserzahl - beschränkt sich die mitogene Wirkung auf die Satellitenzellen, die in ihrer Teilung gefördert werden und damit die für die Hypertrophie der Faser erforderliche Kern-Plasma Relation aufrechterhalten. So steigt der gesamte DNA Gehalt des Muskels unter GH-Applikation, während die Kern-Plasma-Relation unverändert bleibt (Boyd & Bauman, 1989). Zudem wird der Proteinabbau gehemmt und die Proteinsynthese (Myofibrilläres Protein und lösliche Proteinfraction) im Muskel gesteigert (Steele & Elsaesser, 1989). Dabei fördert IGF-I auch den Transport von Nährstoffen in die Zelle, um den erhöhten Bedarf für die Proteinsynthese zu decken.

In **Knorpelzellen** wird von IGF-I die Proliferation von Chondrozyten (klonale Expansion) gefördert sowie die Kollagen- und Proteoglycansynthese gesteigert (Boyd & Bauman, 1989; Ohlsson et al., 1992; Sah et al., 1994).

Im **Knochengewebe** werden Präosteoblasten durch IGF-I zur Zellteilung und Differenzierung angeregt, während bei maturen Osteoblasten die Collagen- und Osteocalcinsynthese stimuliert werden (Pfeilschifter et al., 1990; Pirskanen et al., 1993; Martinez et al., 1994). IGF-I hat auch eine antikatabole Wirkung auf das Collagen des Knochens, indem er die Expression von Collagenasen hemmt (Rosen et al., 1994).

Dabei ist zu berücksichtigen, daß IGF-I und IGF-II beim Knochenwachstum in besonderem Maße in ein komplexes System der parakrinen Regulation eingebunden sind, das z.B. das Knochenwachstum und -remodelling auf mechanische Belastungen hin abstimmt und die Kommunikation zwischen den beteiligten Zelltypen regelt (Hill et al., 1995). Eine Übersicht über diese parakrinen Mechanismen und ihre Beziehung zur IGF-I-Freisetzung findet sich bei Price & Russell (1992), Watkins (1992), Oue et al. (1994), Rosen et al. (1994) und Hill et al. (1995).

Nachdem inzwischen die Bildung von IGF-I in einer Vielzahl von Geweben nachgewiesen wurde, wird über die physiologische Rolle der peripher meßbaren hohen IGF-I-Konzentrationen, die überwiegend aus der Leber stammen, zunehmend kritisch diskutiert und z.T. eine endokrine Rolle sogar völlig in Frage gestellt (z.B. Boyd & Wray-Cahen, 1989; Holly & Wass, 1989; Breier & Gluckman, 1991; Bass et al., 1991).

Auch wenn eine **parakrine Wirkung** von IGF-I unstrittig ist und **die parakrine Wirkung** pränatal die wichtigste Rolle spielen mag, so ist postnatal die **endokrine Funktion** von zentraler Bedeutung. Der experimentelle Nachweis der endokrinen Rolle war z.T. dadurch erschwert, daß für längerfristige Infusions-/Injektionsstudien die Verfügbarkeit von IGF-I begrenzend war. Daher wurden zunächst solche Studien nur bei kleinen Tierarten durchgeführt (z.B. Ratte: Schönle et al., 1982; Skottner et al. 1987; Guler et al., 1989; Huan Yan et al., 1990; Maus: van Buul-Offers et al., 1986). In diesen Studien konnten durch IGF-I die N-Retention und die Futterverwertung verbessert werden. Dabei waren die Effekte dann am deutlichsten, wenn niedrige Ausgangskonzentrationen an IGF-I vorlagen, wie in die Studien mit hypophysectomierten Tieren oder - bei intakten Tieren - wenn der IGF-I-Applikation eine Phase der Unterernährung vorausging (s. auch Kap. 5.3; Huan Yan et al., 1990).

Inzwischen liegen auch Daten aus Humanstudien vor, die eine endokrine Rolle des IGF-I beim Menschen belegen. Dabei wurde meist - um ein niedriges endogenes IGF-I-Ausgangsniveau zu erzielen - mit energetisch unterversorgten Patienten gearbeitet. Diese Untersuchungen zeigen, daß beim Menschen durch IGF-I die N-Ausscheidung vermindert wird. Die reduzierte N-Ausscheidung kann durch eine Hemmung des Proteinabbaus und/oder eine Stimulation der Proteinsynthese erklärt werden (Clemmons & Underwood, 1992). Bei Patienten, die eine energiearme Diät bekamen (20 kcal/kg Körpergewicht und Tag), wurde durch periphere IGF-I-Infusion die N-Ausscheidung von 3,2 g/Tag um 87,5 % reduziert (Dosierung: 12 μ g IGF-I/kg*h, Behandlungszeitraum 6 Tage). Gleiche Effekte konnten auch durch GH-Applikation (0,05 mg/Tag*kg Körpergewicht) erreicht werden (Snyder et al., 1988; Clemmons & Underwood, 1992).

Dabei hatten GH- und IGF-I-Applikation jedoch für den Glucosestoffwechsel unterschiedliche Konsequenzen. Nach GH-Verabreichung stiegen die peripheren Glucosekonzentrationen um etwa 11 % und die Insulinsekretion um das 1,6fache. IGF-I unterdrückte die Insulinsekretion um 80% und reduzierte die Glucosekonzentrationen im Hunger um 25 %, so daß bei einigen Patienten Hypoglycämie auftrat (Clemmons & Underwood, 1992). In einer anderen Arbeit, in der IGF-I- und Insulinwirkung auf Protein- und Glucosestoffwechsel beim Menschen verglichen wurden, zeigte sich, daß beide Hormone in gleichem Umfang den Proteinabbau hemmen und die Aufnahme von Glucose in das Gewebe fördern. Während Insulin dabei gleichzeitig auch die Lipolyse einschränkte, beeinflusste IGF-I das Fettgewebe nicht (Elahi et al., 1993).

Ähnliche Ansätze beim Schaf (ebenfalls nach Energierestriktion) belegen eine verminderte N-Ausscheidung nach IGF-I-Anwendung. Die geringere N-Ausscheidung ergab sich dabei aus einer Hemmung des Proteinabbaus um bis zu 40% und weniger aus einer Wirkung auf die Proteinsynthese, die nur leicht gesteigert bzw. überhaupt nicht beeinflusst war (Douglas et al., 1991; Oddy et al., 1991). Die Arbeiten sind für die weitere Diskussion von zentraler Bedeutung, da die Befunde für eine eindeutig endokrine Wirkung des zirkulierenden IGF-I sprechen. Zudem illustrieren sie die oben dargestellten direkten Wirkungen von GH auf den Glucosestoffwechsel, während die Wirkung auf den Proteinstoffwechsel überwiegend indirekt über IGF-I vermittelt wird. Dennoch muß bei Infusionsstudien stets berücksichtigt werden, daß bei hoher Dosierung auch Effekte dadurch bedingt sein können, daß freies IGF-I, das nicht an BP gebunden vorliegt, über den Insulinrezeptor wirken kann und so Artefakte entstehen (Boyd & Wray-Cahen, 1989).

Dabei kann nicht ausgeschlossen werden, daß speciespezifische Unterschiede bestehen. Beim Schwein sprechen aktuelle Befunde jedoch klar für eine endokrine Rolle des IGF-I. So konnte durch GH-Applikation das Muskelwachstum deutlich gesteigert werden, die Produktion von IGF-I - charakterisiert durch die Bildung von IGF-I mRNA - war nur in der Leber erhöht, nicht jedoch in der Muskulatur. Dieser Befund läßt die Schlußfolgerung zu, daß in der Leber gebildetes IGF-I endokrin das Muskelwachstum stimuliert (Grant et al., 1991). Andere aktuelle Arbeiten zeigen beim Schwein, daß die peripheren IGF-I-Konzentrationen sowie die IGF-I mRNA Bildung in der Leber eng mit der Wachstumsintensität korrelieren, nicht aber die IGF-I mRNA Werte in der Muskulatur

(Weller et al., 1994). Beim Schwein muß daher postnatal von einer endokrinen Bedeutung des IGF-I ausgegangen werden.

Für die Wirkung von IGF-I in einem Gewebe ist auch hier die Ausstattung mit membranständigen **Rezeptoren** Voraussetzung, dabei kann IGF-I jedoch an drei verschiedene Rezeptoren binden, den IGF-Typ 1 Rezeptor, den IGF-Typ 2 Rezeptor und den Insulinrezeptor. Der IGF-Typ 1 Rezeptor weist eine große Ähnlichkeit mit dem Insulinrezeptor auf. Sie sind beide Tetramere aus zwei extrazellulären alpha-Untereinheiten (135 KD) und zwei membrangängigen beta-Untereinheiten (90 KD), die Tyrosinkinaseaktivität besitzen (DeMeyts et al., 1994). Am IGF-Typ 1 Rezeptor können sowohl Insulin als auch IGF-I und II binden, er weist jedoch eine höhere Affinität für IGF-I als für IGF II und Insulin auf. Am Insulinrezeptor bindet aufgrund der größeren Affinität Insulin vor IGF II und dieses stärker als IGF-I (Saltiel, 1990; DeMeyts et al., 1994).

Der IGF-Typ 2 Rezeptor ist im Gegensatz dazu ein Glycoprotein von 250 KD, das überwiegend (92%) extrazellulär liegt und nur einen geringen transmembranen Teil besitzt. Er weist neben der Hormonbindungsstelle auch eine Bindungsstelle für Mannose-6-Phosphat auf. Am Typ 2 Rezeptor bindet vorwiegend IGF-II, weniger stark IGF-I und Insulin (Neely et al., 1991).

Nachfolgend sind wesentliche **IGF-I-Wirkungen auf Ebene der Zielgewebe** Muskel-, Knorpel- und Knochengewebe zusammengefaßt. IGF-I-Wirkungen auf das Fettgewebe bleiben dabei unberücksichtigt, da hier GH direkt wirkt und indirekte Effekte entsprechend gering sind.

IGF-I liegt im Blut überwiegend an **Bindungsproteine** (IGF-BP) gebunden vor. Dabei dienen die Bindungsproteine als Speicher und verlängern die Halbwertszeit von IGF-I, andererseits können sie auch als spezifische Modulatoren der IGF-I-Wirkung fungieren (Rechler, 1993). Freies IGF-I hat beim Schwein eine Halbwertszeit von nur 6 min., während durch Bindungsproteine die Halbwertszeit auf 253 min steigt (Walton et al., 1989). Inzwischen wurden sechs IGF-Bindungsproteinvarianten identifiziert, für die je nach Versuchsansatz unterschiedliche - z.T. verstärkende, z.T. inhibierende - Wirkungen nachgewiesen werden konnten (Übersicht: Lee et al., 1993; Rechler, 1993). So hemmen z.B. IGF-BP 2 und 4 die Wirkung von IGF-I auf Osteoblasten, während IGF-BP 3 und 5 die Wirkung verstärken (Watkins, 1992).

Die Wirkung der Bindungsproteine muß zusätzlich in Zusammenhang mit jeweils **IGF-BP spezifischen Proteasen** gesehen werden, die in den verschiedenen Geweben die Verfügbarkeit von IGF steigern können (Rosen et al., 1994). So wird die Freisetzung von IGF-I und II aus dem IGF-BP-Komplex in der Gravidität gewebespezifisch durch eine IGF-BP3 spezifische Protease gesteuert (Davenport et al., 1990; Giudice et al., 1990). Auch im Knochen wurde u.a. eine IGF-BP3 spezifische Protease identifiziert (Schmid et al., 1991). Die physiologische Bedeutung und Regulation der IGF-BP-Proteasen im Knochenstoffwechsel sind jedoch nicht geklärt (Rosen et al., 1994).

Beim Schwein liegen im Blut etwa 60-80% des immunreaktiven IGF-I gebunden an einen 150 KD Bindungsproteinkomplex (IGF-BP3) vor, während der überwiegende Anteil des verbleibenden IGF-I mit einem 40 KD Bindungsprotein assoziiert ist (Etherton, 1989; Walton & Etherton, 1989; Rechler, 1993).

3.1.1.3 Wirkungen von GH und IGF-I auf die anabole Stoffwechsellage

Wesentliche Hinweise auf die Wirkung von Wachstumshormon und IGF-I sind inzwischen aus vielen GH- und GH-RH- Applikationsstudien vorhanden. Die Verabreichung von GH führt - ebenso wie die Stimulation der GH-Sekretion durch GH-RH - zu steigenden IGF-I-Konzentrationen im Blutplasma. Ein Beispiel aus unseren Arbeiten ist in Abb. 3-3 dargestellt (Claus & Weiler, 1994b). Hier wurde die endogene GH-Sekretion durch Applikation des hypothalamischen Releasing Faktors GH-RH bei Kastraten (n=5) gesteigert.

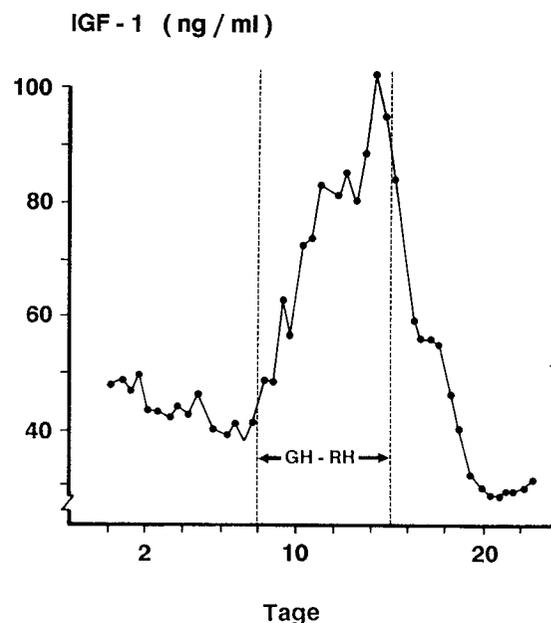


Abb. 3-3: Einfluß der einwöchigen GH-RH-Behandlung (Tag 8-15) auf die IGF-I-Freisetzung bei Kastraten (n=5) (Claus & Weiler, 1994b)

Die GH-Sekretion wurde durch Applikation von hGH-RH₁₋₂₉ (1 µg/kg Körpergewicht alle 4 Stunden) im Durchschnitt von $3,76 \pm 0,98$ ng/ml (Kontrollwoche) um 36% gesteigert (Applikationswoche: $5,11 \pm 0,92$ ng/ml). Weitaus stärker als der Mittelwert (12h-Window) war die Amplitude der GH-Sekretion (Maximalwerte innerhalb eines Pulses charakterisiert) betroffen. Sie stieg um 131% von $4,84 \pm 1,00$ ng/ml auf $11,20 \pm 4,04$ ng/ml. Die IGF-I-Konzentrationen im Blutplasma wurden durch die Behandlung nahezu ver-

doppelt, sie stiegen von 77 ng/ml auf mehr als 160 ng am 4. Tag der Applikation. Dieses Niveau wurde für den Rest der Behandlungswoche aufrechterhalten. Nach Beendigung der GH-RH-Applikation sank die GH-Sekretion auf $2,95 \pm 0,51$ ng/ml und lag damit tendenziell niedriger als in der Kontrollwoche, während IGF-I das Niveau der Kontrollwoche erreichte. Ein ähnlicher Anstieg der IGF-I-Werte (+ 76%) wurde auch nach Langzeitbehandlung mit GH-RH ($2 \times 75 \mu\text{g}/\text{kg}$ KW*d für 50 Tage) beschrieben (Pointillard et al., 1991).

In der Literatur finden sich Hinweise, daß die IGF-I-Sekretion bereits kurze Zeit nach direkter GH-Applikation ansteigt, das Ausmaß scheint jedoch deutlich höher zu sein als nach GH-RH Behandlung. So wurden durch tägliche GH-Applikation über 17 Tage (Dosis: $70 \mu\text{g}/\text{kg}$ KW*d) die IGF-I-Konzentrationen auf das 3,4fache erhöht (Walton & Etherton, 1989). Bei reduzierter Applikationshäufigkeit (14 mg Depot i.m. 2 x pro Woche) wurden bei europäischen Rassen am Tag nach einer Applikation 3-4fach höhere IGF-I-Konzentrationen gemessen als bei Kontrolltieren (Schams et al., 1989). Die Steigerung der IGF-I-Werte erklärt sich dabei auch durch eine Zunahme der hochaffinen GH-Rezeptoren in der Leber, wie sie bei Schweinen und Schafen nach GH-Applikation beschrieben wurde (Pell et al., 1990; Ambler et al., 1992).

In den Applikationsstudien wurden beim Schwein unterschiedliche Dosierungen eingesetzt ($20-200 \mu\text{g}/\text{kg}$ KW*d) (Fowler & Kanis, 1989; Fung & Qi, 1989; Steele et al., 1989; Etherton & Louveau, 1992;). In allen Studien mit GH-Applikation konnten die deutlichsten Effekte in der Reduzierung des Fettansatzes erreicht werden. Eine Übersicht über das Ausmaß der Reduktion ist in Tabelle 3- 2 dargestellt.

Tabelle 3-2: GH-Wirkung auf den Fettansatz: Einfluß des Geschlechts, der Dosierung und der Rasse

<i>Geschlecht</i>	Fettansatz (g/Tag)		Differenz GH vs Kontrolle
	GH	Kontrolle	
<i>Eber</i>	202	317	-36 %
<i>Sauen</i>	185	411	-54 %
<i>Kastraten</i>	223	462	-52 %

Quelle: Steele et al., 1989; Dosis: 100 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{Tag}$; Gewichtsabschnitt: 60-100 kg

<i>Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{Tag}$)</i>	Fettansatz (g/Tag)		Differenz GH vs Kontrolle
	GH	Kontrolle	
<i>30</i>	240	300	-20 %
<i>60</i>	180		-60 %
<i>120</i>	100		-67 %
<i>200</i>	35		-88 %

Quelle: Boyd & Bauman, 1989; Gewichtsabschnitt: 45-100 kg; Kastraten

<i>Rasse</i>	Fettansatz (g/Tag)		Differenz GH vs Kontrolle
	GH	Kontrolle	
<i>Pietrain</i>	243	260	-8 % 1
	249	263	-9 % 2
<i>LW/Landrasse</i>	213	276	-23 % 1
	218	280	-22 % 2
<i>Duroc</i>	220	265	-17 % 1
	215	275	-22 % 2

Quellen: ¹Fowler & Kanis, 1989; Gewichtsabschnitt 60-100 kg; ²Versteegen et al., 1989; Gewichtsabschnitt: 80 kg; jeweils Kastraten mit Dosis: 4 mg/Tag;

Es wird deutlich, daß durch GH die Fettbildung um so stärker gehemmt wird, je höher das Ausgangsniveau ist. Dabei zeigt sich neben den Geschlechtsunterschieden auch, daß erhebliche Rassenunterschiede im Ausgangsniveau bestehen. So weisen die Eber der amerikanischen Rassen in der Studie von Steele et al. (1989) eine stärkere Fettbildung auf als die Kastraten in den Studien mit europäischen Rassen.

Zusätzlich zur Hemmung der Fettbildung kommt es parallel zur Steigerung des Proteinansatzes, so daß auch die N-Retention entsprechend erhöht ist. Dabei wird von einer Steigerung der N-Retention von 32,9% auf 40,6 % des aufgenommenen Stickstoffs ausgegangen (van Weerden & Versteegen, 1989). In Tabelle 3-3 sind analog zu Tabelle 3-2 Befunde zur Änderung des Proteinansatzes aus verschiedenen Studien zusammengestellt.

Tabelle 3-3: Einfluß von Geschlecht, Dosis und Rasse auf den Proteinansatz nach GH-Behandlung

<i>Geschlecht</i>	Proteinansatz (g/Tag)		Differenz GH vs Kontrolle
	GH	Kontrolle	
<i>Eber</i>	238	196	+21 %
<i>Sauen</i>	235	148	+59 %
<i>Kastraten</i>	225	139	+62 %

Quelle: Steele et al., 1989; Dosis: 100 µg/kg*Tag; Gewichtsabschnitt: 60-100 kg

<i>Dosis (µg/kg*Tag)</i>	Proteinansatz (g/Tag)		Differenz GH vs Kontrolle
	GH	Kontrolle	
<i>30</i>	119	95	+25 %
<i>60</i>	140		+47 %
<i>120</i>	149		+57 %
<i>200</i>	142		+49 %

Quelle: Boyd & Bauman, 1989; Gewichtsabschnitt: 45-100 kg; Kastraten

<i>Rasse</i>	Proteinansatz (g/Tag)		Differenz GH vs Kontrolle
	GH	Kontrolle	
<i>Pietrain</i>	187	144	+30 % 1
	191	142	+35 % 2
<i>LW/Landrasse</i>	211	167	+26 % 1
	210	168	+25 % 2
<i>Duroc</i>	146	116	+26 % 1
	166	119	+39 % 2

Quellen: ¹Fowler & Kanis, 1989; Gewichtsabschnitt 60-100 kg; ²Versteegen et al., 1989; Gewichtsabschnitt: 80 kg; jeweils Kastraten mit Dosis: 4 mg/Tag

Die dargestellten Befunde zeigen, daß auch beim Proteinansatz bei den amerikanischen Rassen wesentlich stärkere Effekte erreicht werden als bei den europäischen Rassen. Dies ist z.T. darauf rückführbar, daß die europäischen Rassen bereits genetisch bedingt ein höheres Wachstumspotential aufweisen (endokrine Konsequenzen s. Kapitel 5.1), so daß die weitere Steigerung des anabolen Potentials durch exogene Applikation von Wachstumshormon geringer ist. Dabei deutet sich in der Studie mit unterschiedlichen Dosierungen an, daß im Proteinansatz bereits bei 120 µg GH/kg*Tag ein Plateau erreicht wird, während die Fettbildung bei steigender Dosis weiter vermindert wird (Boyd & Bauman, 1989).

Diese Zusammenhänge werden auch beim Vergleich der Extremrassen Meishan und Pietrain deutlich. Ergebnisse einer französischen Studie (6 mg GH/Tag, 60-100 kg) sind in Tabelle 3-4 dargestellt (Bonneau et al., 1990).

Tabelle 3-4: Einfluß von GH-Applikation (6 mg GH/Tag, 60-100 kg) auf die Mast- und Schlachtleistung von Meishan und Pietrain (Bonneau et al., 1990)

<i>Kriterium</i> Rasse	GH-Applikation	Kontrolle	Differenz GH-Applikation vs Kontrolle
<i>tägliche Zunahmen (g)</i>			
Meishan	603	422	+42,9 %
Pietrain	771	589	+30,8 %
<i>Futtermittelnutzung (l:)</i>			
Meishan	3,88	6,21	-37,5 %
Pietrain	2,60	3,79	-31,3 %
<i>Rückenspeckdicke (mm)</i>			
Meishan	23,1	38,9	-40,6 %
Pietrain	9,7	15,1	-35,8 %
<i>Muskelfleischanteil (%)</i>			
Meishan	45,8	34,4	+33,1 %
Pietrain	62,7	60,8	+3,1 %
<i>Fettanteil (%)</i>			
Meishan	30,6	42,7	-28,3 %
Pietrain	12,6	15,0	-16,0 %

Auch in dieser Studie ist bei der Rasse mit niedrigem Ausgangsniveau in der Muskelbildung und hohem Fettanteil der GH-Effekt weitaus deutlicher als bei der Rasse Pietrain, die auf ein hohes Muskelbildungsvermögen gezüchtet wurde. Durch die Applikation von GH verringern sich z.T. die Unterschiede zwischen den Rassen.

Postnatales Muskelwachstum kann überwiegend auf Hypertrophie zurückgeführt werden und auch eine biotechnische Steigerung der Muskelbildung basiert lediglich auf weiterer Hypertrophie und nicht einer nennenswerten Neubildung von Fasern. Dabei werden insbesondere die weißen, glycolytischen Fasern in ihrem Dickenwachstum gefördert (Solomon et al., 1990, 1991). Die hierdurch erhöhte Disposition zur PSE-Bildung zusammen mit einem weiter reduzierten intramuskulären Fettanteil (Bidanel et al., 1991) verschärfen die bereits durch Züchtung auf Fleischfülle verursachten Qualitätsprobleme (Weiler et al., 1995). Während sich viele Untersuchungen mit den dargestellten Wirkungen auf Muskel- und Fettbildung beschäftigen, liegen weitaus weniger Arbeiten zur Wirkung von GH auf innere Organe und das Skelettsystem vor. In einer detaillierten Untersuchung an Pietrain- und Meishan-Schweinen konnte bei beiden Rassen eine Änderung der Organgewichte durch GH-Applikation nachgewiesen werden (Bidanel et al., 1991). Dabei war insbesondere eine Zunahme des Lebergewichts (Meishan: +32%, Pietrain: +19%) und des Herzgewichts (Meishan: +62%, Pietrain: +11%) auffällig. Gleichzeitig war das Blutvolumen erhöht (Meishan: +20%, Pietrain: +12%). Ähnlich konnte bei Dosierungen von 1,5 mg, 3,0 mg und 6,0 mg GH/Tag eine Zunahme des Herzgewichts um 6, 12 und 18% im Vergleich zu Kontrolltieren nachgewiesen werden (Demeyer et al., 1989). In beiden Studien wird deutlich, daß die GH Wirkung auf die untersuchten Kriterien, ebenso wie bei Mast- und Schlachtleistung, bei den züchterisch stark bearbeiteten europäischen Herkünften weitaus geringer ist als bei der Rasse Meishan. Die Befunde legen bereits nahe, daß zwischen Meishan und den europäischen Rassen Unterschiede in den Konzentrationen der Hormone der GH/IGF-I-Achse bestehen (Kap. 4.1 und Kap. 5.1).

Wie in der Mehrzahl der Studien war die Futteraufnahme nach GH-Applikation auch in der Studie mit Meishan- und Pietrain-Schweinen reduziert. So betrug die Futteraufnahme bei den Meishan-Schweinen ohne Behandlung 2,01 kg/Tag bzw. nach GH-Behandlung 1,73 kg/Tag, bei Pietrain entsprechend 2,17 kg/Tag und 1,96 kg/Tag. Trotz der verminderten Futteraufnahme war das Leergewicht des Dünndarmes bei beiden Rassen tendenziell erhöht (+36% bzw. +13%). Das Gewicht des Dickdarmes war durch die GH-Applikation unverändert. Hingegen war der Füllungsgrad des Dickdarmes (Gewicht des Darminhaltes) um 39% bzw. 19% erhöht (Bidanel et al., 1991). Ähnliche Befunde wurden auch bei Lämmern mit Langzeitbehandlung (12 Wochen, tägliche Dosis: 100 µg/kg KW) erzielt. Hier wurden ebenfalls signifikant höhere Gewichte für Herz, Leber und Darm ermittelt (Pell et al., 1990). Diese Befunde deuten an, daß durch GH/IGF-I auch das Wachstum des Dünndarmes sowie Passage und Resorption im Dickdarm beeinflusst werden, wie es sich auch bei anderen Species andeutet (Steeb et al., 1994). Solche Mechanismen werden aktuell im Zusammenhang mit der Skatolbildung diskutiert (Claus et al., 1994). In der französischen Studie wurden zudem detaillierte Befunde zur Knochenbeschaffenheit

bei beiden Rassen nach GH-Behandlung erhoben (Bidanel et al., 1991). Diese Daten sind von erheblicher Bedeutung, da aus anderen Arbeiten Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten des Beinschwächesyndroms nach GH-Behandlung vorliegen (Evok, et al., 1988; Bryan et al., 1989). In der Meishan/Pietrain-Studie zeigte sich weniger ein Effekt der GH-Behandlung auf das Knochengewicht als auf die Knochenzusammensetzung. Der Wassergehalt des Knochens war bei den Tieren der Rasse Meishan um 26% erhöht, während bei den Pietrain dieser Effekt nicht nachweisbar war. Sie wiesen jedoch in der Kontrollgruppe bereits einen um 11% höheren Wassergehalt des Knochens auf als die Meishan-Gruppe. Der relative Aschegehalt (g/cm^3 Knochen) war signifikant reduziert, und die physikalische Stabilität des Knochens war bei beiden Rassen vermindert (Bidanel et al., 1991).

Im Gegensatz dazu war in einer anderen Studie mit GH-Applikation von 30-200 $\mu\text{g/kg*Tag}$ die Einlagerung von Calcium und Phosphor dosisabhängig gesteigert (Boyd & Bauman, 1989). Auch in aktuellen Arbeiten mit wachsenden Ebern konnte ein klar positiver Effekt der GH-Behandlung auf das Knochenwachstum nachgewiesen werden. Exogene Verabreichung von GH bei Ebern führt zu einem beschleunigten Knochenwachstum mit höheren Knochengewichten, die sowohl auf einen Zuwachs an Länge als auch an Dicke zurückzuführen sind. Dabei war auch die Mineralisierung entsprechend gefördert, so daß keine Hinweise auf eine GH bedingte Entkopplung von Mineralisation und Aufbau von organischer Matrix beim Schwein vorliegen (Denis et al., 1994). Durch GH waren in dieser Untersuchung sowohl das Volumen der trabekulären Knochenstrukturen als auch die von Osteoblasten besiedelte Oberfläche und die Mineralisationsrate vergrößert. Die Osteoklastendichte und Lacunentiefe waren nicht beeinflusst. Durch die GH-Behandlung wurden die PTH Konzentrationen nicht verändert, während die Calcitriol Konzentrationen gesteigert waren (Denis et al., 1994).

Beim Menschen wird bei Akromegalie ein verstärktes Skelettwachstum mit entsprechender Mineralisierung beobachtet, während mit hypophysärem GH Mangel vermindertes Längenwachstum und verminderte Knochenmineralisierung einhergehen (Rosen et al., 1994).

Experimentell konnte dabei schon früh eine Zunahme der Calciumabsorption unter GH-Einfluß bei der Ratte nachgewiesen werden (Mainoya, 1975). Die Applikationsstudien beim Menschen hingegen sind nicht so eindeutig. Eine Reaktion der Osteoblasten auf die erhöhten GH/IGF-I-Werte zeigt sich zwar eindeutig in steigenden Osteocalcinwerten. Der Zuwachs an Knochensubstanz hingegen ist nur bei langfristiger Applikation (> 12 Monate) nachweisbar und erwartungsgemäß gering, da es stets zur gleichzeitigen Stimulation der Osteoklasten kommt (Thoren et al., 1993; Holloway et al., 1994).

Die beim Schwein in den verschiedenen Studien divergierenden Befunde zur Wirkung von GH auf das Skelett sind z.T. auch auf Geschlechtsunterschiede im Knochenstoffwechsel rückführbar. So wurden bei Ebern durch die GH-Applikation die Mineralisierung und die Knochenstabilität positiv beeinflusst, während bei Kastraten nach GH-Behandlung diese Kriterien ungünstiger waren. Damit ist eine modulierende Wirkung der Gonadensteroiden anzunehmen (s. Kap. 3.2). Am Extremmodell der GH-transgenen Schweine zeigt sich, daß bei unkontrolliert hoher Expression von GH-Genen und damit erhöhten IGF-I-Konzentrationen auch Wachstumsimbilanzen einhergehen, die dann zu Lahmheit und Muskel-

schwäche führen (Pursel et al., 1989). Da bei diesem Extremmodell zudem die Pubertätsentwicklung beeinträchtigt ist, kann auch hier davon ausgegangen werden, daß die positive Wirkung der Gonadensteroiden auf die Mineralisierung vermindert ist.

3.1.2 Insulin

Insulin ist eines der wichtigsten Stoffwechselformone. Es wird in den B-Zellen der Langerhansschen Inseln im Pankreas gebildet und hat eine zentrale Bedeutung für die Regulation des Blutzuckers. Das klinische Bild der durch Insulinmangel bedingten Diabetes mellitus wurde jedoch bereits im ersten Jahrhundert von Aretaios von Kapadozien beschrieben (Übersicht bei Weeks, 1986; Fischer, 1994). In der Steuerung der Gewebeentwicklung ist Insulin das klassische fettanabole Hormon, es hat jedoch auch eindeutig proteinanabole Wirkung.

Seine Struktur ist bereits seit 1953 bekannt. Insulin ist ein Proteohormon aus 51 Aminosäuren und wird in den β -Zellen des Pankreas gebildet. Dabei wird zuerst das Prä-Proinsulin (109 AS) synthetisiert, aus dem durch Abspaltung eines Signalpeptides (25 AS) das Proinsulin wird. Proinsulin besitzt nur eine geringe biologische Wirkung (ca. 1/6 - 1/10 der Insulinwirkung) und ist im Blut nur in geringen Mengen (ca 10% der Insulinkonzentrationen) nachweisbar. Nach weiterer Abspaltung eines Verbindungspeptides (C-Peptid, 33 AS) entsteht Insulin, das aus einer kurzen (21 AS) A-Kette und einer längeren (30 AS) B-Kette besteht, die mit zwei Disulfidbrücken verbunden sind. Zur Speicherung liegt Insulin im Pankreas in Sekretgranula als hexamere Zinkkomplexe vor (Fischer, 1994).

Insulin weist in der Aminosäuresequenz z.T. erhebliche Speciesunterschiede auf. Betroffen sind dabei die Aminosäuren 8-10 und 18 der A-Kette sowie die Aminosäuren 1, 2, 26 und 30 der B-Kette. Dabei sind Insulin von Schwein und Mensch bis auf eine Aminosäure (B-Kette, AS 30) identisch. Die Sequenz von Insulin unterscheidet sich zwischen Säugetieren dabei überwiegend in den Positionen 8-10 der A-Kette sowie Position 30 der B-Kette, während das Insulin des Geflügels sich von dem der Säugetiere zusätzlich in den Aminosäuren 1, 2 und 26 der B-Kette unterscheidet.

Die Synthese und Freisetzung von Insulin wird durch die Konzentration von Nährstoffen im Blut, aber auch durch Hormone des Gastrointestinaltrakts reguliert. Dabei sind primär Monosaccharide als stimulierende Substanzen anzusprechen (Fischer, 1994). Neben den Zuckern lösen auch Aminosäuren eine jeweils unterschiedlich starke Insulinreaktion aus (Kuhara et al., 1991). Auch Fettsäuren und Ketonkörper (z.B. Propionat, Butyrat) besitzen eine stimulierende Wirkung auf die Insulinsekretion (Fischer, 1994).

Die Sekretion wird zusätzlich über β -adrenerge Substanzen gefördert und entsprechend durch β -Blocker und α -adrenerge Stoffe gehemmt (Fischer, 1994).

Die zentrale Aufgabe im Stoffwechsel ist die Homöostase der Blutglucose. Daher bewirkt Insulin die Steigerung der Glucoseverwertung (oxidativ und nichtoxidativ), während die Neubildung von Glucose (Gluconeogenese) gehemmt wird (Weeks, 1986). Lipolyse und

Ketogenese werden vermindert, während die Lipogenese und Ketonkörperverwertung ansteigt. Unter Insulineinfluß werden Aminosäuren sowie Glucose in die Zellen transportiert. Damit steigt die Proteinsynthese, während der Turnover von Proteinen gleichzeitig sinkt (Weeks, 1986; Reinauer, 1989).

Der Transport von Glucose in die Zellen erfolgt durch spezifische Glucosetransportproteine, die unter Insulineinfluß aus einem intrazellulären Pool in die Membran verlagert werden und den Glucosetransport in die Zelle beschleunigen (Etherton & Louveau, 1992; Joost et al., 1994). Von diesen Glucosetransportern existieren verschiedene Typen, die z.T. gewebespezifisch sind. Die Zahl der Transporter an der Zelloberfläche, die Glucose in Muskel- und Fettgewebe transportieren (GLUT4), ist stark insulinabhängig. Entsprechend ist nach GH-Behandlung die Bildung dieses Glucosetransporters um etwa 40% reduziert (Goldfine, 1987; Etherton & Louveau, 1992).

Insulin wirkt über einen spezifischen membranständigen Rezeptor auf Zellen des Muskel-, Knochen- und Fettgewebes (Goldfine, 1987; Saltiel, 1990). Die Mechanismen, die nach Bindung von Insulin an seinen Rezeptor ablaufen und letztendlich zur Aktivierung des Transportsystems führen, sind bei Goldfine (1987) und Saltiel (1990) zusammengefaßt. Insulin fördert im Muskel neben der Glycogensynthese auch die Proteinsynthese und hemmt zusätzlich den Abbau von Protein (Florini, 1985; Reinauer, 1989; Fischer, 1994). So ist seit langem bekannt, daß bei diabetischen Versuchstieren die Proteinsynthese im Muskel reduziert ist. Beim Schwein wurde zwar auch eine verminderte IGF-I-Bildung in Leber, Muskel und Herz bei Diabetes nachgewiesen (Leaman et al., 1990), so daß auch von einer reduzierten IGF-I-Sekretion bei Diabetes ausgegangen werden muß, jedoch zeigt eine Vielzahl von Arbeiten, daß der Insulineffekt auf die Proteinsynthese spezifisch ist.

Der direkte Effekt erklärt sich daraus, daß unter Insulineinfluß vermehrt Nährstoffe in die Zelle transportiert werden und nachfolgend sowohl die Synthese von Protein gefördert als auch der Abbau gehemmt wird (Reeds, 1989; Reinauer, 1989). Dabei reagieren die weißen Muskelfasern besonders sensibel auf die Insulinwirkung.

So steigt bei der Ratte unter Insulinmangel der Ausstrom von Methylhistidin, einem Abbaumarker, aus der Muskulatur an und wird durch Insulinapplikation reduziert (Reinauer, 1989). Als Mechanismen sind sowohl eine bei Insulinmangel steigende Aktivität der alkalischen Proteinasen und Aminopeptidasen als auch eine sinkende Aktivität der Proteinaseinhibitoren in der Muskulatur anzunehmen. Auch hier reagieren weiße Muskelfasern stärker auf die Insulinwirkung als rote Muskelfasern. (Reinauer, 1989).

In Zellkultur ist Insulin zudem auch ein potentes Mitogen, indem es als Progressionsfaktor in den Zellzyklus eingreift. Diese Wirkung tritt jedoch in vivo hinter der von IGF-I zurück, da die Konzentrationen an Insulin mit der vorrangigen Aufgabe der Regulation der Blutglucosekonzentration, nur kurzfristig erhöht sind.

Auf die Adipogenese und Lipogenese wirkt Insulin stark fördernd. Insulin ist in der Lage, die Proliferation von Präadipocyten zu steigern (Geloën et al., 1989). Sobald sich die Zellen differenziert haben, erfolgt der Aufbau von Fett (Lipogenese) vorwiegend unter der Kontrolle von Insulin. Neben dem Transport von Glucose in die Adipocyten kontrolliert Insulin wesentliche Schlüsselenzyme der Lipogenese (Etherton & Kensinger, 1984;

Reinauer, 1989; Etherton & Louveau, 1992).

Insulin hemmt zusätzlich die Lipolyse (Weeks, 1986). Ein Mechanismus dabei ist, daß durch Insulinwirkung die hormonsensitive Lipase inaktiviert wird (Wallis et al., 1985). Lipolytische Hormone antagonisieren z.T. die Insulinwirkung oder vermindern die Zahl und Affinität der Insulinrezeptoren an den Fettzellen, wie es für β -Agonisten beim Schwein nachgewiesen ist (Liu & Mills, 1990). Im Gegensatz dazu ist die reduzierte Ansprechbarkeit der Fettzellen nach GH-Applikation nicht auf eine verminderte Zahl an Insulinrezeptoren zurückzuführen, sondern auf eine Hemmung nachgelagerter Schritte in der Signaltransduktion (Etherton & Louveau, 1992). Dieses Phänomen der peripheren Insulinresistenz wird nach GH-Applikation beobachtet, aber auch bei Übergewicht oder mit zunehmendem Alter (Gumbiner et al., 1989; Lovejoy & DiGirolamo, 1992). Während die erste Form durch direkte GH-Wirkung hervorgerufen wird, sind für die beiden anderen Formen parakrine Mechanismen anzunehmen, die unabhängig von GH sind (Etherton & Louveau, 1992; Hotamisligil et al., 1993).

3.1.3 Glucocorticoide

Glucocorticoide sind Steroidhormone der Nebennierenrinde. Sie werden in Folge einer ACTH-Stimulation freigesetzt. Sie wirken über spezifische intrazelluläre Glucocorticoidrezeptoren, die sich u.a. in Leber, Darm, Fett-, Knochen- und Muskelgewebe, aber auch in verschiedenen Zellen des Immunsystems befinden (Thun & Schwartz-Porsche, 1994).

Obwohl Glucocorticoide schon lange für therapeutische Zwecke zur Verfügung stehen, ist ihre physiologische Bedeutung nur unzureichend verstanden. Im allgemeinen werden sie als katabole Stoffwechselformone angesehen, dies wird ihrer komplexen Funktion und Wirkungsweise jedoch nicht gerecht (Claus et al., 1994).

Zentrale Wirkungen im Stoffwechselgeschehen sind die Förderung der Glucosebereitstellung durch verstärkte Gluconeogenese und Verminderung der Glucoseaufnahme durch die peripheren Gewebe, indem sie u.a. die Konzentration der Insulinrezeptoren und die Zahl der Glucosetransporter senken und die Lipogenese hemmen. Glucocorticoide werden daher als insulinantagonistisch angesehen (Garvey et al., 1989; Sharpe et al., 1986; Mendes et al., 1985).

Ein wesentliches Substrat für die Gluconeogenese stellen dabei Aminosäuren dar, die aufgrund der proteinkatabolen Wirkung der Glucocorticoide auch vermehrt zur Verfügung stehen (Thun & Schwartz-Porsche, 1994). Diese katabolen Effekte der Glucocorticoide sind jedoch dosisabhängig und nur bei supraphysiologischen Dosierungen eindeutig. In physiologischen Dosierungen sind die Effekte weniger ausgeprägt. Unter Einfluß hoch dosierter Glucocorticoide wird die Inkorporation von Aminosäuren in die Zellen reduziert, die N-Ausscheidung ist als Folge erhöhten Proteinabbaus (durch erhöhte Proteasenaktivität) und der Gluconeogenese aus Aminosäuren gesteigert (Florini, 1985).

In niedriger, physiologischer Dosierung hemmen Glucocorticoide sogar leicht den Abbau von Muskelprotein (Reeds, 1989). Zudem variieren die katabolen Effekte in Abhängigkeit vom vorherrschenden Fasertyp, da auch hier weiße Muskelfasern weitaus stärker auf die Hormonwirkung reagieren als Muskeln mit überwiegend roten Fasern oder der Herzmuskel (Sharpe et al., 1986).

Auf Knochen wirken hochdosierte Glucocorticoidkonzentrationen katabol und lösen das klassische Bild der "Steroid-Osteoporose" aus, indem die Knochenbildung (Proliferation der Osteoblasten) reduziert und gleichzeitig die Knochenresorption gesteigert wird (Spencer, 1989). In vitro können jedoch vielfältige stimulierende Wirkungen von Glucocorticoiden in physiologischen Konzentrationen auf die Osteoblastenfunktion nachgewiesen werden. Die Entwicklung der Präosteoblasten zu murenen Osteoblasten wird gefördert (Raisz & Fall, 1990). Physiologische Konzentrationen an Cortisol potenzieren auch die IGF-I-Wirkung auf die Collagensynthese, die Osteocalcinsynthese und die Bildung von Procollagen mRNA, da vermehrt IGF Typ 1 Rezeptoren gebildet werden. Pharmakologische Dosierungen hingegen führen zu einer verminderten IGF-I und II Synthese (Pirkanen et al., 1993; Rosen et al., 1994). Zudem wird dosisabhängig (10^{-10} bis 10^{-6} M) die Bildung von IGF-BP 1, das die IGF-I-Wirkung lokal vermindert, und IGF-BP 6 gesteigert, während bei supraphysiologischen Dosierungen die Bildung von IGF-BP 3, 4 und 5 durch die Osteoblasten reduziert wird (Okazaki et al., 1994; Lee et al., 1993).

Darüber hinaus bestehen weiter enge Beziehungen zwischen Glucocorticoiden und der GH/IGF-I-Achse. So erhöhen Glucocorticoide die GH-Bildung durch eine differenzierungsfördernde Wirkung auf somatotrope Hypophysenzellen sowie durch eine gesteigerte GH-Genexpression. Gleichzeitig stimulieren sie die GH-Freisetzung, indem sie die Ansprechbarkeit der somatotropen Zellen für GH-RH steigern und für Somatostatin vermindern. Zudem ist die negative Feedback-wirkung von IGF-I auf die GH-Freisetzung reduziert (Thakore & Dinan, 1994). Abhängig von der Glucocorticoiddosierung war jedoch nach GH-RH-Stimulation eine verminderte GH-Freisetzung nachweisbar (Fine, 1993).

Auf das Fettgewebe entfalten Glucocorticoide unterschiedliche Wirkungen. So fördern sie den Aufbau von Fettdepots, indem sie die Differenzierung von Präadipocyten zu Adipocyten fördern (Hausman et al., 1989).

Andererseits reduzieren sie die Fettbildung durch ihre antagonistische Wirkung zu Insulin. Glucocorticoide weisen in ihrer Sekretion eine starke diurnale Freisetzung auf. Höchste Werte werden - belastungsarme Blutprobennahme vorausgesetzt - in den frühen Morgenstunden erreicht und sinken dann auf niedrigste Werte am Abend. Die ausgeprägte Rhythmik erklärt auch, warum bei akuter und chronischer Glucocorticoidapplikation unterschiedliche Reaktionen beobachtet werden (Garvey et al., 1989). Beispiele der Glucocorticoidsekretion bei Haus- und Wildschweinen im Tagesverlauf sind in Abb. 3-4 dargestellt.

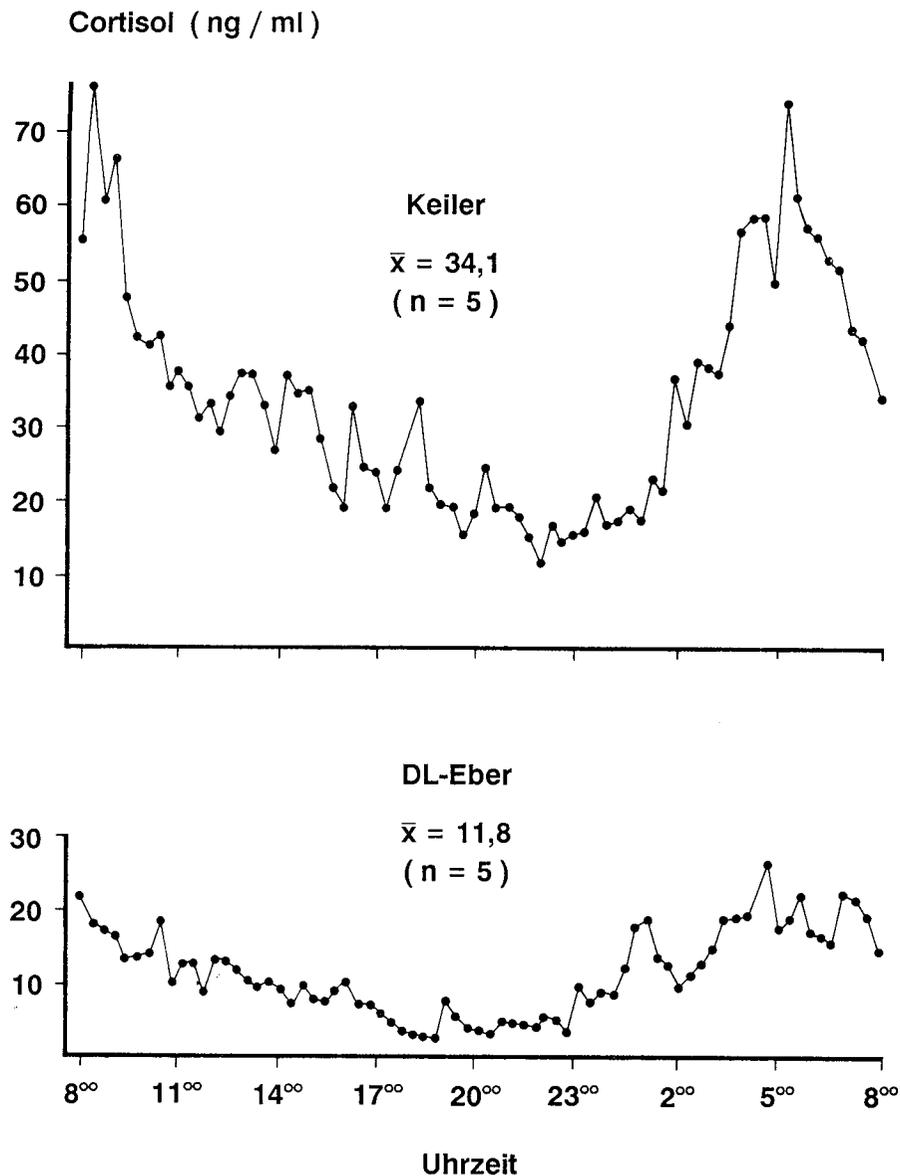


Abb. 3-4: Diurnale Cortisol-Freisetzung bei Haus- und Wildschweinen (nach Claus & Weiler, 1994a)

Neben der diurnalen Rhythmik ist deutlich der Einfluß der Züchtung zu erkennen. Da zu endogenen und exogenen Einflüssen auf die Cortisolsekretion beim Schwein nur wenige Informationen vorliegen (Janning, 1993), wurden auch Cortisolmessungen in einen Teil der experimentellen Arbeiten integriert, um bei bei chronisch kanulierten Tieren mit streßbarer Langzeitprobenahme Informationen zum Einfluß von Rasse, Alter und Geschlecht bei einer größeren Tierzahl zu erheben. Der diurnalen Rhythmik wurde dabei durch Standardisierung des Probenahmezeitpunkts Rechnung getragen.

Diese Befunde sind in Kap. 4 dargestellt. Unterschiede zwischen den Rassen und ihre

Konsequenzen für das rassenspezifische Wachstumsvermögen sind in Kapitel 5.1 besprochen.

3.1.4 Andere Stoffwechselhormone

An der Regulation der Stoffwechselfunktionen sind eine Vielzahl weiterer Hormone beteiligt. Für den Knochen sind dabei insbesondere die Hormone von Bedeutung, die an der Regulation der Calciumhomöostase beteiligt sind (insbesondere PTH und Calcitonin). Ihre Wirkung kann mit Wachstumsprozessen interferieren bzw. Ab- und Umbauprozesse induzieren (Übersicht: Auf'mkolk & Hesch, 1989).

Neben diesen eher gewebespezifisch wirkenden Hormonen sind insbesondere die Schilddrüsenhormone von Bedeutung. Schilddrüsenhormone regulieren den Grundumsatz - und damit auch die Wärmebildung - sowie das Ausmaß anaboler und kataboler Vorgänge in Knochen-, Muskel- und Fettgewebe. Ob dabei insgesamt eine anabole oder katabole Stoffwechsellage resultiert, ist vom Ausmaß der Abweichung vom Normbereich abhängig. Sowohl extremer Hyper- als auch Hypothyreoidismus führen zur Wachstumsretardierung. Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen hat beim Jungtier wesentlich dramatischere Konsequenzen (z.B. mangelhafte Skelettentwicklung, Muskelschwäche) als beim maturen Tier, bei dem es überwiegend nur zur Reduktion der Syntheseleistungen kommt. Hyperthyreose geht mit negativer Stickstoffbilanz und erhöhter Wärmebildung einher (Übersicht: Slebodziski, 1994; Karg, 1994). Eine echte Steigerung des Proteinansatzes ist jedoch bei normaler Schilddrüsenfunktion weder durch die Verwendung von Thyreostatika noch durch exogene Applikation von Schilddrüsenhormonen möglich. Die Gewichtszunahme nach Thyreostatika erklärt sich durch einen höheren Füllungsgrad des Verdauungstraktes (Karg, 1994).

Auch die in Folge von akutem Streß freigesetzten Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin beeinflussen als Notfallhormone den Stoffwechsel. Die Wirkungen sind dabei auf kurzfristige Energiebereitstellung und Schutz des Muskelproteins vor Abbau gerichtet. Zentrale Wirkungen sind dabei eine antikatabole Wirkung auf das Muskelprotein durch Verminderung proteolytischer Enzyme in der Muskulatur sowie die Förderung der Glycogenolyse in Muskel und Leber, die Herabsetzung der Glucoseverwertung durch die peripheren Gewebe sowie die Steigerung der Lipolyse im Fettgewebe (Karg, 1994). Die Wirkungen werden dabei über β -Rezeptoren vermittelt. Entsprechend kann durch Verabreichung von β -Agonisten der Proteinansatz um durchschnittlich 7-15% und damit die N-Retention gesteigert werden, der Fettansatz ist gleichzeitig um 10-14% vermindert (Etherton & Louveau, 1992).

Neben den endokrinen Faktoren, die z.B. die Stoffwechselaktivität im gesamten Organismus beeinflussen und auf aktuelle Erfordernisse abstimmen, sind parakrine Mechanismen wesentliche Steuerungsprinzipien, um die Anpassung an akute Belastungen zu leisten oder Regenerationsprozesse einzuleiten (Übersicht bei: Reeds & Palmer, 1986; Price & Russell, 1992; Watkins, 1992; Centrella et al., 1994; Rosen et al., 1994).

3.2 Schlüsselhormone der Wachstumsregulation: Geschlechtsabhängige Mechanismen

3.2.1 Androgene

Androgene sind männliche Sexualhormone und chemisch der Gruppe der Steroide zuzuordnen. Sie werden unter LH-Einfluß vermehrt ab der Pubertät in den Leydigzellen des Hodens gebildet. Beim Schwein sind Testosteron und 5 α -Dihydrotestosteron (5 α -DHT) die biologisch wirksamsten Androgene. Die Konzentrationen betragen bei maturen Ebern durchschnittlich 2,15 ng Testosteron/ml Blutplasma und 0,75 ng 5 α -DHT/ml, beide Androgene weisen jedoch erhebliche individuelle und umweltbedingte Konzentrationsschwankungen auf (Testosteron: Spanne 0,1 - 11,5 ng/ml; 5 α -DHT: Spanne 0,1 - 2,8 ng/ml; Claus et al., 1983). Dabei ist 5 α -DHT aufgrund seiner 7-8fach höheren Rezeptoraffinität das potentere Androgen (Toth & Zakar, 1986). Seine Konzentrationen korrelieren dabei hoch mit den Konzentrationen an Testosteron, sowie der freien und konjugierten Östrogene (Claus et al., 1983).

Bei den meisten landwirtschaftlichen Nutztieren sind ausschließlich die Androgene dafür verantwortlich, daß intakte männliche Tiere Kastraten und weiblichen Tieren im Wachstumsvermögen überlegen sind. Dabei steigern Androgene die Muskelbildung sowohl direkt, über spezifische Rezeptoren in der Skelettmuskulatur (Snochowski et al., 1981), als auch indirekt, indem sie die GH-Freisetzung beeinflussen (Ford & Klindt, 1989; s.Kap. 3.3.2.1). Durch die Androgene werden überwiegend die Muskelgruppen der Hals- und Schulterpartie gefördert (Sexualdimorphismus der Bemuskelung). Diese selektive Förderung erklärt sich durch höhere Androgenrezeptorkonzentrationen in der Schulterregion (Sauerwein & Mayer, 1989). Dabei bedingen Androgene sowohl eine Stimulation der Proteinsynthese in der Muskulatur, wie der Anstieg des RNA/DNA Verhältnisses andeutet (Toth & Zakar, 1986), als auch eine Hemmung des Proteinabbaus. Jedoch ist eine unterschiedliche Gewichtung beider Mechanismen für die verschiedenen Gewebe und Muskelgruppen denkbar (z.B. Muskeln mit starkem Sexualdimorphismus auch proteinanabol, Gesamtorganismus eher antikatabol). So wurde ein reduzierter Turnover der Proteinmatrix des Knochens unter Androgeneinfluß nachgewiesen (Finkelstein & Klibanski, 1990; Vanderschueren et al., 1994).

In anderen, stark androgenabhängigen Geweben verhindern Androgene das Absterben von Zellen, so daß nach der Beendigung der Paarungssaison, bei sinkenden Androgenwerten, sich z.B. die saisonale Rückbildung von Geweben durch vermehrten Zelltod und damit einen Anstieg der katabolen Prozesse erklärt (Thompson, 1994). Dabei wird ein Teil der antikatabolen Wirkung auch durch Wechselwirkungen mit dem Glucocorticoidrezeptor erklärt, da z.B. das synthetische Androgen Trenbolon auch eine stark antiglucocorticoid Wirkung aufweist (Mayer & Rosen, 1975; Karg, 1994).

Die biologische Bedeutung des Mechanismus, daß die gleichen Hormone sowohl die männ

lichen Fortpflanzungsfunktionen, das Sexual- und das Aggressionsverhalten steuern als auch den Proteinstoffwechsel beeinflussen, ist darin zu sehen, daß tierartspezifisch der Paarungszeit eine Sequenz von Verhaltensweisen vorausgeht, wie z.B. die Etablierung einer Rangordnung und die Sicherung eines Territoriums, für die eine ausgeprägte Bemuskelung durchaus vorteilhaft ist.

Zudem wird unter Androgeneinfluß bei verschiedenen Haus- und Wildtieren auch die Futteraufnahme so stark eingeschränkt, daß der Bedarf nicht mehr gedeckt wird (Claus & Weiler, 1987a; Hofäcker, 1992). Die antikatabole Wirkung der Androgene ist dann erforderlich um den exzessiven Verlust an Muskelmasse zu verhindern (Claus & Weiler, 1994b). Die unter Androgeneinfluß um ca. 10-20% verbesserte Futterverwertung, das höhere Muskelbildungsvermögen und die verminderte N-Ausscheidung sind für die Attraktivität der Bullenmast oder der Androgensubstitution in der Ochsen- und Färsenmast verantwortlich (Roche & Quirke, 1986; Karg, 1994). Zur anabolen oder antikatabolen Wirkung von Androgenen beim Schwein liegen nur wenige Untersuchungen vor. Der Vergleich von Ebern und Kastraten im Rahmen von Mastversuchen (Kap. 2.3.2) belegt zwar eindeutig die Überlegenheit der Eber, hier ist jedoch zu berücksichtigen, daß beim Eber neben Androgenen auch erhebliche Mengen an Östrogenen gebildet werden. Die Wirkungsmechanismen, über die Östrogene das Wachstumspotential steigern, unterscheiden sich jedoch von denen der Androgene.

3.2.2 Östrogene

Neben der klassischen Wirkung als weibliche Sexualhormone wirken Östrogene beim Schwein auch als anabole Stoffwechselhormone und bedingen das höhere anabole Potential weiblicher Mastschweine im Vergleich zu Kastraten. Die Bildung der Östrogene setzt bereits erheblich vor dem Pubertätseintritt ein und steht mit dem Auftreten präpuberaler wellenförmiger Follikelanbildung in Zusammenhang (follicular waves; Übersicht: Mezger, 1994).

Die Überlegenheit der weiblichen Tiere manifestiert sich gegenüber den Kastraten insbesondere in einer höheren Bemuskelung der Schlachtkörper und einer verbesserten Futterverwertung (Neupert et al., 1995; Claus & Weiler, 1987a).

Im Gegensatz zu männlichen Tieren anderer Species werden beim Eber mit Beginn der Pubertät in den Leydigzellen des Hodens zusätzlich zu den Androgenen auch große Mengen an Östrogenen gebildet. Während bei präpuberalen Jungsauen die Östradiolkonzentrationen maximal 20 pg/ml betragen, können die Konzentrationen der unkonjugierten Östrogene (Östradiol und Östron) beim maturen Eber 2000 pg/ml durchaus übersteigen. Die Bildung der Östrogene erfolgt dabei hochkorreliert zur Androgenbildung (Claus et al., 1983).

Durchschnittswerte für mature DL-Eber betragen etwa 240 pg unkonjugierte Östrogene pro ml Blutplasma.

Während die anabole Wirkung der Androgene mit einer entsprechenden Rezeptorausstattung der Muskulatur korrespondiert, kann aufgrund der Rezeptorausstattung lediglich das

Wachstum der klassischen Zielorgane (z.B. Uterus, Milchdrüse) durch eine direkte Östrogenwirkung erklärt werden (Meyer & Rapp, 1985; Sauerwein & Meyer, 1989).

Damit sind eher indirekte Mechanismen für die Stimulation des Muskelwachstums anzunehmen, wie z.B. Beeinflussung der GH und IGF-I-Sekretion. Diese Mechanismen sind in Kap. 3.3.2.2 zusammengefaßt. Gestagene wurden in Kombination mit Östrogenen zur Verbesserung der Mastleistung beim Rind eingesetzt, obwohl sie beim Rind nicht als anabole Hormone gelten (Roche & Quirke, 1986). Die Wirkung wird darin gesehen, daß durch die kombinierte Applikation unerwünschte Nebenwirkungen der Östrogene (z.B. reduzierte Futteraufnahme) abgeschwächt werden (Karg, 1994).

3.3 Feedback-Mechanismen und Wechselwirkungen

3.3.1. Feedback-Mechanismen

Die Sekretion von Wachstumshormon und IGF-I unterliegen einer wirksamen zentralen Kontrolle durch den Hypothalamus. Dabei erfolgt die prinzipielle Steuerung der GH-Sekretion durch die hypothalamischen Faktoren GH-RH und Somatostatin (3.3.1.1). Die IGF-I-Freisetzung wird zwar wesentlich durch GH gesteuert, sie wird durch die Nährstoffversorgung und Wechselwirkungen mit anderen Hormonen jedoch erheblich modifiziert (3.3.2 und 5.3). Zudem wirkt IGF-I auf die GH-Freisetzung zurück (negativer Feedback). Wesentliche Regulationsmechanismen sind nachfolgend zusammengefaßt.

3.3.1.1 Die Steuerung der GH-Sekretion

Die hypophysäre GH-Freisetzung wird durch den Hypothalamus kontrolliert. Dabei erfolgt die Steuerung der GH-Sekretion im Gegensatz zu allen anderen Hypophysenhormonen nicht nur durch die Freisetzung eines **Releasing-Hormons** (GH-RH) sondern auch eines **Inhibiting-Hormons**, das die GH-Sekretion hemmt.

GH-RH ist ein hypothalamisches Polypeptid aus 44 bzw. 40 Aminosäuren (Frohmann & Jansson, 1986), wobei die ersten 27 Aminosäuren die volle biologische Wirkung besitzen (Wehrenberg & Ling, 1983).

Das Inhibiting-Hormon, Somatostatin, ist ein zyklisches Peptid aus 14 Aminosäuren. Neben der Somatostatin-14-Variante des Hypothalamus wird im Verdauungstrakt noch eine Variante aus 28 Aminosäuren gebildet (Millard, 1989; Thorner & Holl, 1989).

Die Freisetzung von beiden Peptiden, GH-RH und Somatostatin, steuert letztendlich die hypophysäre Sekretion von GH, wobei Somatostatin für das Basalniveau der Sekretion und das zeitliche Auftreten der Pulse verantwortlich ist, während GH-RH die Höhe der Amplitude bestimmt. Die Freisetzung der beiden Faktoren erfolgt in gegenseitiger Abstimmung über **Ultra-short-loop Feedback-Mechanismen**, indem die Freisetzung eines Peptides die Sekretion des jeweils anderen stimuliert und die eigene hemmt (Millard, 1989; Rawlings &

Mason, 1989).

GH übt eine negative Feedback-Wirkung auf die eigene Sekretion aus (**Short-loop Feedback**). Wesentlicher Wirkungsmechanismus ist dabei der Anstieg der Somatostatinbildung und - freisetzung bei gleichzeitiger Reduzierung der GH-RH-Bildung. IGF-I moduliert über Rückkopplungsmechanismen die GH-Sekretion. So führt die negative Feedback-wirkung von hohen IGF-I-Werten auf hypothalamischer Ebene (**Long-loop Feedback**) zur verstärkten Somatostatinbildung und gleichzeitig zu einer verminderten Ansprechbarkeit der Hypophyse für GH-RH.

Damit ist ein funktionsfähiger somatotroper Regelkreis gegeben, in den endogene und exogene Faktoren modulierend eingreifen können. Ein wesentlicher Ansatzpunkt sind dabei auf Ebene des Hypothalamus die Neurotransmitter. Diese Zusammenhänge sind in Abb. 3-5 schematisch dargestellt.

Wie in Abb. 3-5 durch die Pfeile im Hypothalamus angedeutet, nehmen auf die Sekretion von GH-RH und Somatostatin verschiedene übergeordnete Signale Einfluß. Über diese Signale können auch exogene Faktoren, wie z.B. körperliche Belastung und Ernährung, die GH-Sekretion prinzipiell beeinflussen (Übersichten bei: de Gennaro Collona et al., 1989; Page et al., 1989; Rawlings & Mason, 1989; Thakore & Dinan, 1994).

Über **endogene Opiate**, die an μ und delta Rezeptoren binden, wird die GH-RH-Sekretion gesteigert (Rawlings & Mason, 1989).

GABA (Gamma-Aminobuttersäure) hemmt sowohl die GH-RH als auch die Somatostatin-freisetzung. Da die Hemmwirkung auf Somatostatin stärker ist als auf GH-RH, steigt die GH-Sekretion unter GABA-Einfluß. Dieser Effekt kann durch parallele Applikation von GH-RH-Antikörpern unterdrückt werden. IGF-I wirkt auf die GH-Sekretion z. T. dadurch hemmend, daß es die GABA-Freisetzung reduziert (Thakore & Dinan, 1994).

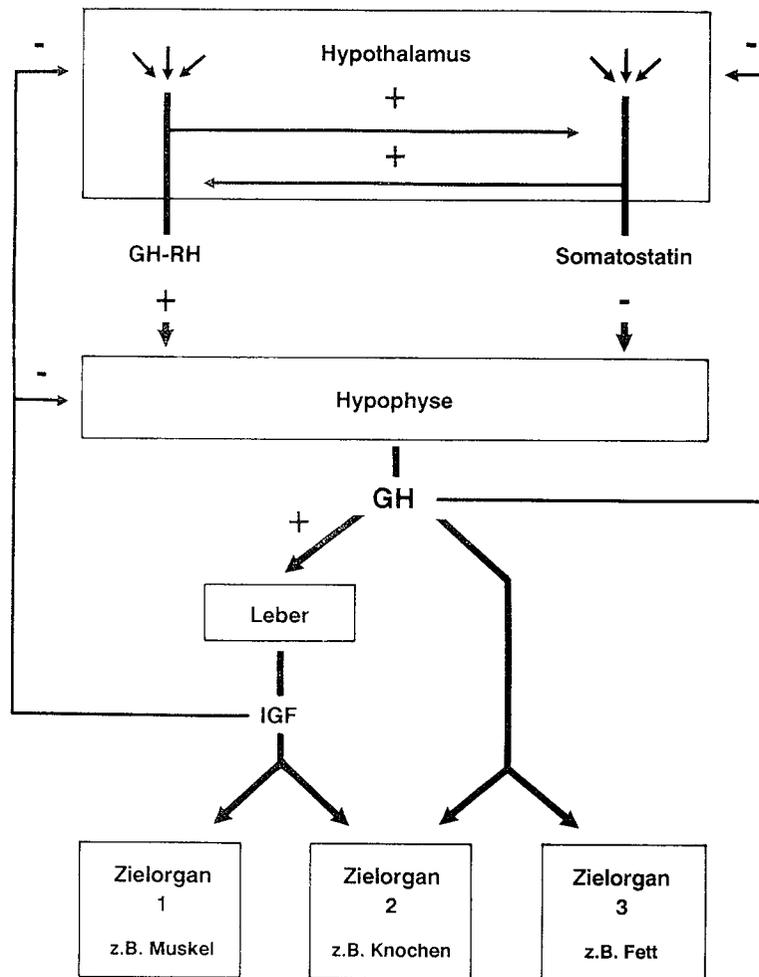


Abb. 3-5: Regulation der GH/IGF-I-Sekretion. Dicke Pfeile kennzeichnen die Kaskade der Signalübertragung zu den Zielorganen, die dünnen Pfeile zeigen Rückkopplungsmechanismen auf.

Serotonin fördert bei verschiedenen Species die GH-Sekretion, indem die Somatostatinfreisetzung vermindert wird. Jedoch bestehen auch Hinweise darauf, daß Serotonin die GH-RH-Sekretion stimuliert (Millard, 1989).

Eine vermehrte **Dopamin**freisetzung fördert die GH-Sekretion durch eine stimulierende Wirkung auf die GH-RH-Freisetzung (Thakore & Dinan, 1994).

Über das **cholinerge System** hingegen wird die GH-Sekretion durch Hemmung der Somatostatinfreisetzung stimuliert. Über diesen Weg wird auch die GH-Sekretion nach körperlicher Anstrengung oder Arginin-Gabe erhöht (Thakore & Dinan, 1994; Page et al., 1989).

Während durch Stimulation **α_2 -adrenerger Rezeptoren** die GH-Sekretion eindeutig erhöht wird, sind die Befunde zu den zugrundeliegenden Mechanismen weniger eindeutig. Sowohl eine verminderte Somatostatinfreisetzung als auch eine erhöhte GH-RH-Sekretion werden als Ursache diskutiert (Thakore & Dinan, 1994). Die Verabreichung von **α_1 - und β_2 -Agonisten** führt in einigen Untersuchungen zu sinkenden GH-Werten, indem die Somatostatinfreisetzung erhöht wird (Rawlings & Mason, 1989; de Gennaro Colonna et al., 1989), während in anderen Arbeiten nach Salbutamol (β_2 -Agonist) eine erhöhte GH-Freisetzung beschrieben wurde (Übersicht bei Thakore & Dinan, 1994).

In die Steuerung der GH-Sekretion greifen darüber hinaus eine Vielzahl exogener Faktoren wie z.B. die Nährstoffversorgung ein, die dann die GH-Sekretion auf die aktuellen Bedürfnisse des Organismus einstellen (Thakore & Dinan, 1994). Auch wenn diese Mechanismen anhand experimenteller Arbeiten in Kap. 5-4 weiter besprochen sind, sollen beispielhaft die Auswirkungen von zwei Nahrungsinhaltsstoffen dargestellt werden.

So wird die Freisetzung von Somatostatin und GH-RH durch Nährstoffe wie Glucose und Aminosäuren beeinflusst. **Arginin** führt bei verschiedenen Species zur verstärkten GH-Freisetzung, wobei sich Arginingaben additiv zu GH-RH-Gaben auswirken. Damit deutet sich an, daß der Wirkungsmechanismus von Arginin in einer Hemmung der Somatostatinfreisetzung besteht (Thakore & Dinan, 1994).

Im Gegensatz dazu führt **Glucose** zu einer verstärkten Somatostatinfreisetzung, während Hypoglycämie die Somatostatinsekretion vermindert, so daß beim Schwein nach experimentell induzierter Hypoglycämie (durch Insulinapplikation) zur verstärkten Freisetzung von GH kommt (Bonneau, 1993). Eigene Befunde zu diesem Mechanismus sind in Kapitel 5.3 besprochen.

Die Steuerung der GH-Freisetzung durch GH-RH und Somatostatin kann experimentell beim Schwein gut demonstriert werden. In Arbeiten mit aktiver Immunisierung gegen GH-RH konnte beim Schwein die pulsatile Sekretion von GH völlig aufgehoben werden, während die Immunisierung gegen Somatostatin zu einer Erhöhung des Basalniveaus führte (Dubreuil et al., 1989; Armstrong et al., 1990).

Aber auch durch Applikation von GH-RH lassen sich Wechselwirkungen nachweisen. So führt die **pulsatile Verabreichung von GH-RH** ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht i.v.) im Abstand von 4 Stunden an Kastraten zu einem klar pulsatilen GH-Muster, auch wenn am ersten Tag der einwöchigen GH-RH-Behandlung die Pulsatilität noch schwächer ausgeprägt ist als gegen Ende der Behandlung. Ursache hierfür war, daß am ersten Behandlungstag lediglich ein Tier von fünf behandelten Tieren auf die drei GH-RH-Gaben im 12stündigen Untersuchungsabschnitt auch jeweils mit einem Puls reagierte. Bei den übrigen Tieren waren entweder nur ein oder zwei Pulse nach GH-RH-Stimulation ausgeprägt (s. auch Köck, 1992).

Der GH-Verlauf im Kontrollzeitraum, sowie am ersten und fünften Tag der GH-RH-Appli-

kation sind in Abb. 3-6 dargestellt. Am fünften Tag der Behandlung ist bei allen Tieren jeder Puls stark ausgeprägt und von gleicher Amplitude. Dieser Verlauf deutet an, daß zuerst eine synchronisierende Behandlung erforderlich ist, bis jeder GH-RH-Stimulus auch aufgrund parallel erniedrigter Somatostatinwerte zu einem GH-Puls führt. Ähnlich wurden auch von einer anderen Arbeitsgruppe nur bei einem Teil der Tiere Reaktionen nach GH-RH-Applikation in der GH-Freisetzung beschrieben (Dubreuil et al., 1987b). Ein ultrashort-loop Feedback zwischen GH-RH und Somatostatin auf hypothalamischer Ebene wurde nachgewiesen (Millard, 1989).

Nach Beendigung der GH-RH-Applikation kam es in unserer Studie zur kontinuierlichen Reduktion der IGF-I-Werte (s. Abb. 3-3), bis IGF-I-Werte erreicht wurden, die dem Ausgangsniveau entsprachen. In dieser Zeit war die GH-Sekretion bei den 5 untersuchten Kastraten um durchschnittlich 20% reduziert. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit der negativen Feedback-wirkung von IGF-I auf die GH-Freisetzung, da nach Beendigung der GH-RH-Applikation die körpereigenen Balancemechanismen den physiologischen "Sollwert" erneut einstellen. Entsprechend ist die GH-Sekretion so lange vermindert, bis erneut die Ausgangskonzentration an IGF-I erreicht ist. Die Werte der Einzeltiere relativ zu den Werten der Kontrollwoche sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: GH-Mittelwerte der untersuchten Kastraten in der Kontrollwoche (Basis: 12 h-Window, 73 Proben/Tier) sowie relative Veränderung der GH-Sekretion am 1. und 5. Tag der GH-RH-Behandlung und 5 Tage nach Beendigung der GH-RH-Applikation (Kontrolle 2). Bezugsbasis ist jeweils der GH-Mittelwert im Kontroll-Window 2.

Tier	GH (ng/ml) Kontrolle I	% Veränderung (Kontrolle I=100%)		
		Tag 1	Tag 5	Kontrolle II
Theo	5,00	+25,0	+23,6	-33,4
Tom	4,55	+38,0	+17,4	-34,3
Tong	2,84	+59,9	+56,7	-8,1
Urmel	2,87	+51,9	+35,5	-20,9
Urs	3,56	+27,5	+41,9	-0,9
Gesamt	3,76	+40,5	+35,0	-19,5

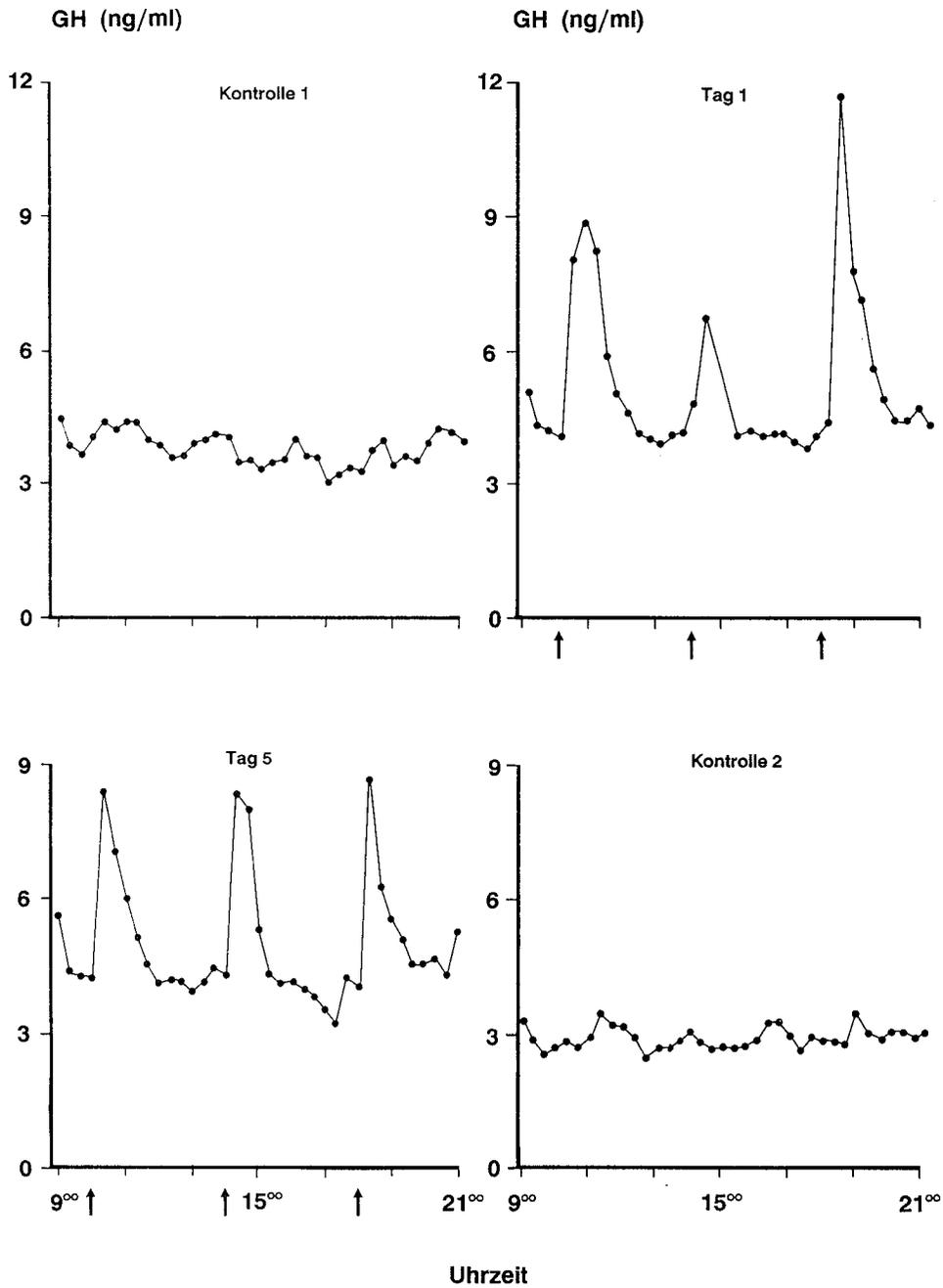


Abb. 3-6: Einfluß wiederholter GH-RH-Verabreichung ($1 \mu\text{g hGH-RH}_{1-29}$ pro kg KW) im Abstand von 4 Stunden auf die GH-Sekretion bei Kastraten ($n=5$); Spontane GH-Sekretion: Kontrolle 1 und Kontrolle 2; GH-RH-Applikation für 7 Tage; Beginn der Behandlung: Tag 1, 10.00 Uhr; die Pfeile bezeichnen jeweils den Zeitpunkt einer GH-RH-Applikation (s. auch Köck, 1992)

In einer Folgestudie konnten wir die permissive Wirkung von Somatostatin für die GH-Sekretion indirekt dadurch demonstrieren, daß wir nach **konstanter Infusion von GH-RH** ($3 \mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{kg}$) an Kastraten eine um durchschnittlich 75 % erhöhte, eindeutig pulsatile Freisetzung beobachten konnten (Claus & Weiler, 1994b). Dabei waren zwei Pulse innerhalb von sechs Stunden nachweisbar. Diese Pulsatilität blieb auch nach einer Infusionsdauer von 3 Tagen erhalten. Ein Beispiel ist in Abb. 3-7 dargestellt, die Werte sind in Tabelle 3-7 zusammengefaßt.

Somatostatin, verabreicht als einmalige Bolusapplikation ($500 \mu\text{g}$) mit nachfolgender Infusion von ($1 \mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{kg}$), zeigte sich hingegen weitaus weniger effektiv in der Beeinflussung der GH-Sekretion, da lediglich eine Verminderung um 17 % ($p < 0,05$) erreicht werden konnte. Dabei wurde diese Dosierung lediglich über einen sechsstündigen Infusionszeitraum untersucht.

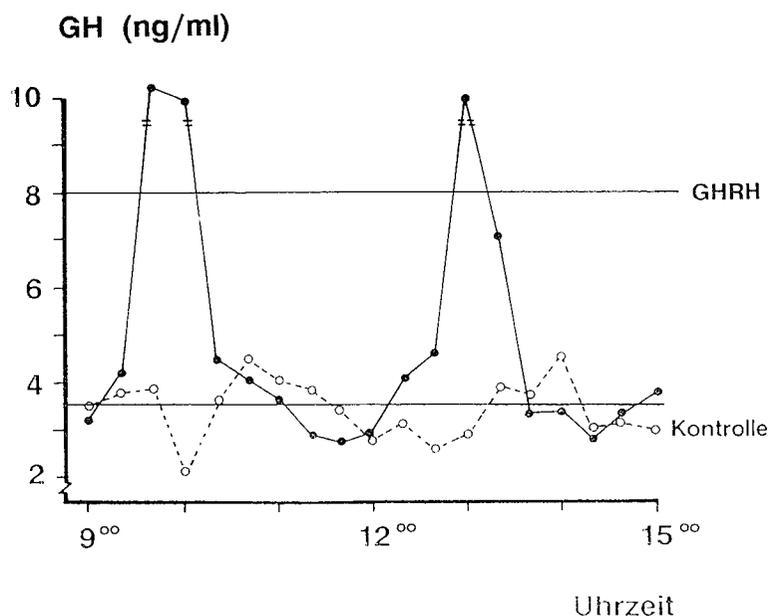


Abb. 3-7: GH-Sekretion am Kontrolltag und Auswirkungen einer kontinuierlichen GH-RH-Infusion auf die GH-Freisetzung. Waagerechte Linien zeigen die jeweiligen Mittelwerte (Claus & Weiler, 1994b)

3.3.1.2 Wechselwirkungen auf Ebene der Hypophyse: Einfluß von Gn-RH auf die GH-Sekretion sowie Einfluß von GH-RH auf die LH-Sekretion

Im gleichen Versuchsansatz wurden Interaktionen zwischen anderen hypothalamischen Releasing-Faktoren und der GH-Sekretion untersucht. So wurden die Konsequenzen einer konstanten Gn-RH-Infusion (einmalig 250 µg/Tier, dann 130 µg/h) auf die LH und GH-Freisetzung erfaßt sowie TRH konstant infundiert (einmalig 1500 µg/Tier, dann 750 µg/h). Die Bolusinjektionen sollten als massiver Stimulus zum Beginn der Behandlung das rasche Anfluten der Konzentrationen sicherstellen, während über die konstante Infusion dann eine anhaltende Wirkung erzielt werden sollte. Dabei war - entgegen den Befunden bei anderen Species - kein Effekt der TRH-Infusion auf die GH-Freisetzung nachweisbar (Claus & Weiler, 1994b).

Andererseits führte die Gn-RH-Infusion unmittelbar zu einer uniformen Reduktion der GH-Freisetzung bei allen Tieren ($p < 0,001$), während gleichzeitig die LH Konzentrationen in den ersten sechs Stunden des dreitägigen Infusionszeitraums um 86,6% gesteigert waren ($p < 0,01$). Die Durchschnittswerte sind in Tabelle 3-6 zusammengefaßt, ein Beispiel für die resultierende Verlaufskurve ist in Abb. 3-8 dargestellt.

Die Gn-RH-Infusion wurde über einen Zeitraum von drei Tagen verabreicht. Die LH-Reaktionen waren am ersten Tag am stärksten ausgeprägt und waren dann aufgrund der abnehmenden Gn-RH-Rezeptordichte an den Tagen 2 und 3 schwächer als am ersten Tag der Behandlung (Brabant & Ranft, 1989). Entsprechend der reduzierten GH-Freisetzung kam es während der Gn-RH-Infusion auch zu sinkenden IGF-I-Werten (24 h nach Infusionsbeginn: -20,1%, 48 h: -30,5%, 72 h: -19,2%; Kontrolltag=100%, Statistische Absicherung der Unterschiede Kontrolltag zu 24 h: $p < 0,001$, Kontrolltag zu 48 h und 72 h: $p < 0,01$; jeweils $n=5$). Auch in diesem Kriterium war die Reaktion am stärksten zu Beginn der Gn-RH-Infusion ausgeprägt.

Tabelle 3-6: GH- und LH-Mittelwerte der Einzeltiere (Basis: 6 h-Windows) am Kontrolltag sowie am Tag 1 der konstanten Gn-RH-Infusion

Tier	LH (ng/ml)			GH (ng/ml)		
	Kontrolle	Tag 1	% Änderung	Kontrolle	Tag 1	% Änderung
Ultimo	1,65	3,44	+108	4,05	3,65	-10
Uhu	1,23	2,15	+75	2,66	2,07	-22
Ups	2,76	3,04	+10	2,00	1,44	-28
Urga	1,61	3,66	+127	1,93	1,64	-15
Uso	1,16	2,47	+113	3,29	2,72	-17
Gesamt	1,68	2,95	+86,6	2,79	2,30	-18,4

(Kontrolle vs Tag 1: GH: $p < 0,001$; LH: $p < 0,01$)

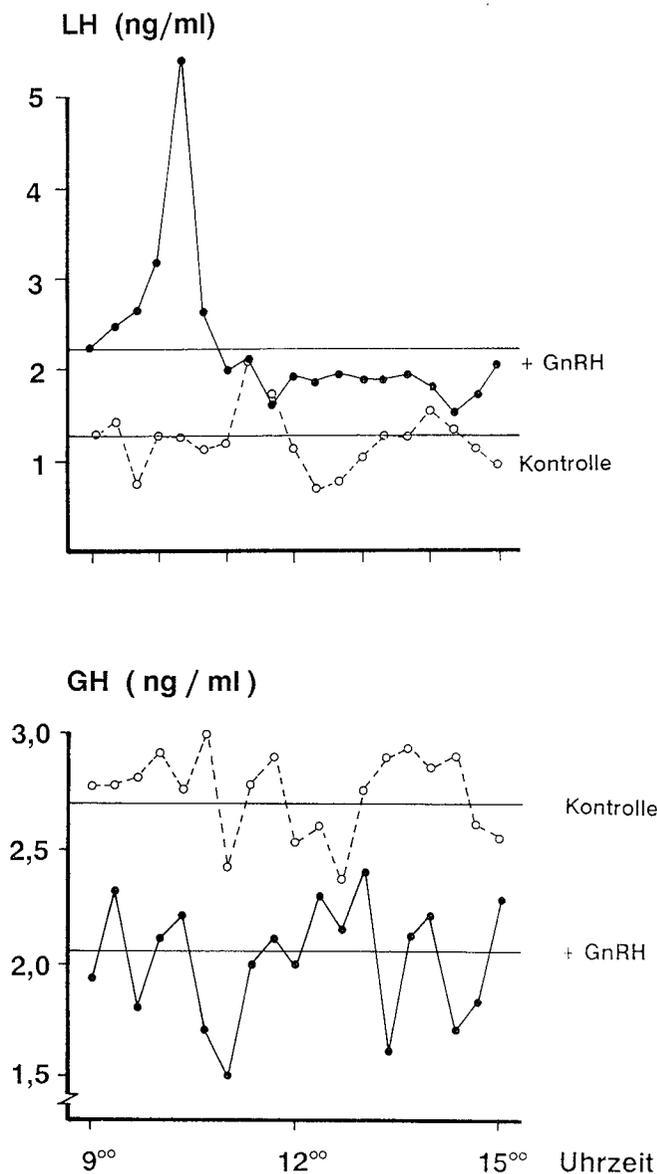


Abb. 3-8: Auswirkung einer konstanten Gn-RH-Infusion auf die GH- und LH-Freisetzung beim Kastraten Uhu. Linien kennzeichnen den jeweiligen Mittelwert (s. auch Tabelle 3-6)

Da Gn-RH nicht am GH-RH-Rezeptor bindet und damit eine direkte Wirkung von Gn-RH auf die GH-Freisetzung nicht anzunehmen ist (Bercu et al., 1992), legen diese überraschenden Befunde nahe, daß auf Ebene der Hypophyse Interaktionen zwischen somatotroper und gonadotroper Achse bestehen, die dazu führen, daß nur eine Leistung im Organismus dominiert. Dabei steht GH-RH stellvertretend für Stoffwechselprozesse, die durch Wachstumshormon stimuliert werden (Lipolyse, Wachstum, Laktation), während Gn-RH das Schlüsselhormon der Reproduktion darstellt. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde bei den Tieren, die nach GH-RH-Applikation eine verstärkte GH-Sekretion aufwiesen, auch die Konsequenzen für die LH-Sekretion untersucht.

Dabei zeigten parallele Messungen, daß bei Tieren mit erhöhter GH-Sekretion die LH-Freisetzung vermindert ist. Ein Beispiel ist in Abb. 3-9 dargestellt. Die Durchschnittswerte der Einzeltiere sind in Tab. 3-7 zusammengefaßt.

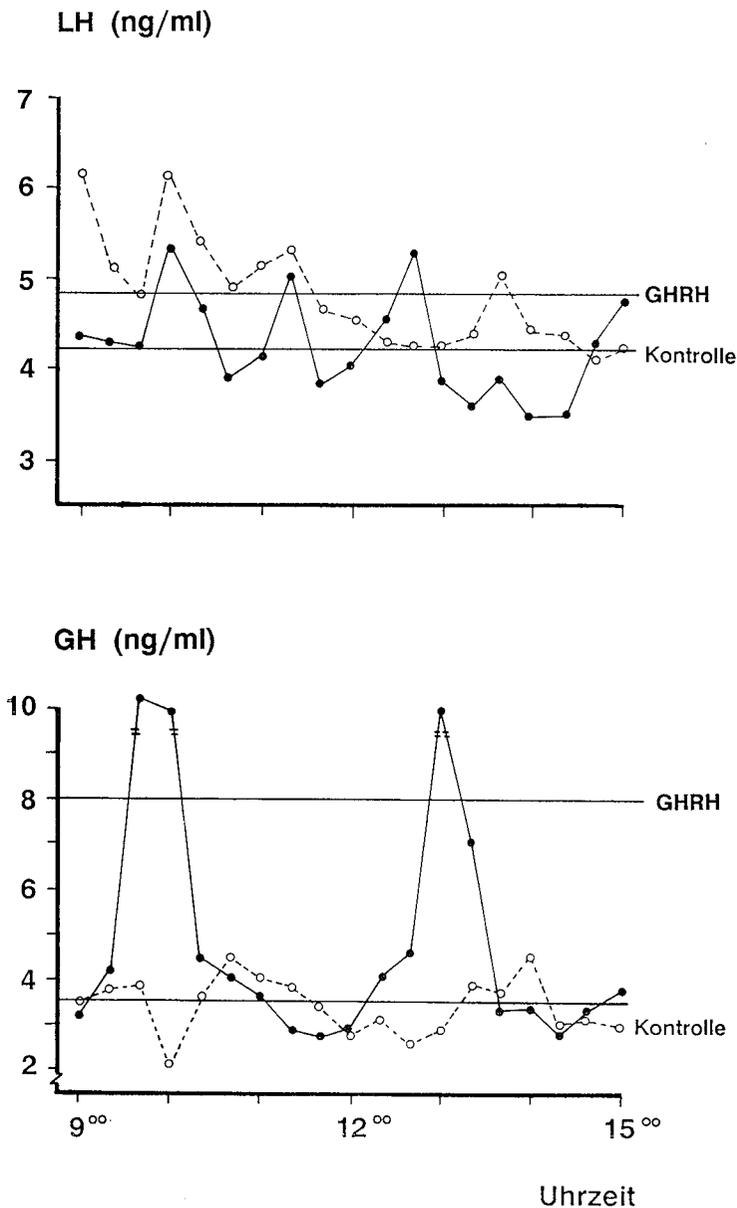


Abb. 3-9: Auswirkung einer konstanten GH-RH-Infusion auf die GH- und LH-Sekretion beim Kastraten Uso. Linien bezeichnen den jeweiligen Mittelwert. (s. auch Tabelle 3-7)

Die Reduktion der LH-Sekretion war ebenso wie der Anstieg der GH-Sekretion trotz der geringen Tierzahl signifikant ($p < 0,05$). Gleichzeitig kam es im Vergleich zu den IGF-I-Werten am Kontrolltag (100%) zu einem kontinuierlichen Anstieg der IGF-I-Sekretion (nach einem Tag: +85%, nach zwei Tagen: +146%, nach drei Tagen: +147%).

Die IGF-I-Konzentrationen waren bereits 24 h nach Beginn der GH-RH-Infusion signifikant ($p < 0,001$) höher als vor der GH-RH-Applikation.

Tabelle 3-7: GH- und LH-Mittelwerte der Einzeltiere (Basis: 6h-Windows) am Kontrolltag sowie am Tag 1 der konstanten GH-RH-Infusion

Tier	LH (ng/ml)			GH (ng/ml)		
	Kontrolle	Tag 1	% Änderung	Kontrolle	Tag 1	% Änderung
Ultimo	1,37	1,26	-8	4,40	6,68	+52
Uhu	1,35	0,94	-30	2,38	4,21	+77
Ups	1,41	1,20	-15	4,05	6,18	+53
Uso	4,78	4,28	-10	3,45	7,96	+131
Gesamt	2,23	1,92	-15,75	3,57	6,26	+78,25

(Kontrolle vs Tag 1: GH und LH jeweils $p < 0,05$)

Diese Befunde deuten an, daß beim Schwein eine erhöhte GH-Sekretion mit verminderter LH-Freisetzung einhergeht und andererseits eine hohe LH-Freisetzung mit reduzierten GH-Werten korrespondiert. Für diese Hypothese sprechen die Verlaufskurven beider Hormone in verschiedenen physiologischen Situationen. So wird unter Nahrungsentzug bei verschiedenen Species eine verminderte LH Freisetzung beobachtet (Booth, 1990; Foster et al., 1989), während eine verstärkte GH-Sekretion aufgrund der lipolytischen Wirkung die Energiebereitstellung übernimmt (s. Kap. 5.3).

Ähnlich stellt sich die Situation beim Vergleich von Ebern und Kastraten dar, auch wenn hier sicherlich zusätzlich Gonadensteroiden an der Regulation beteiligt sind. Bei Kastraten ist die LH-Sekretion aufgrund der fehlenden Rückkopplung der Gonadensteroiden höher als bei Ebern, die GH-Werte sind hingegen niedriger. Zum Teil sind diese Unterschiede auf die direkte Wirkung der Gonadensteroiden rückführbar, die dann in dieses System eingreifen (s. Kap. 3.3.2).

Nicht zuletzt zeigt sich in ergänzenden Testosteron-Messungen zu unseren Studien zur diurnalen Rhythmik der GH-Sekretion (Claus et al., 1990), daß bei den untersuchten Hauschweinebern eine eindeutig negative Korrelation zwischen den Testosteronwerten (alle Tiere: stündliche Messungen, Ausnahme: zwei Windows mit 20-Minuten Meßfrequenz) und den korrespondierenden GH-Werten besteht, wenn bei der Berechnung die Effekte des individuellen Niveaus bereinigt werden (Basis: Residualwerte; $r = -0,14$, $n = 396$, $p < 0,01$). Ein Beispiel für die gegenläufige Sekretion beider Hormone im Tagesverlauf ist in Abb. 3-10 dargestellt (s. auch Bingel, 1989). Dabei wurde auf Verlaufskurven mit 20-Minuten Meßfrequenz zurückgegriffen.

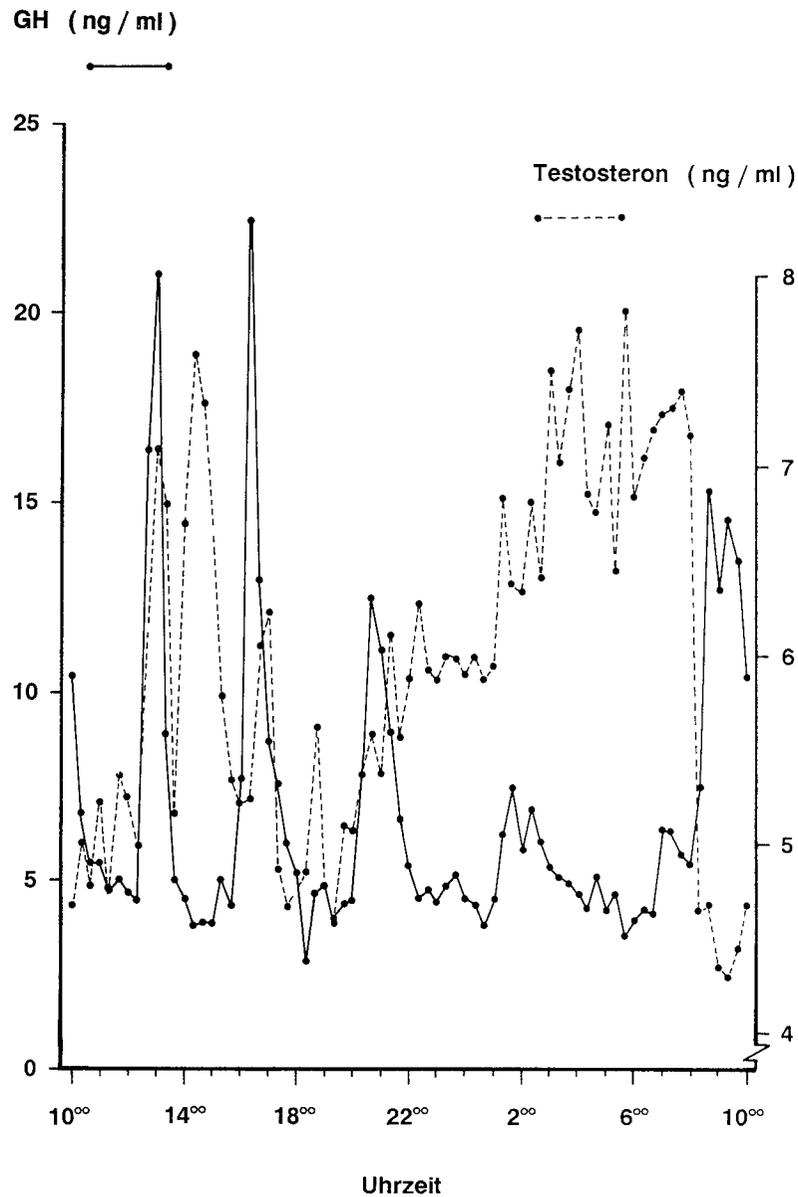


Abb. 3-10: Diurnaler Verlauf von Testosteron und GH bei einem Hausschweineber (s. auch Bingel, 1989)

Die Korrelation zwischen den in der Abbildung dargestellten Hormonen ist auch hier signifikant negativ ($r=-0,34$, $p<0,01$, $n=73$). Die GH-Pulse liegen genau zwischen den temporär erhöhten Testosteronwerten. Die pulsatile Testosteronfreisetzung erklärt sich durch die kurzfristige Reaktion der Leydigzellen auf einen pulsatilen LH-Stimulus (Claus, 1979). Das offensichtliche Alternieren der Pulse stützt die Hypothese, daß auch auf Ebene der Hypophyse sichergestellt wird, daß nur eine Leistung dominiert.

Im Niveau der GH- und Testosteronsekretion besteht im Gegensatz dazu sogar ein tendenziell positiver Zusammenhang (Berechnungsbasis: Mittelwert/Window, $r=0,46$, $n=12$, $p=0,1$).

Damit deutet sich neben dieser antagonistischen Beziehung auch eine stimulierende Wirkung der Gonadensteroiden auf die somatotrope Achse an. Da beim Schwein zu diesem Themenbereich nahezu keine experimentellen Arbeiten vorlagen, wurden hierzu von unserer Arbeitsgruppe mehrere Studien durchgeführt.

3.3.2 Wirkung der Gonadenhormone auf die Sekretion von GH und IGF-I

3.3.2.1 Wirkung der Androgene auf die Sekretion von GH und IGF-I

Bei verschiedenen Species konnte eine stimulierende Wirkung der Androgene auf die GH- und IGF-I-Sekretion eindeutig nachgewiesen werden. Diese stimulierende Wirkung kann über verschiedene Mechanismen realisiert werden. So kann durch Androgene eine Prägung des GH-Sekretionsmusters erfolgen. Dabei ist für eine anhaltende Prägung des Musters nur ein vorübergehender Anstieg der Androgenproduktion erforderlich, wie er bei neonatalen Ratten durch eine kurzfristige Androgenbehandlung simuliert wurde (Jansson et al., 1985). Das durch Androgene geprägte "männliche" Muster weist dabei eine höhere Amplitude und ein vermindertes Basalniveau auf. Diesem stark pulsatilen Muster wird eine stärker wachstumsfördernde Wirkung als dem "weiblichen" Sekretionsmuster mit geringer Pulsatilität zugeschrieben.

Andererseits steigern erhöhte Androgenkonzentrationen direkt das Niveau der GH-Sekretion, wie es beim Menschen nachgewiesen wurde (Illig & Prader, 1970; Link et al., 1986). Aus aktuellen Humanstudien kann jedoch abgeleitet werden, daß die Stimulation nicht über den Androgenrezeptor vermittelt wird. Vielmehr scheint die Aromatisierung zu Östradiol für eine gesteigerte GH-Sekretion nach Androgenapplikation oder bei erhöhter körpereigener Androgenproduktion verantwortlich zu sein (Metzger & Kerrigan, 1993).

Für Untersuchungen zum Einfluß von Testosteron auf die GH- und IGF-I-Sekretion beim Schwein wurden zwei unterschiedliche Ansätze gewählt. Wesentliche Aussagen aus diesen Experimenten wurden bereits publiziert (Weiler et al., 1993, Claus et al., 1994; Claus & Weiler, 1994b).

In der ersten Studie wurde Testosteron an acht chronisch kanulierte Börgen (12-24 Monate alt) als Bolusapplikation in Sesamöl i.m. verabreicht. Am Tag vor der Applikation (Tag 0), am Tag nach der Applikation (Tag 1: 12-24 h nach der Applikation) bzw. drei Tage nach der Applikation (60-72 h) wurde jeweils ein 12 h-Window-sampling durchgeführt. In täglichen Blutproben wurden IGF-I und Testosteron, in den Window-Proben Insulin und GH bestimmt. Die durch die Behandlung resultierenden Testosteronkonzentrationen sind in Abb. 3-11 dargestellt.

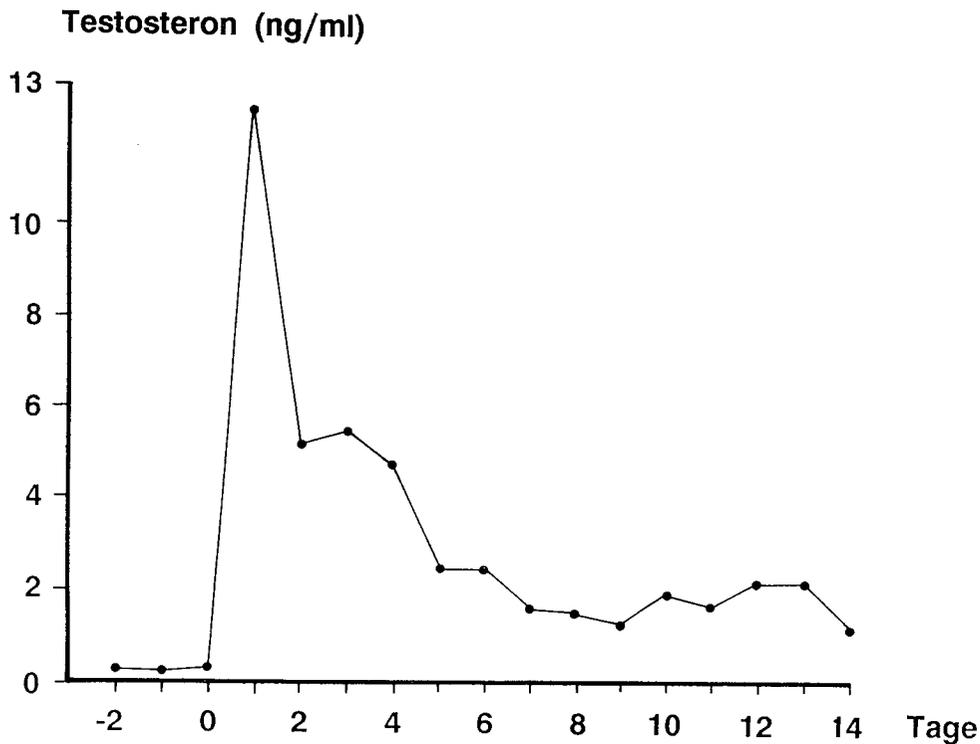


Abb. 3-11: Verlauf der Testosteronkonzentrationen im Blutplasma vor und nach Applikation von Testosteron am Tag 0

Die Abbildung zeigt, daß in der Phase des Window-samplings im Vergleich zu Durchschnittswerten von DL-Ebern etwa 3-5fach höhere Konzentrationen erreicht wurden (Claus et al, 1983; 1985a). Die Spitzenwerte am ersten Tag nach der Applikation entsprechen saisonalen Höchstwerten bei Hausschweinebern und Keilern, während am dritten Tag Durchschnittswerte realisiert wurden, wie sie für die superfruchtbaren Meishan-Schweine typisch sind (s. Kap. 5.2).

Die Veränderungen der endokrinen Parameter und der Futteraufnahme am Tag nach Testosteronapplikation sowie drei Tage nach der Applikation sind in Tabelle 3-8 zusammengefaßt, die Verlaufskurve von IGF-I ist in Abb. 3-12 dargestellt. Die IGF-I-Sekretion wurde durch die hohen Testosteronwerte weder an den Tagen 1 und 3 noch im gesamten 14tägigen Untersuchungszeitraum signifikant beeinflusst (s. Abb. 3-12). Die IGF-I-Werte lagen nach der Behandlung zwar unter den Werten von Tag -2 und -1, jedoch waren auch diese Unterschiede statistisch nicht abzusichern.

Tabelle 3-8: Veränderung von Futteraufnahme und endokrinen Parametern bei Kastraten (n=8) nach i.m. Testosteron-Applikation am Tag 0, 21 Uhr

		IGF-I (ng/ml)	GH (ng/ml)	Insulin (μ IU/ml)	FA (kg/Tag)
Tag 0		127 \pm 50,7	1,53 \pm 0,49	5,59 \pm 1,98	4,532 \pm 0,869
Testosteron (ng/ml)		% Veränderung (100% = Werte am Tag 0)			
Tag 1	12,4	-1,8%	+11,1%	+6,4%	-5,3%
Tag 3	5,4	+2,7%	+18,3%	+2,1%	-13,7%

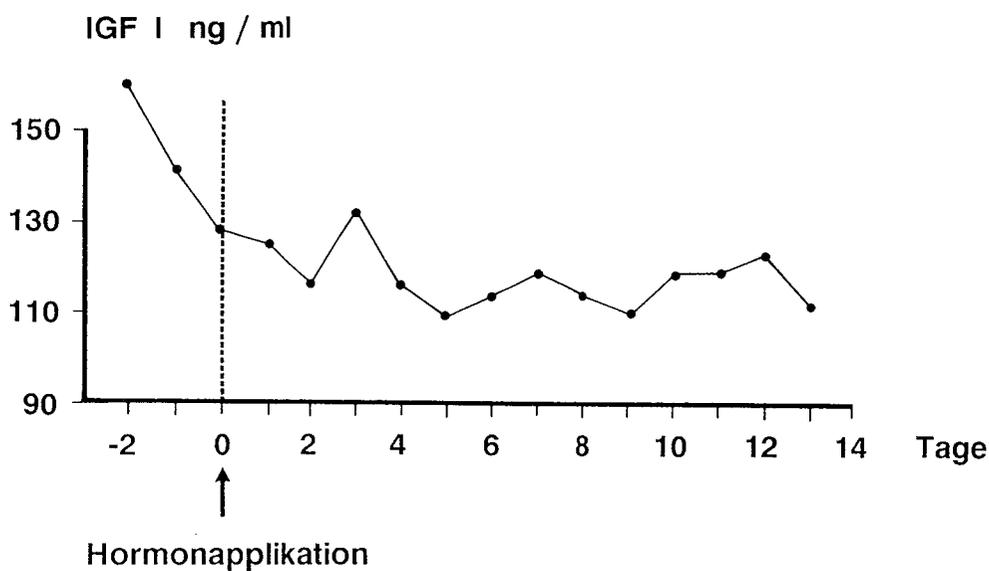


Abb. 3-12: Verlauf der IGF-I-Konzentrationen in Blutplasma vor und nach der Applikation von Testosteron (Tag 0 = Tag der Applikation).

Die Insulinsekretion war ebenfalls kaum beeinflusst, obwohl die Futteraufnahme signifikant reduziert war. Deutlicher hingegen war die GH-Sekretion beeinflusst. Am Beispiel eines Einzeltieres sind die Verlaufskurven der GH-Sekretion am Kontrolltag und den beiden Tagen nach der Applikation in Abbildung 3-13 dargestellt.

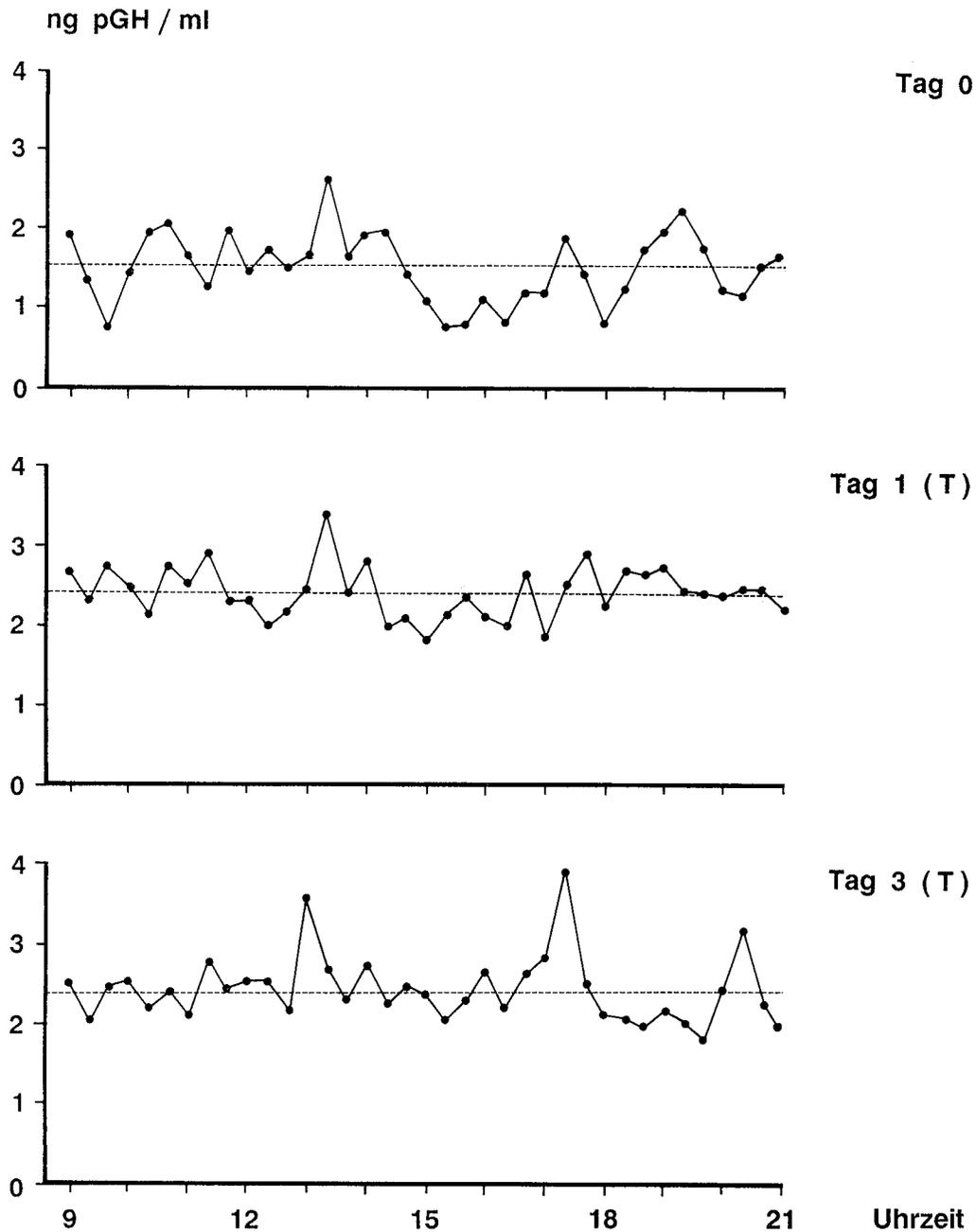


Abb. 3-13: Verlaufskurven der GH-Sekretion am Kontrolltag (Tag 0) und den beiden Tagen nach der Testosteronapplikation (gestrichelte Linie: Mittelwert des Windows)

Beim Einzeltier wird deutlich, daß das Niveau der GH-Sekretion erhöht war. Das Muster der GH-Sekretion vor und nach der Applikation hingegen unterscheidet sich bei diesem Tier nur geringfügig, so daß die Steigerung des GH-Mittelwertes nicht durch eine veränderte Pulsatilität bedingt ist. Auch bei der Gesamtauswertung zeigt sich, daß die Tendenz zu höheren Mittelwerten sowohl durch ein höheres Basalniveau als auch durch eine höhere Amplitude bedingt ist. Die Auswertung für alle acht untersuchten Tiere ist in Tab. 3-9 zusammengefaßt.

Tabelle 3-9: Einfluß der Testosteronapplikation auf die GH-Sekretion (Amplitude: Maximalwert des Pulses-Basalniveau; Basalniveau: 20% der niedrigsten Werte; Puls: $\bar{x} \pm \text{SD}$)

	Amplitude (ng/ml)	Basalniveau (ng/ml)	Pulse (n/12 h)
Tag 0	1,89 \pm 0,24	0,81 \pm 0,13	3,38 \pm 0,31
	Amplitude Basalniveau Veränderungen (100% = Werte am Tag 0)		Pulse
Tag 1	+ 19%	+ 14%	- 4%
Tag 3	+ 46%	+ 16%	- 7%

Da der für diese Applikationsart typische Verlauf der Gonadensteroiden (d.h. extrem schnelle Anflutung und dann kontinuierliche Abnahme) nicht unbedingt physiologische Verhältnisse simuliert, wurden in einem zweiten Ansatz die Steroide als Dauerinfusion an Kastraten verabreicht. Hierzu wurden sechs Tiere (ca. 8 Monate, 130 kg Körpergewicht) beidseitig mit Vena jugularis Kathetern ausgestattet und über einen Kontrollzeitraum von 7 Tagen mit physiologischer Kochsalzlösung (100 ml/h) infundiert (Kontrolle 1). Danach wurden die Tiere für weitere 7 Tage mit einer Dosis von 3 mg Testosteron/Stunde (gelöst in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung) infundiert, um Konzentrationen von 10 ng Testosteron/ml Blutplasma aufrechtzuerhalten (s. auch Herzog, 1995). An die Behandlungsphase schloß sich eine weitere Kontrollwoche mit Infusion physiologischer Kochsalzlösung an.

Die Tiere wurden restriktiv gefüttert (Erhaltungsbedarf), so daß - im Gegensatz zum ersten Experiment - die Futterraufnahme im Untersuchungszeitraum konstant war. Die Messung der IGF-I-Konzentrationen erfolgte in täglichen Blutproben, zur Bestimmung der GH-Konzentrationen wurden 12 h-Window-samplings (20 min Intervall) jeweils gegen Ende der drei Phasen (Tag 7, Tag 13, Tag 19) sowie am ersten Tag der Testosteroninfusion (Tag 8) durchgeführt (s. auch Köck, 1992; Herzog, 1995).

Die resultierenden Testosteronverlaufskurven, die Mittelwerte der GH-Konzentrationen in den vier Windows sowie die IGF-I-Konzentrationen sind in Abb. 3-14 und 3-15 dargestellt.

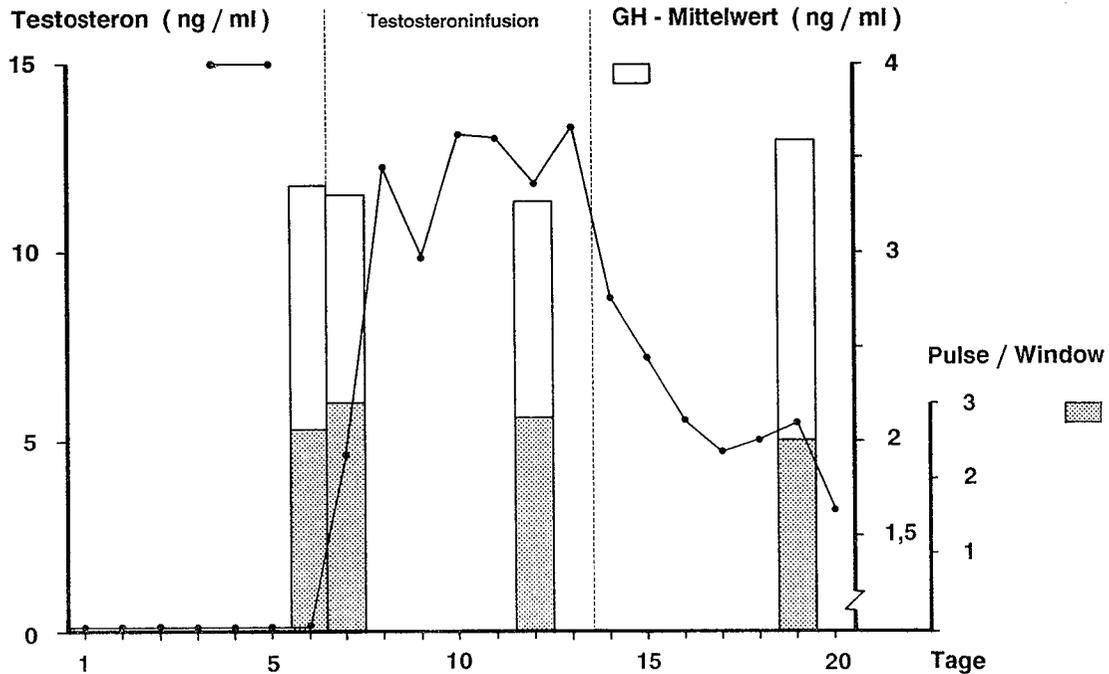


Abb. 3-14: Testosteronkonzentrationen sowie die Mittelwerte der GH-Konzentrationen und die Pulsfrequenz der GH-Sekretion (n=6 Kastraten) in den Kontrollwochen (Tag 1-7 und Tag 15-21) sowie der Woche mit Testosteroninfusion (Tag 8-14)

Durch die Hormon-Infusion konnten ausgehend vom Basalniveau der Kastraten rasch die angestrebten Testosteronkonzentrationen aufgebaut werden und im Infusionszeitraum auf einem konstanten Niveau von ca. 12 ng/ml gehalten werden. Nach Beendigung der Testosteron-Infusionsphase sanken jedoch im 2. Kontrollzeitraum (Tag 15-21) die Testosteronkonzentrationen nur langsam, so daß gegen Ende der Kontrollphase 2 die Durchschnittskonzentrationen noch 3 ng/ml betragen.

Die IGF-I-Konzentrationen lagen in der ersten Kontrollwoche zwischen 84 und 88 ng/ml und zeigten zu Beginn der Testosteroninfusion zunächst vorübergehend niedrige Werte.

Dieses Phänomen der temporär reduzierten Konzentrationen war einheitlich bei fünf der sechs untersuchten Tiere nachweisbar. Danach war bei allen Tieren ein Trend zu steigenden Werten festzustellen, so daß im Durchschnitt Maximalwerte von 98,3 ng/ml am letzten Tag der Testosteroninfusion erreicht wurden. Die durchschnittlichen Konzentrationen in der Testosteroninfusionsphase liegen damit 10% über den Werten der Kontrollwoche 1. Mit Absetzen der Testosteronbehandlung sanken die IGF-I-Werte wieder auf das Ausgangsniveau.

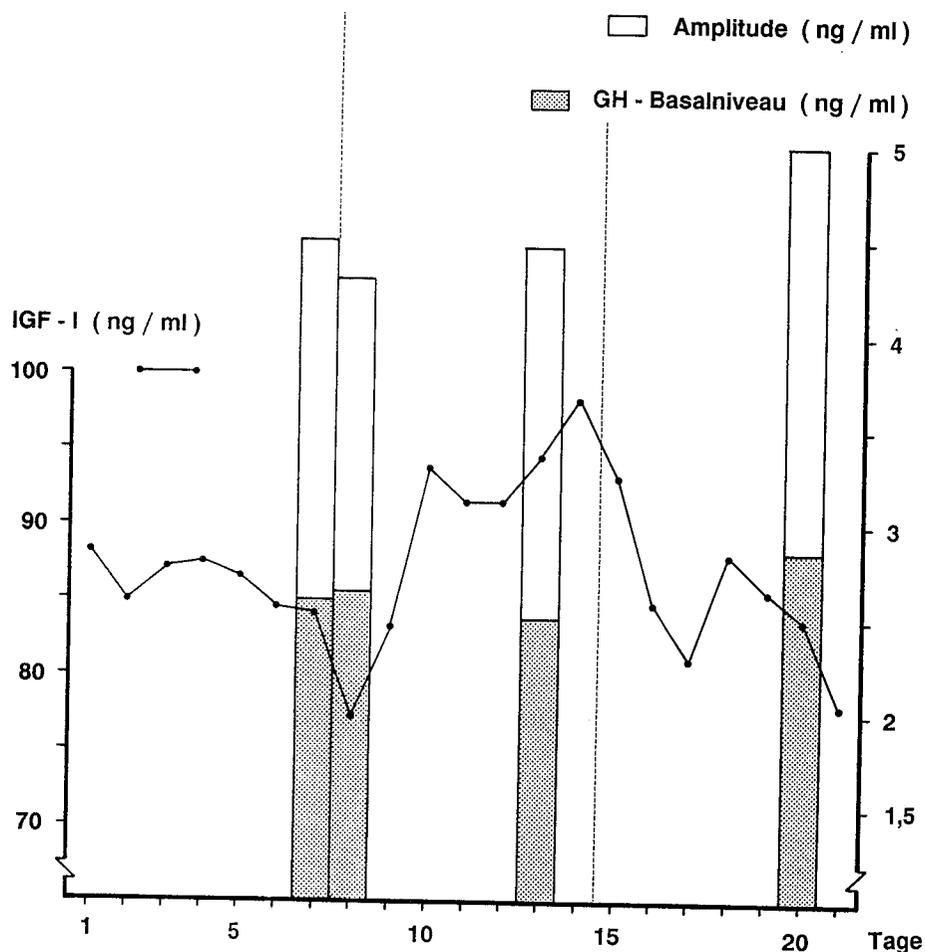


Abb. 3-15: IGF-I-Konzentrationen sowie die Charakteristika der GH-Sekretion (Basalniveau und Amplitude) bei 6 Kastraten in den Kontrollwochen (Tag 1-7 und Tag 15-21) sowie der Woche mit Testosteroninfusion (Tag 8-14)

Die GH-Sekretion im Zeitraum der Testosteroninfusion war nicht signifikant beeinflusst. Damit deutet sich in beiden Experimenten an, daß eine Testosteronapplikation beim Schwein nur eine schwach modulierende Wirkung auf die GH/IGF-I-Achse hat. Eine mögliche Wirkung im Rahmen einer neonatalen Prägungsphase kann natürlich nicht ausgeschlossen werden.

Nicht erklärt werden kann, warum es nach Beginn der Androgenapplikation in beiden Studien zu einer temporären Reduzierung der IGF-I-Werte kommt. Die im Infusionszeitraum deutliche, wenn auch nicht signifikante Steigerung der IGF-I-Sekretion könnte partiell auf eine periphere Aromatisierung der Androgene zurückgeführt werden, entsprechende systematische Messungen wurden im Rahmen der Studie jedoch nicht durchgeführt.

3.3.2.2 Wirkung der Östrogene auf die Sekretion von GH und IGF-I

Im Gegensatz zu den Androgenen, für die spezifische Rezeptoren in der Skelettmuskulatur eine direkte Wirkung ermöglichen, ist beim Schwein für Östrogene ein solcher Mechanismus weniger wahrscheinlich. Vielmehr deuten Arbeiten bei Menschen, Rindern und Affen an, daß Östrogene indirekt über die GH/IGF-I-Achse wirken, auch wenn die Wirkungsrichtung konzentrationsabhängig unterschiedlich sein kann.

Erhöhte GH-Konzentrationen wurden bei Frauen sowohl nach postmenopausaler Östrogen substitution (Dawson-Hughes et al., 1986; Wiedemann et al., 1976), als auch bei Verwendung östrogenhaltiger Kontrazeptiva beschrieben (Plotnik et al., 1974).

Bei kastrierten Schafen wurden erhöhte GH-Konzentrationen induziert, indem eine synthetische Substanz mit Östrogenwirkung (Diethylstilböstrol; DES) verabreicht wurde (Davis et al., 1977). Auch bei Ochsen konnte durch Östradiol-17 β -Implantate die GH-Freisetzung stimuliert werden. Dabei waren sowohl die basalen Werte als auch die Höhe der Amplitude gesteigert, während die Frequenz der Pulse jedoch unverändert war (Breier et al., 1988).

Eine Hemmwirkung erhöhter Östrogenwerte auf die GH-Sekretion deutet sich aus unseren Arbeiten zum Einfluß des Zyklus auf die GH-Sekretion an (s. Kap. 4.2.2).

Auf die Sekretion von IGF-I werden ebenfalls unterschiedliche Wirkungen beschrieben.

Eine Hemmwirkung von Östrogengaben auf die IGF-I-Sekretion wurde u.a. bei Akromegalie-Patienten und postmenopausalen Frauen beschrieben (Wiedemann et al., 1976; Clemmons et al., 1980; Dawson-Huges et al., 1986). Im Gegensatz dazu wurden bei Rhesusaffen und Pavianen erhöhte IGF-I-Werte nach Östrogenapplikation gemessen. Auch beim Rind wurde eine deutliche Steigerung der IGF-I-Sekretion nach Verwendung von Östradiol-17 β -Implantaten beschrieben (Breier et al., 1988).

Ein Erklärungsansatz für diese unterschiedlichen Befunde ergibt sich aus Humanstudien, in denen die Reaktionen nach transdermaler Östrogenapplikation mit der Wirkung oraler Östrogenverabreichung verglichen wurden. In dieser Arbeit zeigten sich bei oraler Applikation reduzierte IGF-I-Konzentrationen, die mit erhöhten GH-Werten einhergingen, während bei transdermaler Östrogenapplikation eine Erhöhung der IGF-I-Werte beobachtet werden konnte (Weissberger et al., 1991). Die Befunde können dahingehend interpretiert werden, daß der Aufbau physiologischer Östrogenkonzentrationen im peripheren Blutplasma bei oraler Applikation zunächst zu extrem hohen Östrogenkonzentrationen in der Leber führt die dann hemmend auf die IGF-I-Bildung wirken. Im Gegensatz dazu entsprechen bei transdermaler Applikation die angestrebten peripheren Konzentrationen auch den lokalen Werten

in der Leber.

Auch im Zyklusverlauf werden spezifische Änderungen der IGF-I-Sekretion beschrieben (s. Kap. 4.2.2), die auf eine stimulierende Wirkung der Östrogene hinweisen. Bei einem Tier mit Follikelzysten und entsprechend erhöhter Östradiolsekretion waren in dieser Studie die IGF-I-Werte jedoch klar vermindert (Claus et al., 1992).

Damit waren zwar viele Hinweise auf eine stimulierende Wirkung der Östrogene vorhanden, die experimentelle Beweisführung fehlte jedoch. Daher wurde die Wirkung von Östradiol auf die Sekretion von IGF-I und GH in zwei experimentellen Ansätzen überprüft. Die Vorgehensweise entsprach dabei dem für Testosteron in Kap. 3.3.2.1 dargestellten Versuchsansatz. Wesentliche Aussagen aus diesen Experimenten sind bei Weiler et al., 1993, Claus et al., 1994 und Claus & Weiler, 1994b zusammengefaßt.

Die i.m. Bolusapplikation von Östradiol wurde zudem - um die eberspezifische Situation zu simulieren - auch durch eine Variante mit kombinierter Applikation von Testosteron und Östradiol ergänzt. Die Verlaufskurven der applizierten Steroide sowie der IGF-I-Konzentrationen sind in Abb. 3-16 bis 3-19 dargestellt. In der Studie wurden analog zur Bolusapplikation von Testosteron auch die Insulinkonzentrationen und die Futteraufnahme erfaßt. Die Kastraten waren zwischen 12 und 24 Monate alt und wogen durchschnittlich ca. 190 kg.

Es wird deutlich, daß durch die Applikation von Östradiol deutlich höhere Werte erreicht wurden, als sie unter physiologischen Bedingungen realisiert werden. So sind die erreichten Maximalwerte an Östradiol etwa 2-3fach höher als saisonale Höchstwerte bei Ebern. Auch am dritten Tag nach der Applikation sind die Durchschnittswerte noch nicht auf physiologische Konzentrationen gesunken. Die Auswirkungen der Östradiolapplikation bzw. kombinierter Androgen-/Östrogenapplikation auf GH, Insulin, IGF-I und Futteraufnahme sind in Tabelle 3-10 und 3-11 zusammengefaßt.

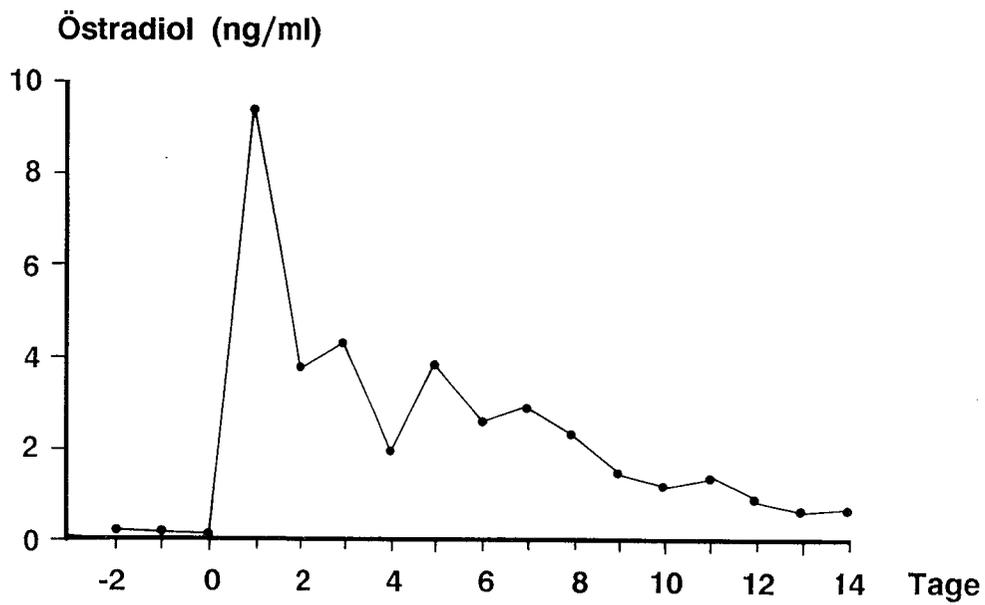


Abb. 3-16: Periphere Östradiolkonzentrationen bei Kastraten (n=8) vor und nach der i.m. Applikation von Östradiol (Tag 0 = Applikation)

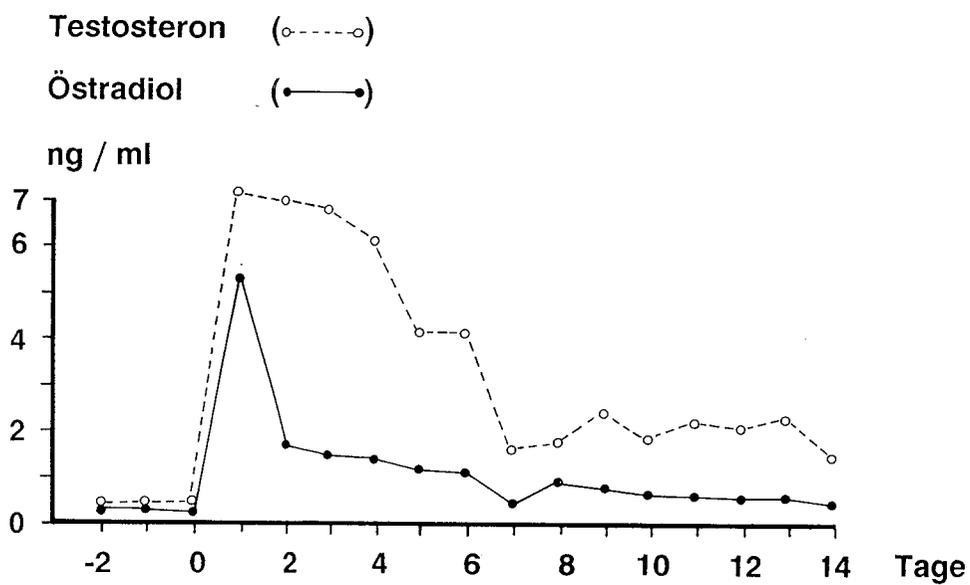


Abb. 3-17: Periphere Testosteron- und Östradiolkonzentrationen bei Kastraten (n=7) vor und nach der i.m. Applikation von Östradiol und Testosteron (Tag 0=Tag der Applikation)

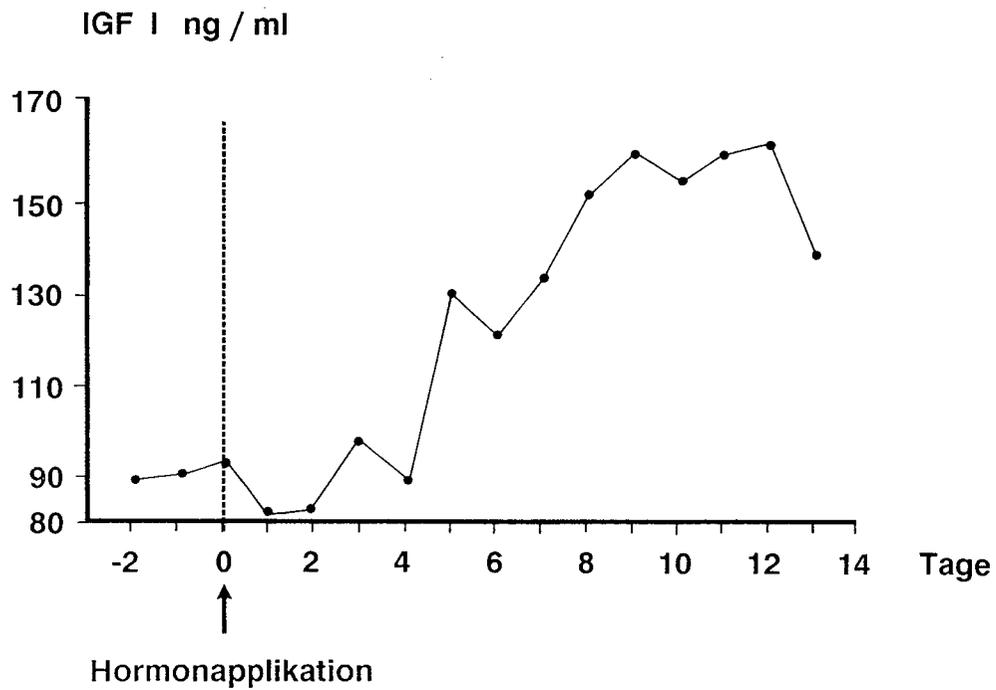


Abb. 3-18: Verlauf der IGF-I-Konzentrationen vor und nach der i.m. Applikation von Östradiol bei Kastraten (n=8)

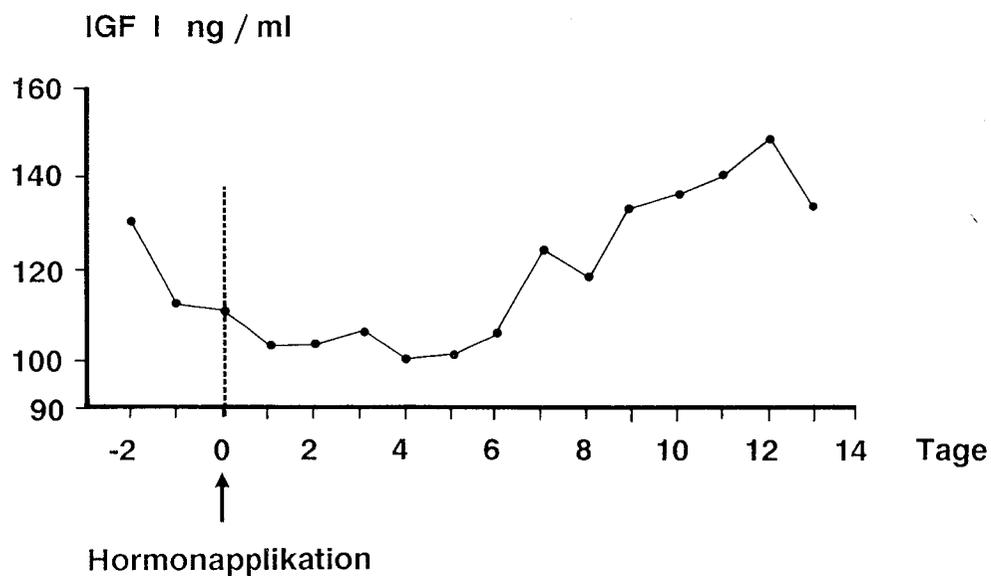


Abb. 3-19: Verlauf der IGF-I-Konzentrationen vor und nach der i.m. kombinierten Applikation von Östradiol- und Testosteron bei Kastraten (n=7)

Tabelle 3-10: Veränderung von Futteraufnahme und endokrinen Parametern bei 8 Kastraten nach einer i.m. Applikation von Östradiol am Tag 0, 21 Uhr

		IGF-I (ng/ml)	GH (ng/ml)	Insulin (μ IU/ml)	FA (kg/Tag)
Tag 0		94,1 \pm 41,4	1,76 \pm 0,51	5,40 \pm 1,45	4,577 \pm 1,295
Östradiol (ng/ml)		IGF-I	GH	Insulin	FA
		% Veränderung (100% = Werte am Tag 0)			
Tag 1	9,3	-12,0%	-11,4%	-11,5%	-4,1%
Tag 3	4,2	+4,9%	-21,6%	+26,7%	-8,8%

Im Gegensatz zur erheblichen Reduzierung der IGF-I-Werte am Tag 1 der Steroidapplikation und damit parallel zu den maximalen Östradiolwerten ist eine Zunahme der IGF-I-Sekretion über das Ausgangsniveau hinaus bei sinkenden Östradiolwerten feststellbar. Sie beginnt auch bei der Gruppe mit kombinierter Testosteron-/Östradiolapplikation erst Ende der ersten bzw. Anfang der zweiten Woche nach der Applikation. Ab Tag 9 nach Östradiolapplikation ist der Unterschied zum Ausgangsniveau auch statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Die Futteraufnahme ist bei beiden Gruppen bereits ab Tag 1 tendenziell (Östradiol: $p < 0,06$ bzw. kombiniert: $p < 0,05$), dann ab Tag 3 signifikant (Östradiol: $p < 0,05$; kombiniert: $p < 0,001$) reduziert. Die Wirkung der kombinierten Steroidgabe ist dabei stärker als die alleinige Applikation von Östradiol.

Tabelle 3-11: Veränderung von Futteraufnahme und endokrinen Parametern bei 7 Kastraten nach einer kombinierten i.m. Applikation von Östradiol und Testosteron am Tag 0, 21 Uhr, Bezugsbasis: Meßwerte Tag 0, 9-21 Uhr

			IGF-I (ng/ml)	GH (ng/ml)	Insulin (μ IU/ml)	FA (kg/Tag)	
Tag 0			111 \pm 53,7	2,28 \pm 0,81	6,18 \pm 1,57	4,468 \pm 1,013	
Östrad. (ng/ml)	Testost. (ng/ml)			IGF-I	GH	Insulin	FA
			% Veränderung (100% = Werte am Tag 0)				
Tag 1	5,3	7,3	-6,6%	+3,4%	-1,3%	-5,5%	
Tag 3	1,4	6,9	-4,8%	-15,7%	-7,4%	-12,3%	

Die Sekretion von Insulin wurde nur durch die Östradiolapplikation signifikant ($p < 0,05$) beeinflusst. Ein entsprechender Effekt scheint durch die gleichzeitige Gabe von Testosteron aufgehoben zu werden. Bemerkenswert ist dabei, daß die Insulinwerte trotz der um fast 10% reduzierten Futteraufnahme so deutlich erhöht waren. Damit ergibt sich für hochdosierter Östrogene eine lipogene Wirkungsrichtung, wie sie sich aus der beschriebenen stimulierenden Wirkung auf die Insulinfreisetzung ableiten läßt (Trenkle, 1976). Die Aufhebung der Östrogenwirkung auf die Insulinsekretion durch Androgene steht mit der geringen Fettbildung bei Ebern in guter Übereinstimmung (Walstra, 1980). Daß die Wirkung der Östrogene auf die IGF-I-Sekretion zum Teil auch durch eine verminderte GH-Freisetzung bei hohen Östradiolwerten erklärt werden kann, zeigen die am Tag 3 bei beiden Behandlungen deutlich reduzierten GH-Konzentrationen. Zudem deuten die GH-Profile einen klaren Effekt auf die Pulsatilität an. In Abb. 3-20 und 3-21 sind Beispiele für die Veränderung der GH-Sekretion nach Östradiol- bzw. kombinierter Östradiol- und Testosteronapplikation dargestellt. Die Auswertung für alle Tiere sind in den Tabellen 3-12 und 3-13 zusammengefaßt.

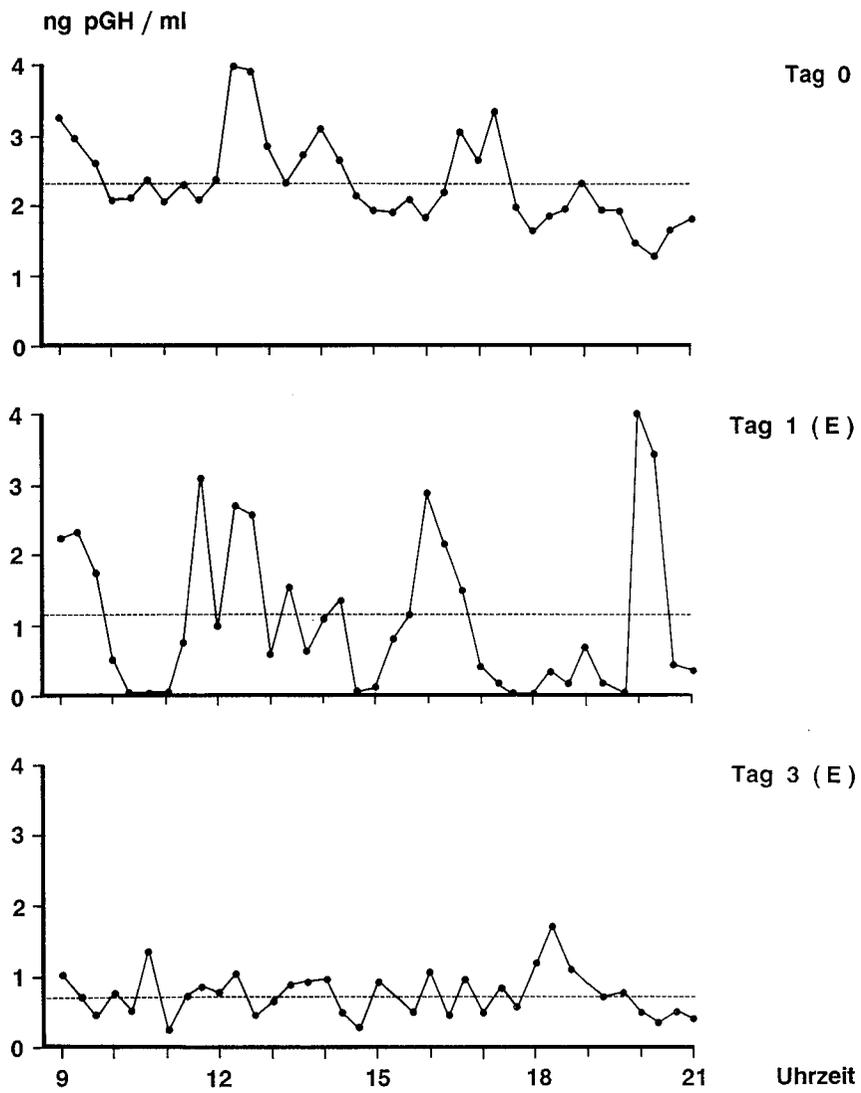


Abb. 3-20: Verlauf der GH-Freisetzung am Tag vor bzw. am ersten und dritten Tag nach der i.m. Applikation von Östradiol (gestrichelte Linie: Mittelwert des Windows)

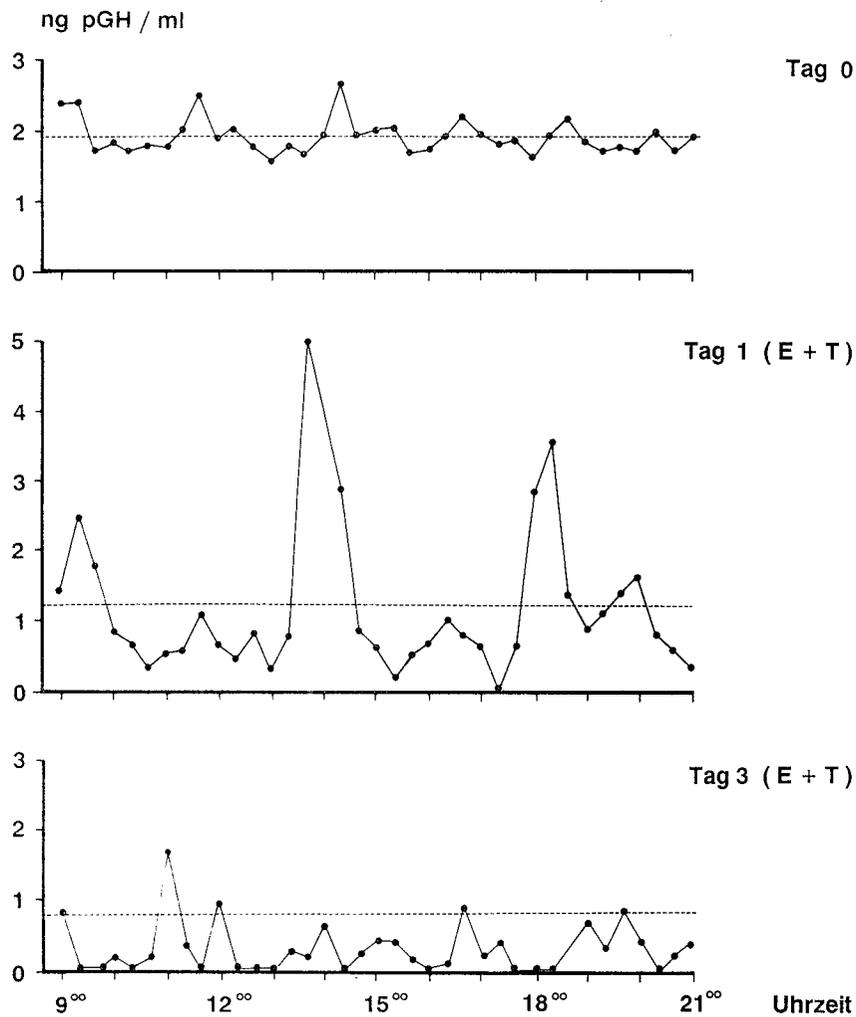


Abb. 3-21: Verlauf der GH-Freisetzung am Tag vor bzw. am ersten und dritten Tag nach der i.m. Applikation von Östradiol und Testosteron (gestrichelte Linie: Mittelwert des Windows)

Es wird deutlich, daß bei beiden Behandlungen bereits am ersten Tag nach Applikation die Amplitude der Pulse steigt, während gleichzeitig das Basalniveau reduziert ist. Am Tag 3 ist dann das Basalniveau z.T. unter die Nachweisgrenze abgesunken.

Tabelle 3-12: Einfluß der Östradiolapplikation auf die GH-Sekretion bei 8 Kastraten
(Amplitude: Maximalwert des Pulses-Basalniveau; Basalniveau: 20% der niedrigsten Werte;
Puls: $x \pm SD$)

	Amplitude (ng/ml)	Basalniveau (ng/ml)	Pulse (n/12 h)
Tag 0	2,05 \pm 0,30	1,04 \pm 0,13	3,38 \pm 0,23
	Amplitude	Basalniveau	Pulse
Veränderungen (100% = Werte am Tag 0)			
Tag 1	+ 19%	- 23%	- 11%
Tag 3	- 23%	- 23%	- 4%

Tabelle 3-13: Einfluß der Testosteron- und Östradiolapplikation auf die GH-Sekretion
(Amplitude: Maximalwert des Pulses-Basalniveau; Basalniveau: 20% der niedrigsten Werte;
Puls: $x \pm SD$)

	Amplitude (ng/ml)	Basalniveau (ng/ml)	Pulse (n/12 h)
Tag 0	2,33 \pm 0,57	1,34 \pm 0,30	3,29 \pm 0,23
	Amplitude	Basalniveau	Pulse
Veränderungen (100% = Werte am Tag 0)			
Tag 1	+ 41%	+ 14%	- 13%
Tag 3	- 12%	- 3%	+ 17%

Charakteristisch für die beiden Behandlungen mit Östradiol ist, daß die Amplitude nur am ersten Tag erhöht ist, wobei unter reiner Östrogenapplikation am ersten Tag zusätzlich das Basalniveau reduziert ist. Damit ergibt sich für beide Behandlungsgruppen am Tag 1 ein deutlich pulsatileres Muster als am Kontrolltag, bevor am Tag 3 die GH-Sekretion insgesamt beeinträchtigt wird.

Damit kann aus diesen Befunden eine dosisabhängig unterschiedliche Wirkung der Östrogene abgeleitet werden. Hohe Dosierungen hemmen die GH- und IGF-I-Sekretion, während sinkende Östrogenkonzentrationen zu steigenden IGF-I-Werten führen. Da im

Zeitraum der steigenden IGF-I-Werte keine Window-samplings für GH-Messungen durchgeführt wurden, kann nicht gesagt werden, ob die erhöhte Freisetzung auch kausal durch eine veränderte GH-Sekretion bedingt ist.

In der Folgestudie wurden daher - analog zur Vorgehensweise bei der Testosteronapplikation - über Dauerinfusion physiologische Östradiolkonzentrationen (Zielgröße 100 pg/ml als 'niedrige männliche' bzw. 'hohe Östruskonzentrationen') aufgebaut, indem 20 µg Östradiol in 100 ml Infusionsflüssigkeit pro Stunde appliziert wurden (s. auch Köck, 1992; Herzog, 1995). Die Infusion führte zu Durchschnittswerten von 168 pg/ml in der Behandlungswoche. In der vorausgegangenen Kontrollwoche wurden kastratenspezifische Werte (8 pg/ml) gemessen. In der Kontrollwoche nach Beendigung der Östradiolinfusion sanken die Östradiolwerte kontinuierlich, so daß gegen Ende der Kontrollphase 2 wieder Ausgangswerte erreicht wurden. Die Durchschnittskonzentrationen betragen in diesem Zeitraum 19 pg/ml. Die resultierenden Verlaufskurven für Östradiol und IGF-I sind in Abb. 3-22 und 3-23 dargestellt.

Es ist deutlich, daß die IGF-I-Konzentrationen während der Östradiolinfusion nahezu linear ansteigen. Höchste Werte wurden am Tag nach Beendigung der Östradiolinfusion erreicht. Der Anstieg von 75 ng/ml auf 132 ng/ml entspricht einem Anstieg von etwa 10% der Ausgangskonzentrationen pro Tag. In der Kontrollphase 2 war eine kontinuierliche Verminderung der IGF-I-Sekretion feststellbar, die zu Ausgangskonzentrationen gegen Ende der Kontrollphase 2 führten. Der Anstieg der IGF-I-Werte in der Behandlungswoche war statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$) gegenüber den Ausgangskonzentrationen in Kontrollwoche 1 abzusichern. Dabei waren die IGF-I-Konzentrationen mit den Östradiolwerten des Vortages korreliert ($r = 0,32$; $n = 96$; $p < 0,01$).

Die Östradiolinfusion hatte auch tendenziell Auswirkungen auf die GH-Sekretion. So wurden am ersten Tag der Östradiol-Infusion bei allen Tieren niedrigere GH-Werte als im Window des Kontrollzeitraums 1 gemessen. Die Reduktion betrug im Durchschnitt 29% und war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die reduzierten GH-Konzentrationen ergaben sich dabei lediglich aus einer Reduktion des Basalwerts bei unverändert hoher Amplitude. Hierdurch ergab sich am ersten Tag der Östradiolbehandlung eine verstärkte Pulsatilität der GH-Sekretion, wie es auch im ersten Experiment deutlich wurde.

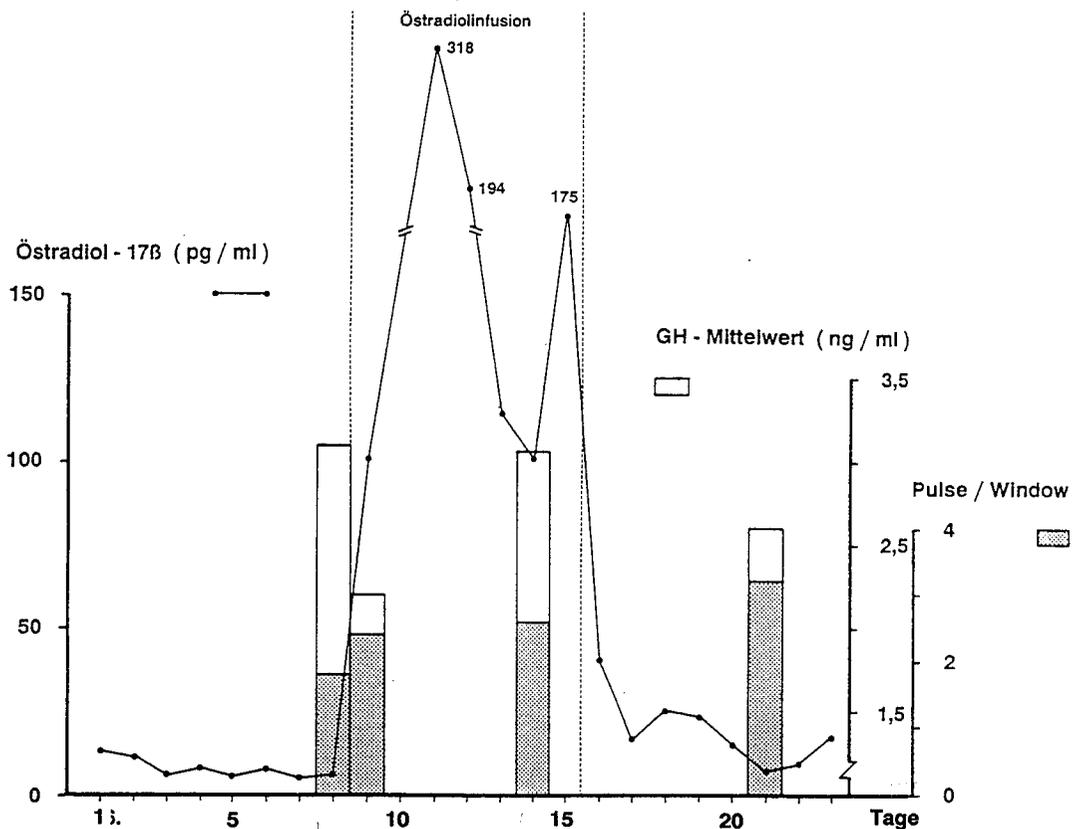


Abb. 3-22: Östradiolkonzentrationen sowie die Mittelwerte der GH-Konzentrationen und die Pulsfrequenz der GH-Sekretion bei 5 Kastraten in den Kontrollwochen (Tag 1-8 und Tag 16-23) sowie der Woche mit Östradiolinfusion (Tag 9-15)

Diese Wirkung auf die GH-Sekretion war jedoch nur vorübergehend, da bereits am Tag 5 der Östradiolinfusion erneut Ausgangskonzentrationen gemessen werden konnten. Dabei kann nicht unterschieden werden, ob mit zunehmender Behandlungsdauer eine verminderte Wirksamkeit der Östrogene (z.B. durch Abnahme der Rezeptordichte) gegeben ist, oder ob durch die steigenden IGF-I-Konzentrationen die Regulation der GH-Sekretion entsprechend modifiziert wird. So wäre eine Verminderung der GH-Sekretion aufgrund der negativen Feedback-Wirkung steigender IGF-I-Werte zu erwarten. Die unverändert hohe GH-Sekretion ist daher als Hinweis darauf zu werten, daß eine Veränderung des hypothalamischen 'Sollwerts' für IGF-I durch die Östrogeninfusion bewirkt wird.

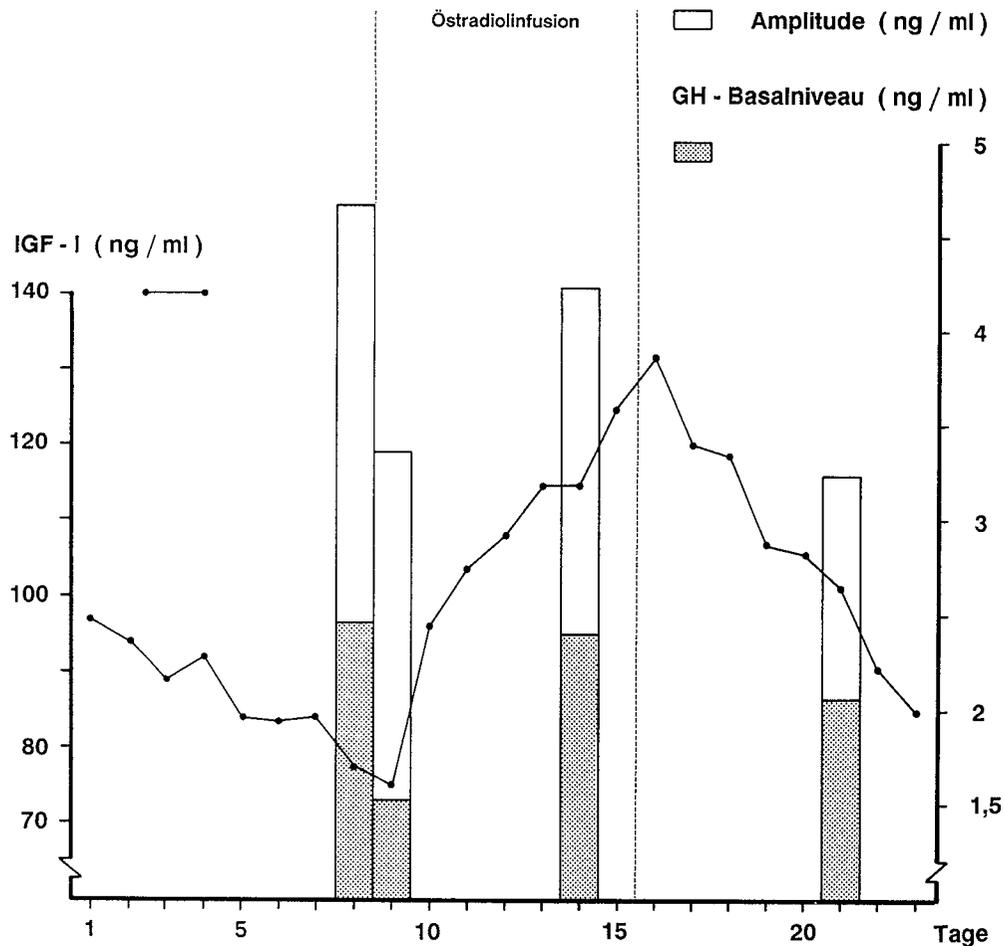


Abb. 3-23: IGF-I-Konzentrationen sowie die Charakteristika der GH-Sekretion (Basalniveau und Amplitude) bei 5 Kastraten in den Kontrollwochen (Tag 1-8 und Tag 16-23) sowie nach Östradiol-Infusion (Tag 9-15)

3.3.2.3 Wirkung der Gestagene auf die Sekretion von GH und IGF-I

Der Einfluß von Gestagenen auf die GH- und IGF-I-Sekretion ist noch weitaus weniger untersucht als der Einfluß von Androgenen und Östrogenen. Aus Zyklusstudien (s. Kap. 4.2.2) können Hinweise durch den Vergleich der IGF-I- und GH-Werte in der Luteal- und Follikelphase gewonnen werden. Dabei kann jedoch nicht unterschieden werden, welche Wirkungen durch die niedrigen Östrogenkonzentrationen in der Lutealphase bedingt sind und welche Veränderungen auf die gleichzeitig erhöhten Progesteronkonzentrationen zurückgeführt werden können.

Daher wurden in zwei unterschiedlichen Ansätzen die Wirkung von Progesteron auf die IGF-I- und GH-Sekretion untersucht, wobei in der ersten Studie nur Progesteron verabreicht wurde. In der zweiten Studie wurden durch niedrig dosierte Östrogeninfusion mit nachfolgenden Progesteronzusatz die Verhältnisse im Zyklus simuliert (s. auch Köck, 1992; Herzog, 1995).

Beide Arbeiten wurden jeweils mit fünf DL-Kastraten (ca. 9 Monate alt, 130 kg) durchgeführt, die beidseitig chronisch kanuliert waren.

Die Dosierung in der Studie mit alleiniger Progesteronverabreichung betrug dabei 4 mg pro Stunde in 100 ml Infusionsflüssigkeit, die angestrebten peripheren Konzentrationen betragen 10 ng/ml. Der Versuchsaufbau wurde identisch zu den bereits dargestellten Experimenten mit Steroidinfusionen gewählt (Kontrollwoche 1, Steroidapplikations-Woche, Kontrollwoche 2). Teilergebnisse wurden veröffentlicht (Weiler et al., 1993; s. auch Herzog 1995).

Zur Zyklussimulation wurde der Ansatz wie folgt modifiziert: Woche 1: Kontrolle 1, Woche 2: Östradiol-Infusion, Woche 3: kombinierte Progesteron- und Östradiolinfusion, Woche 4: Östradiol-Infusion, Woche 5: Kontrolle 2.

Die Östradioldosierung betrug 3 $\mu\text{g}/\text{Stunde}$, die Dosierung von Progesteron 4 mg/Stunde. Die Progesteronverlaufskurven sowie die IGF-I-Konzentrationen sind in Abb. 3-24 und 325 dargestellt.

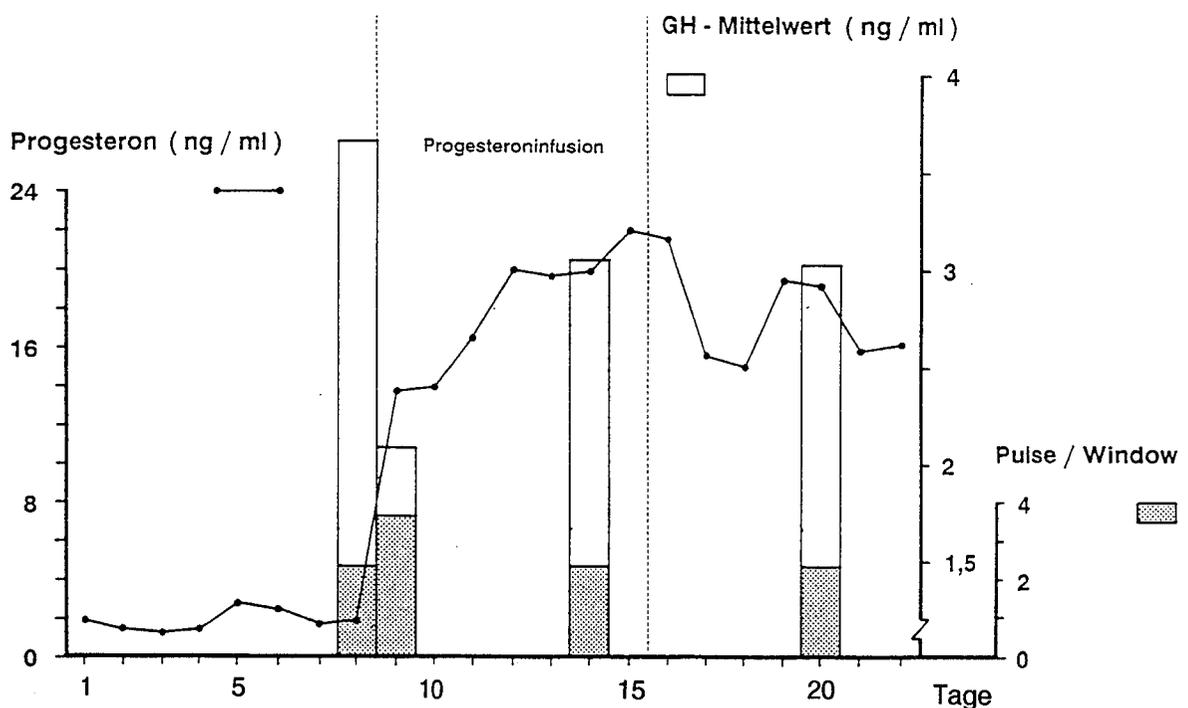


Abb. 3-24: Progesteronkonzentrationen sowie die Mittelwerte der GH-Konzentrationen und die Pulsfrequenz der GH-Sekretion bei 5 Kastraten in den Kontrollwochen (Tag 1-8 und Tag 16-22) sowie der Woche mit Progesteroninfusion (Tag 9-15)

Mit der infundierten Progesteronmenge konnten Konzentrationen aufgebaut werden, wie sie für die Lutealphase typisch sind. Nach Beendigung der Infusion blieben die peripheren Progesteronkonzentrationen jedoch erhöht, da Progesteron als lipophilste der infundierten Substanzen wie beim Rind in erheblichen Mengen im Fettgewebe eingelagert (Schopper, 1990) und dann in der Kontrollwoche 2 kontinuierlich freigesetzt wurde.

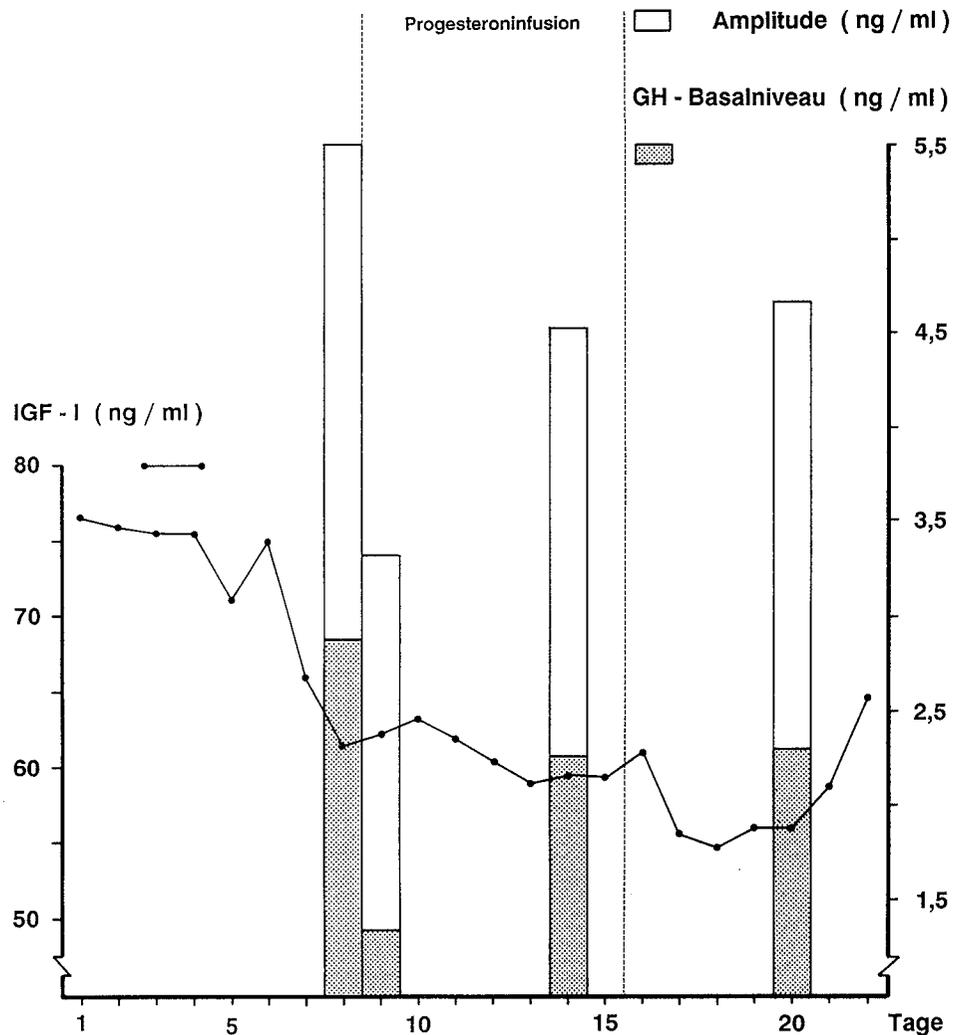


Abb. 3-25: IGF-I-Konzentrationen sowie die Charakteristika der GH-Sekretion (Basalniveau und Amplitude) bei 5 Kastraten in den Kontrollwochen (Tag 1-8 und Tag 16-22) sowie nach Progesteron-Infusion (Tag 9-15)

Die IGF-I-Konzentrationen sanken in der Behandlungsphase um 16% und blieben auch in der Kontrollwoche 2 auf diesem niedrigen Niveau, da Progesteronkonzentrationen aufgrund

der Freisetzung aus dem Fettgewebe hoch waren.

Die IGF-I-Werte und die Progesteronkonzentrationen waren dabei signifikant negativ korreliert ($r=-0,17$, $p<0,05$). Die Regressionsgleichung ergibt eine Abnahme der IGF-I-Konzentrationen von 0,2 ng IGF-I pro ng Progesteron.

Auch die Wachstumshormonsekretion war negativ durch Progesteron beeinflusst. So sank am ersten Tag der Progesteronapplikation (Tag 9) die GH-Freisetzung um 43 % ($p<0,001$), am Tag 14, d.h. während der Progesteronapplikation, sowie im Window am Tag 20 (Kontrollwoche 2) war der Mittelwert zwar leicht angestiegen, er lag jeweils noch 17% niedriger als im Kontrollzeitraum (Tag 14 bzw. 20 vs Tag 8: jeweils $p<0,05$). Dabei war das Basalniveau weitaus stärker betroffen (Tag 9: -54%) und die Frequenz im gleichen Window erhöht (Tag 9 vs Tag 8: 3,7 vs 2,3 Pulse/12 h).

Die aus der Zyklussimulation resultierenden Konzentrationen sind in Abb. 3-26 und 3-27 dargestellt. Mit der Infusionstechnik konnten physiologische Östradiol- und Progesteronkonzentrationen aufgebaut werden. Die Östradiolwerte waren niedriger als im ersten Versuch und entsprachen damit physiologischen Konzentrationen in der Follikelphase (vergl. Beispiele in Abb. 4-17 und 4-18). Mit der Progesteroninfusion wurden dabei Konzentrationen von durchschnittlich 5 ng Progesteron/ml aufgebaut. Solche Konzentrationen sind typisch für den Beginn der Lutealphase und der Zeitraum der Luteolyse beim Schwein (s. ebenfalls Beispiele in Abb. 4-17 und 4-18). Dabei zeigte sich jedoch auch hier deutlich, daß die Progesteronkonzentrationen im Verlauf der Infusionsphase relativ langsam auf Höchstwerte am Tag 22 anstiegen, dann aber über die folgenden zwei Wochen noch deutlich erhöht blieben, auch wenn ein kontinuierlich abnehmender Trend vorlag. Dieser Verlauf erklärt sich wiederum durch die Einlagerung und spätere Freisetzung von Progesteron durch das Fettgewebe.

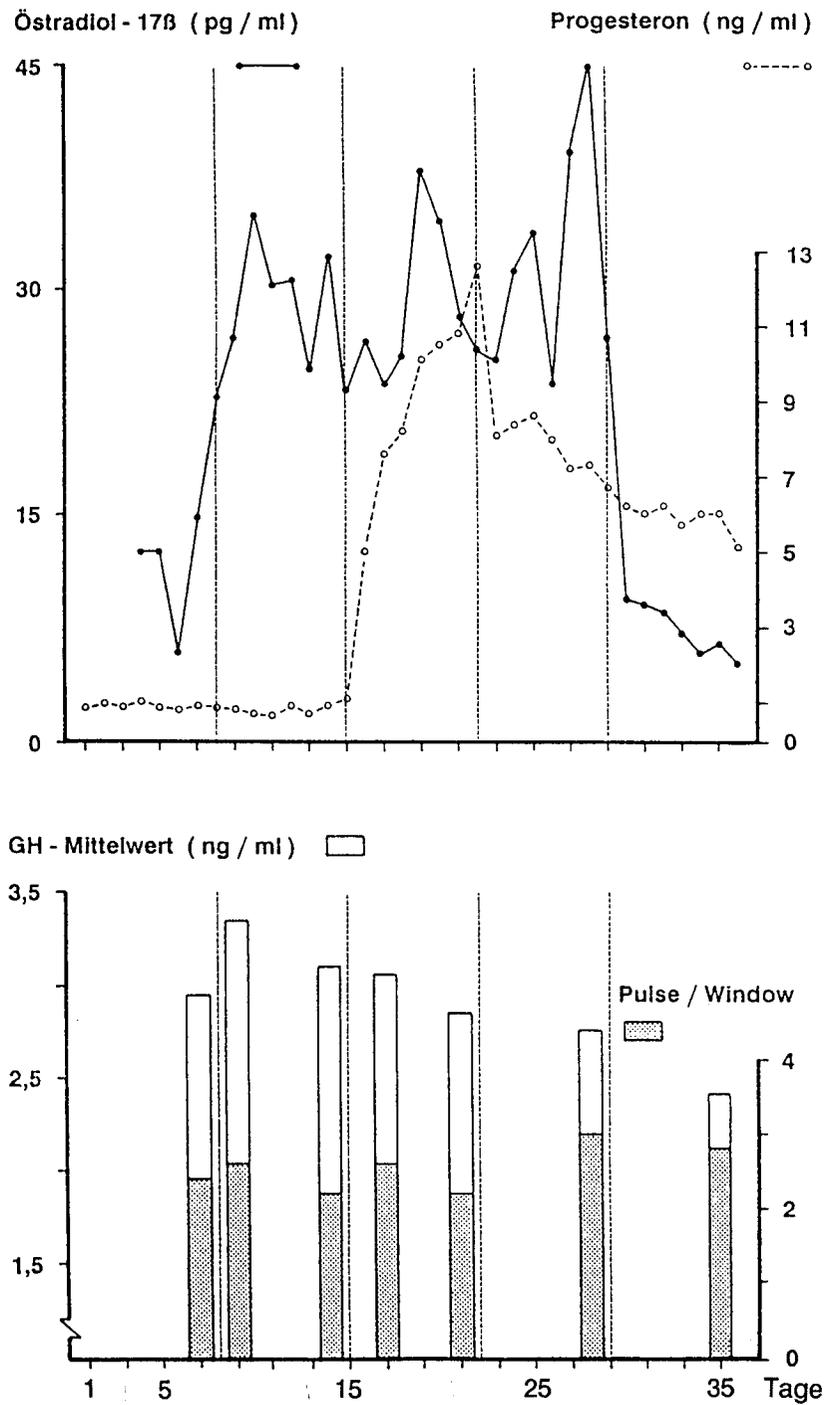


Abb. 3-26: Progesteron- und Östradiolkonzentrationen (oben) sowie die Mittelwerte der GH-Konzentrationen und die Pulsfrequenz der GH-Sekretion (unten) bei 5 Kastraten in den Kontrollwochen (Tag 1-8 und Tag 30-36) sowie den Wochen mit Östradiolinfusion (Tag 9 bis Tag 29) und zusätzlicher Progesteroninfusion (Tag 16-22)

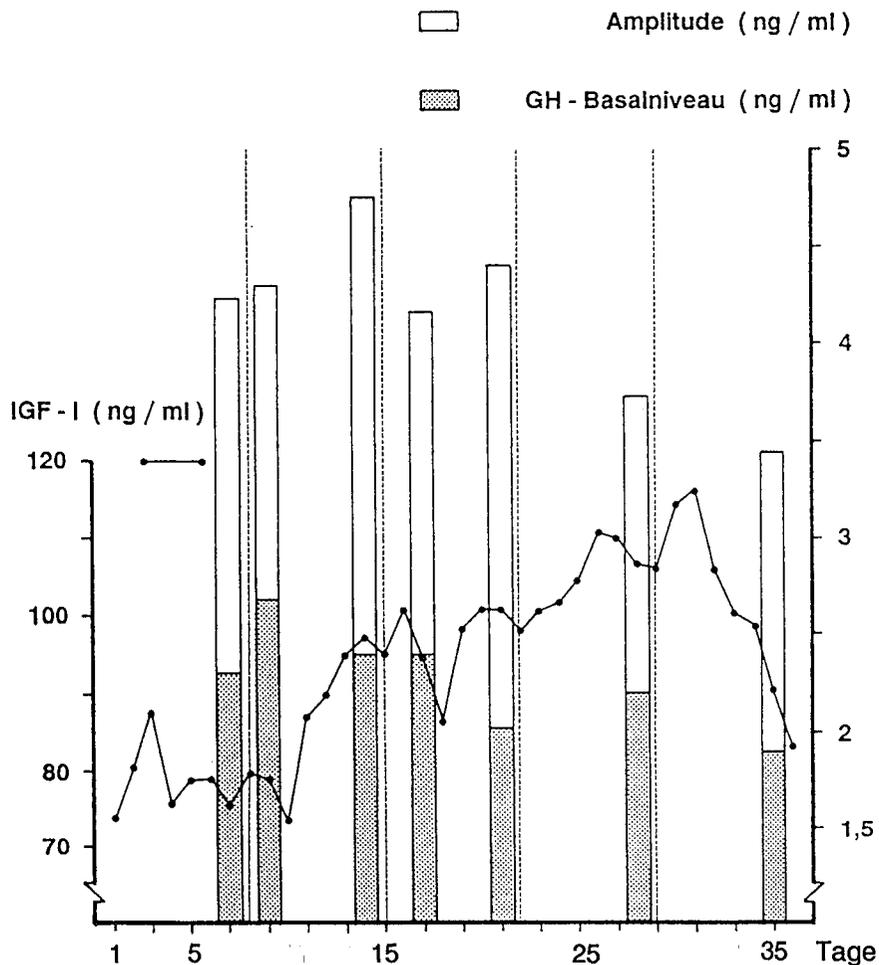


Abb. 3-27: IGF-I-Konzentrationen sowie die Charakteristika der GH-Sekretion (Basalniveau und Amplitude) bei 5 Kastraten in den Kontrollwochen (Tag 1-8 und Tag 30-36) sowie den Wochen mit Östradiolinfusion (Tag 9 bis Tag 29) und zusätzlicher Progesteroninfusion (Tag 16-22)

Die IGF-I-Konzentrationen stiegen ab Tag 11 an (3 Tage nach Beginn der Östradiolinfusion) und erreichten 2 Tage nach Beendigung der Östradiolinfusion das Maximum (Tag 31). Damit war auch bei niedrig dosierten Östrogenen eine Stimulation der IGF-I-Sekretion nachweisbar. Diese niedrig dosierten Östrogene führten auch zu einer Steigerung der GH-Sekretion um 14% am Tag 9, dem zweiten Tag der Östradiolinfusion. Zwischen den Östradiolkonzentrationen und der Amplitude der GH-Sekretion ergab sich dabei ein signifikanter Zusammenhang ($r = +0,36$; $p < 0,05$; $n = 33$). Diese Beziehung war deutlicher, wenn zwischen Östradiol und der Reaktion der GH-Sekretion eine Zeitverschiebung von zwei Tagen berücksichtigt wurde ($r = +0,42$; $p < 0,05$; $n = 33$).

Die durchschnittliche tägliche Steigerung der IGF-I-Sekretion im Verlauf der Östradiol-infusion betrug 2 ng/ml. Dieser Anstieg war steiler in der Östradiol-Infusionswoche, während die IGF-I-Werte in der Woche mit kombinierter Progesteron- und Östradiol-Infusion ein Plateau erreichten und erst nach Beendigung der Progesteroninfusion weiter anstiegen.

Damit zeigt sich auch bei kombinierter Applikation, daß eine stimulierende Wirkung der Östrogene auf die IGF-I-Sekretion vorhanden ist. Die hemmende Wirkung der Gestagene auf die IGF-I-Sekretion wirkte sich jedoch überwiegend darin aus, daß die stimulierende Wirkung der Östrogene abgeschwächt wurde.

Zudem kann die kontinuierliche Abnahme der GH-Mittelwerte z.T. auf die steigenden Progesteronkonzentrationen zurückgeführt werden. Dabei kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß hier auch die negative Feedback-wirkung der angestiegenen IGF-I-Konzentrationen Teil des Wirkungsmechanismus darstellt. Die Korrelation zwischen GH-Basalniveau und Progesteron war dabei invers, jedoch nicht signifikant ($r = -0,28$; $p = 0,11$; $n = 33$). Die niedrigsten GH-Werte wurden im letzten Window bei hohen Progesteron- und niedrigen Östrogenkonzentrationen gemessen. Damit ergeben sich folgende Beziehungen zwischen GH-Sekretion und Steroidkonzentrationen: die Amplitude der Pulse ist signifikant positiv mit den Östradiolwerten korreliert und deutet auf eine verstärkte GH-RH-Freisetzung unter Östrogeneinfluß, während die Progesteronwerte negativ mit dem Basalniveau korrelieren und eine stärkere Somatostatinsekretion andeuten. Für beide Steroide wurde dabei eine Zeitverschiebung von zwei Tagen berücksichtigt.

Aus der Studie kann abgeleitet werden, daß Progesteron eine mäßige Hemmwirkung auf die GH- und die IGF-I-Sekretion hat. Östradiol hingegen stimuliert in niedrigen Dosierungen die GH-Freisetzung und hemmt sie in hohen Dosierungen. Im Gegensatz dazu führten beide in der Infusion verwendeten Dosierungen zu einer Stimulation der IGF-I-Sekretion. Eine Hemmwirkung der Östradiolkonzentrationen auf die IGF-I-Sekretion konnte nur mit supra-physiologischen Dosierungen im Bolusversuch erreicht werden.

Während die inhibierende Wirkung der Progesteroninfusion auf IGF-I über die veränderte GH-Sekretion durchaus erklärbar ist, können die Östrogenwirkungen - trotz der leicht stimulierenden Wirkung auf die pulsatile GH-Freisetzung - nur dann ausreichend erklärt werden, wenn eine GH-unabhängige Stimulation der IGF-I-Freisetzung durch die Leber berücksichtigt wird. So stimulieren Östrogene direkt die Synthese von IGF-I in verschiedenen Zielgeweben, aber auch in Zellkultur (Turner et al., 1994).

Androgeneffekte auf die GH- und IGF-I-Sekretion waren auch bei hohen Androgenwerten nur sehr schwach ausgeprägt. Ob hier eine Aromatisierung der Androgene Voraussetzung für die Wirkung ist, wie es für andere Species nachgewiesen wurde, kann jedoch nicht abgeleitet werden (Metzger & Kerrigan, 1993).

4 Verlauf wachstumsrelevanter Hormone bei wachsenden Schweinen: Einfluß von Alter und Geschlecht

4.1. Männliche Tiere

4.1.1 GH und IGF-I bei wachsenden Börgen und Ebern im ersten Lebensjahr

Wachstumshormon und IGF-I sind auch beim Schwein postnatal die zentralen Hormone der Wachstumsregulation. In der späten Trächtigkeit sowie direkt nach der Geburt werden hohe Wachstumshormonwerte gemessen, während die IGF-I-Konzentrationen niedrig sind (Lee et al., 1993). Dabei betragen die GH-Konzentrationen durchschnittlich 27-95 ng in der späten fetalen Phase (Tag 90-112) und sinken bereits auf 10-30 ng/ml in den ersten 3-7 Lebenswochen. Sie nehmen im ersten halben Jahr kontinuierlich weiter ab, bis Werte von etwa 1-5 ng erreicht werden (Klindt, 1986; Dubreuil et al., 1987; Owens et al., 1991; Bauer, 1992; Krätzl, 1992; Lee et al., 1993). Diese Reduktion der GH-Sekretion ergibt sich insbesondere durch eine geringere Amplitude und damit eine weniger deutliche pulsatile Freisetzung (Klindt & Stone, 1984).

Bei Ebern der Extremrassen Large White und Meishan sinkt die GH-Sekretion in den ersten 45 Lebenstagen um ca. 50%. In diesen altersabhängigen Veränderungen der GH-Sekretion bestehen keine Unterschiede zwischen beiden Rassen und zwischen Ebern und Kastraten (Louveau et al., 1991). Erst ab einem Alter von 140 Tagen waren Unterschiede zwischen Ebern und Kastraten nachweisbar (Louveau et al., 1991).

Die IGF-I-Konzentrationen sind postnatal zunächst niedrig (10-15 ng/ml) und steigen dann langsam (Scanes et al., 1987; Lee et al., 1993), später jedoch rasch auf hohe Werte an (Louveau et al., 1991; Owens et al., 1991; Lee et al., 1993). Der Verlauf erklärt sich durch die zunehmende Expression von GH-Rezeptoren in der Leber. Fetal sind sie nur in der Endphase der Trächtigkeit nachweisbar. Auch in den ersten Lebenswochen ist die Bildung von GH-Rezeptor mRNA noch sehr gering und steigt erst ab Tag 42 deutlich an (Lee et al., 1993).

Im Gegensatz dazu läßt sich mRNA für GH-Rezeptoren im Muskel bereits pränatal in erheblichem Maße nachweisen, die mRNA für den GH-Rezeptor ist in diesem Gewebe postnatal sogar in niedrigeren Konzentrationen vorhanden als vor der Geburt (Lee et al., 1993).

Bindungsstudien zeigen zudem, daß die bei der Geburt vorhandenen GH-Rezeptoren beim Schwein lediglich eine niedrige Affinität aufweisen. Erst ab einem Alter von 100 Tagen nehmen die Rezeptoren mit hoher Affinität deutlich zu. So steigt im Altersabschnitt 105-165 Tage die Kapazität der hochaffinen Rezeptoren um das 10-fache. Parallel werden zunehmende IGF-I-Konzentrationen gemessen (Gluckmann & Breier, 1989; Breier et al., 1989; Breier & Gluckmann, 1991).

Während damit zur frühen postnatalen Entwicklung der GH- und IGF-I-Sekretion detaillierte Kenntnisse vorliegen, beschränken sich Arbeiten an wachsenden Tieren meist auf den Alters- bzw. Gewichtsabschnitt, der für Mastfragen relevant ist. Grundsätzliche Untersuchungen zur längerfristigen Entwicklung der GH- und IGF-I-Sekretion beim Schwein bis zum Erreichen des maturaen Gewichts fehlen. Im Rahmen verschiedener eigener Untersuchungen konnte der altersabhängige Verlauf von IGF-I in Beziehung zu anderen stoffwechselrelevanten Hormonen bei Ebern und Kastraten sowie bei Ebern extremer Rassen und Keilern dargestellt werden.

Dabei wurde insbesondere der Altersabschnitt bis zu einem Jahr untersucht.

Grundlegende Daten bei Börgen und Ebern der Herkunft Pi x DL wurden im Rahmen einer Intensivstudie zur Ebermast erhoben (s. auch Herold, 1995). Bei diesen Ebern (n=10) und Börgen (n=8) wurden Wachstumsverlauf und endokrine Daten über den Gewichtsabschnitt 55 bis 100 kg erfaßt.

Wesentliche Daten zur Gewichtsentwicklung und zur Futteraufnahme sind in Abb. 4-1 zusammengefaßt. Da die Tiere zu Versuchsbeginn etwa gleich schwer waren, ihr Alter jedoch nicht bekannt war, wurde für die weitere Auswertung und für die Korrektur von Alterseffekten als Bezugsbasis die Versuchsdauer gewählt. Die Auswertung der Futteraufnahme macht deutlich, daß die ad-libitum Futteraufnahme der Eber weitaus geringer war als die der Kastraten, obwohl die Gewichtsentwicklung ab der 4. Versuchswoche nahezu identisch verlief. Bei den Ebern ist die Futteraufnahme bereits zu Versuchsbeginn (2. Woche) um 12% niedriger als bei den Kastraten. Die Differenz vergrößert sich innerhalb der nächsten beiden Wochen auf 28% (4. Woche). In den letzten vier Versuchswochen schwankt die Differenz in der Futteraufnahme von Ebern und Kastraten zwischen -17% und -20%. Damit ergab sich eine um etwa 8% günstigere Futtermittelnutzung bei den Ebern. Die Überlegenheit der Eber in diesem Kriterium stimmt mit unseren Befunden im Rahmen anderer Mastversuche überein (Claus & Weiler, 1994b; Weiler et al., 1995b; Neupert et al., 1995).

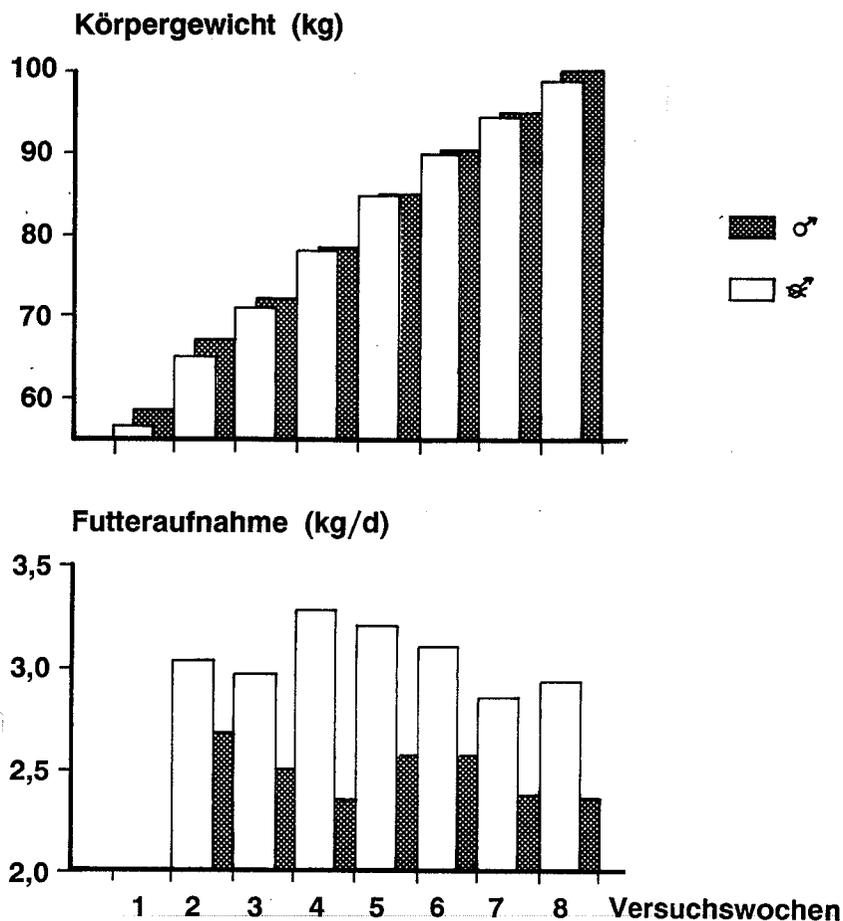


Abb. 4-1: Körpergewichtsentwicklung und ad-libitum Futtermittelaufnahme von Ebern (dunkel) und Borgen (hell) im Untersuchungszeitraum (LS-Means)

Als endokrine Parameter wurden GH, IGF-I und Testosteron ausgewertet. Neben der Messung von IGF-I in täglichen Blutproben und GH in wöchentlichen Intensivproben (Dauer der Probenahme: 6 h, Intervall: 20 min) wurden in diese Studie auch serielle Messungen des Osteoblastenprodukts Osteocalcin einbezogen, um die Syntheseleistung der Osteoblasten im Wachstumsverlauf kontinuierlich zu beschreiben. Aufgrund der divergierenden Literaturangaben zur Wirkung von GH auf die Knochenbildung bei Ebern und Kastraten (s. Kap. 3.1.1.3) sollte bei beiden Geschlechtern erstmals die altersabhängige Entwicklung der Osteoblastenaktivität dargestellt und in Beziehung zur GH- und IGF-I-Bildung gesetzt werden. Der Verlauf der endokrinen Parameter und der Osteocalcinkonzentrationen sind für die beiden Geschlechter in 4-2 dargestellt.

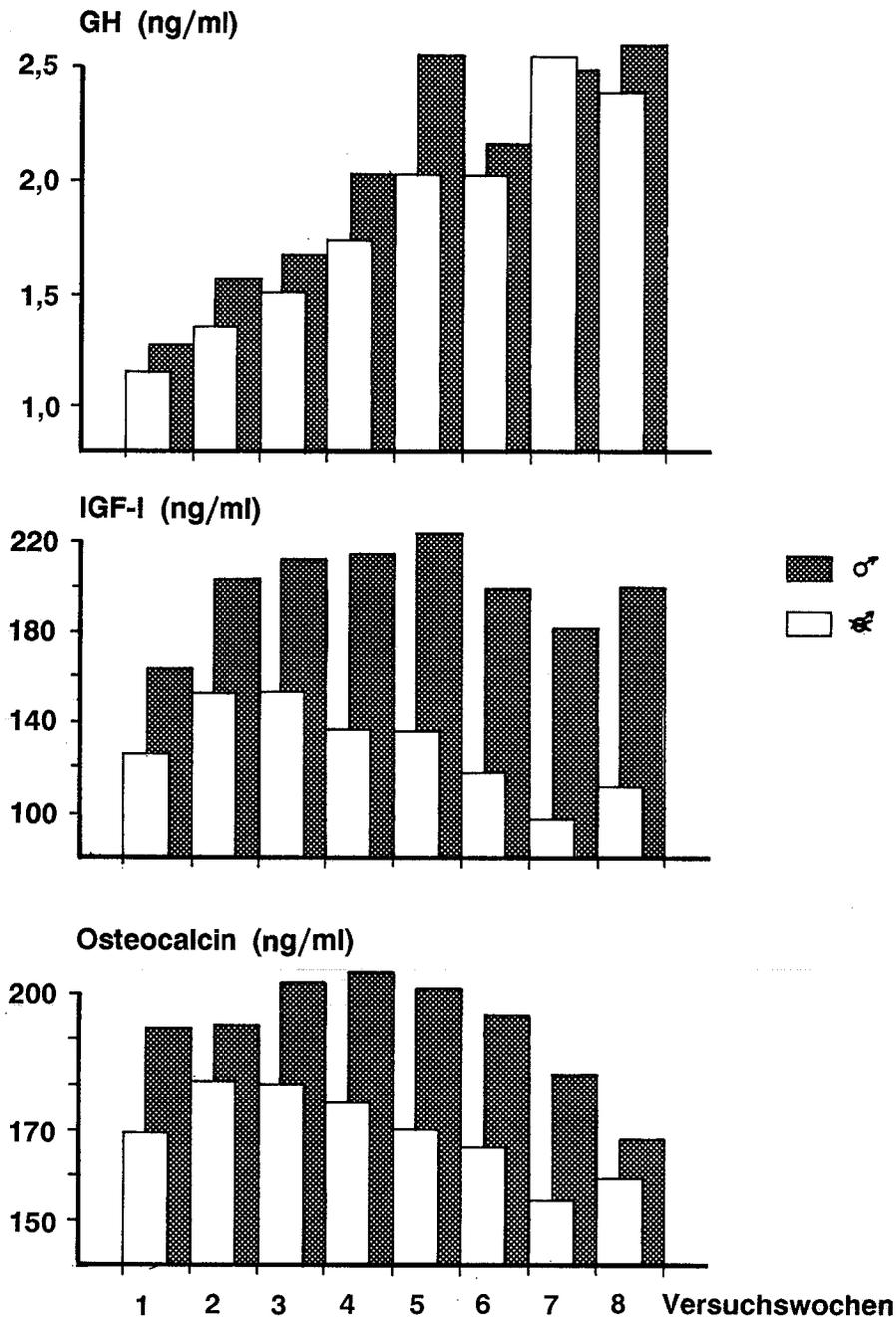


Abb. 4-2: Wochenmittelwerte der GH-Sekretion (Basis: ein Window/Tier und Woche, Window-Dauer: 6h, Probenahmeintervall: 20 min), der IGF-I-Konzentrationen (Basis: tägliche Proben) und der Verlauf der Osteocalcin-Werte (Basis: tägliche Proben) von Ebern (dunkel) und Börger (hell) im Untersuchungszeitraum (LS-Means)

Es ist offensichtlich, daß Eber in der IGF-I-Sekretion durchgängig ein höheres Niveau aufwiesen als die Kastraten. Dabei war jedoch sowohl bei Einzeltieren als auch anhand der Mittelwertskurven kein kontinuierlicher Trend mit zunehmendem Alter nachweisbar. Beim Einzeltier waren Alterseffekte z.T. durch eine rhythmische IGF-I-Sekretion überlagert. Im Durchschnitt stiegen die IGF-I-Konzentrationen bei den Kastraten bis zur 3. Versuchs-

woche (Durchschnittsgewicht: 71 kg) an und sanken dann auf Werte um 100 ng/ml. Bei Ebern war dieser Anstieg bis zur 5. Versuchswoche (Durchschnittsgewicht: 85 kg) nachweisbar, dann sanken die IGF-I-Konzentrationen leicht ab. Die Werte der Eber lagen jedoch stets über denen der Kastraten.

Die Osteocalcinwerte sind bei den Ebern deutlich höher als bei den Kastraten und liegen im Niveau erheblich über den Werten beim Menschen mit vergleichsweise langsamem Knochenwachstum (Hauschka et al., 1989; Blumson et al., 1994). Auch stimmt das erhöhte Niveau der Osteocalcin-Konzentrationen bei den Ebern mit der in der Literatur beschriebenen Tendenz zu höheren Knochengewichten bei Ebern und Gonadensteroid-substituierten Kastraten überein (Chaundhary & Price, 1987). Der Verlauf der Osteocalcin-Werte spiegelt dabei bei beiden Geschlechtern prinzipiell die Veränderungen der IGF-I-Konzentrationen wider.

In der GH-Sekretion wiesen sowohl Kastraten als auch Eber mit steigendem Alter eine deutlich zunehmende Tendenz auf, so daß Kastraten in der 7. Versuchswoche und Eber in der 5. bzw. 8. Versuchswoche höchste Werte erreichen. Das durchschnittliche Körpergewicht der Kastraten betrug zu diesem Zeitpunkt 95 kg, das der Eber 85 und 100 kg. Der altersabhängige Trend war dabei stärker ausgeprägt als die Geschlechtsunterschiede.

Die GH-Sekretion der Eber unterschied sich von der bei Kastraten weniger im Niveau als im Sekretionsmuster (Beispiel Abb. 4-3). Im Rahmen dieser Arbeit wurde die GH-Sekretion durch Messung von 6 Stunden-Windows im wöchentlichen Abstand charakterisiert. Ein Beispiel für die altersabhängigen Veränderungen bei Ebern und Kastraten ist für jeweils ein Einzeltier in Abb. 4-3 dargestellt, die Durchschnittswerte der GH-Sekretion sind in Abb. 4-2 zusammengefaßt.

Die Einzelprofile zeigen, daß die Unterschiede weniger durch die basale GH-Sekretion hervorgerufen werden als in einer deutlicheren Pulsatilität bei Ebern, da GH-Pulse nahezu exklusiv bei den Ebern zu beobachten waren. Hierbei wurden ansteigende Werte dann als Puls definiert, wenn sie den Mittelwert des Windows um mehr als eine Standardabweichung überschritten.

Durchschnittswerte für die erfaßten Parameter (LS-means \pm SEM) sowie die statistische Überprüfung der Geschlechtsunterschiede sind in Tabelle 4-1 zusammengefaßt.

Die Überlegenheit der Eber zeigt sich in dieser Studie nahezu ausschließlich in der Futterverwertung. Wie experimentell in Kap. 3.3.2.1 und 3.3.2.2 nachgewiesen, reduzieren Androgene und Östrogene dosisabhängig die ad-libitum Futteraufnahme. Zudem tragen die erhöhten IGF-I-Werte bei Ebern zur Überlegenheit bei, wie die statistische Auswertung in Tab. 4-12 zeigt. Die höheren IGF-I-Werte bei den intakten männlichen Tieren können überwiegend auf die Wirkung der testikulären Östrogene zurückgeführt werden (s. Kap. 3.3.2.1 und 3.3.2.2).

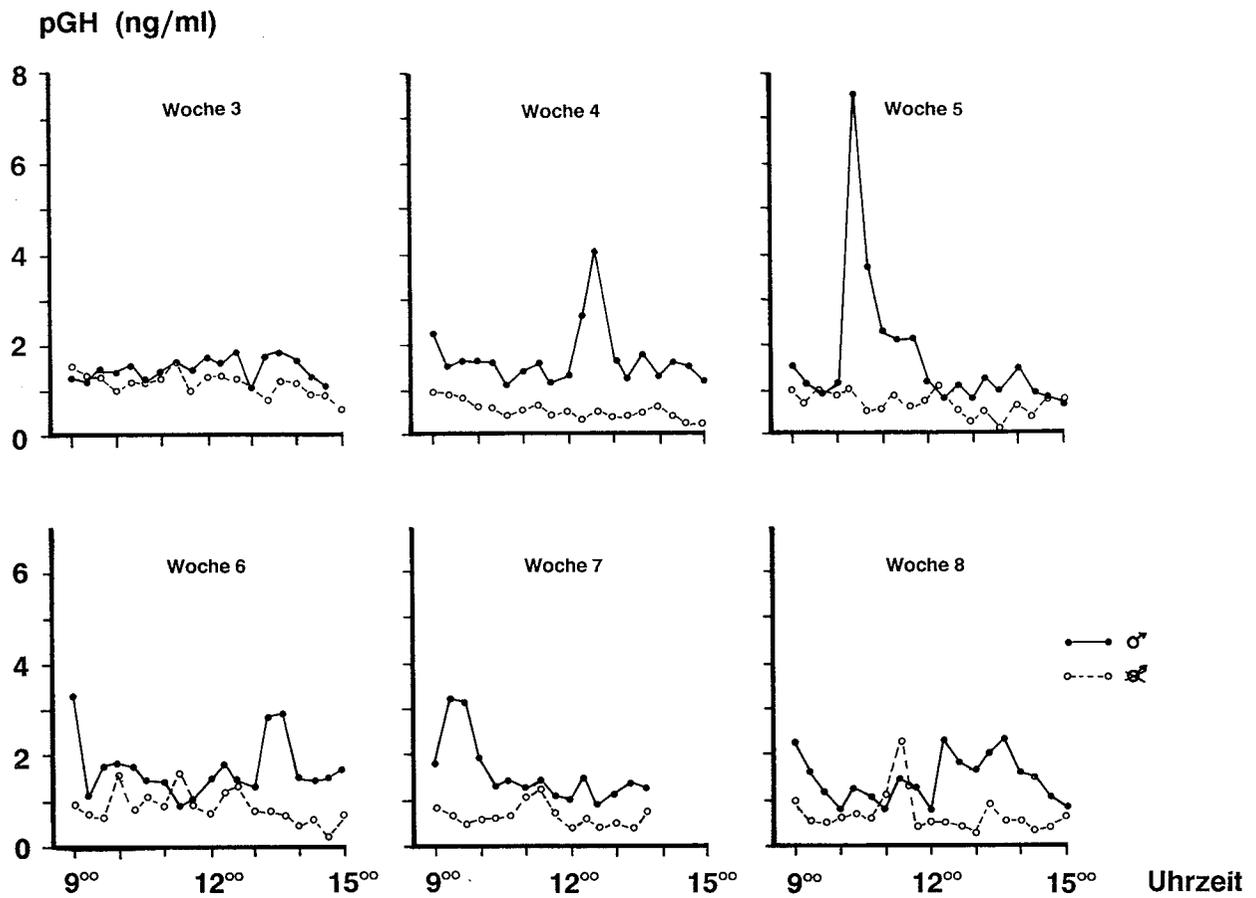


Abb. 4-3 GH-Sekretion bei einem Eber (durchgezogene Linie) und einem Kastraten über einen Zeitraum von sechs Wochen. Das Gewicht zu Versuchsbeginn (Woche 3) betrug 68,1 kg (Kastrat Kuki) bzw. 73,5 kg (Eber Ernst); Woche 8: 102 kg (Kastrat Kuki) bzw. 105,5 kg (Eber Ernst).

Auch wenn hier keine Östrogenmessungen integriert wurden, kann davon ausgegangen werden, daß parallel zu den Androgenen auch Östrogene gebildet wurden (Claus et al., 1983, 1985a,b; s. auch 4.1.2). Andererseits bedingen die Androgene durch ihre antikatabole Wirkung eine verbesserte Futtermittelnutzung (Claus & Weiler, 1994b). Aufgrund der stimulierenden Wirkung der Hodenhormone sind die IGF-I-Werte bei den Ebern trotz der niedrigeren Futteraufnahme höher als bei den Kastraten. Dies ist zunächst überraschend, da die IGF-I-Sekretion stark durch die Energieversorgung beeinflusst wird (s. Kap. 5.3). Die Reduktion der IGF-I-Werte in der 6.-8. Woche geht jedoch mit besonders niedriger Futteraufnahme einher. Bei den Kastraten kann der IGF-I-Verlauf durch die Veränderungen der Futteraufnahme nicht vollständig erklärt werden.

Tabelle 4-1: Geschlechtsunterschiede in den GH-, IGF-I- und Osteocalcin-Konzentrationen bei Ebern und Kastraten (LS-means \pm SEM; Modell: Geschlecht, Tier(Geschlecht), Versuchsdauer(Geschlecht), Gewicht)

Kriterium (Messungen)	Eber	Signifikanz	Kastraten
GH-Mittelwerte (ng/ml) (96 Windows) ¹	2,03 \pm 0,89	ns	1,84 \pm 0,88
IGF-I (ng/ml) (692)	195 \pm 1,97	***	123 \pm 2,37
Osteocalcin (ng/ml) (714)	188 \pm 1,35	***	167 \pm 1,70
Testosteron ² (ng/ml) (69)	2,35 \pm 0,12		-
Futteraufnahme (kg/Tag) ¹ (110)	2,43 \pm 0,04	***	3,05 \pm 0,003
tägliche Zunahmen (g) ¹ (114)	769 \pm 27,3	**	891 \pm 32,4

¹:Berechnungsbasis: jeweils Mittelwert des Windows; dabei 19 Messungen pro Window ²: bei Ebern Basis Wochenmittelwerte, bei Kastraten nicht bestimmt

In einer anderen Studie, einem Fütterungsversuch mit Kastraten (n=24, baden-württembergisches Hybridprogramm), die mit sechs unterschiedlichen Rationen gemästet wurden (Versuchsaufbau und Rationsgestaltung s. Kap. 5.3), zeigten sich im gleichen Gewichtsabschnitt (55-100 kg, Altersabschnitt: 115-220 Tagen) klare Alterseinflüsse auf die GH- und IGF-I-Sekretion (s. auch Möhn, 1994; Knepper, 1992). IGF-I wurde dabei in täglichen Blutproben gemessen, während für die GH-Messungen Window-samplings bei einem Gewicht von 60, 80 und 100 kg durchgeführt wurden. Der Verlauf der IGF-I-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Alter ist in Abb. 4-4 für Gruppen mit bedarfsgerechter Energieversorgung sowie für Gruppen mit 20%iger Energierestriktion

zusammengefaßt. Zwischen IGF-I und dem Alter konnte in dieser Studie eine hochsignifikant positive Korrelation nachgewiesen werden ($r = +0,20$, $p < 0,001$, $n = 1504$), wenn Rations- und Individualeffekte bereinigt wurden.

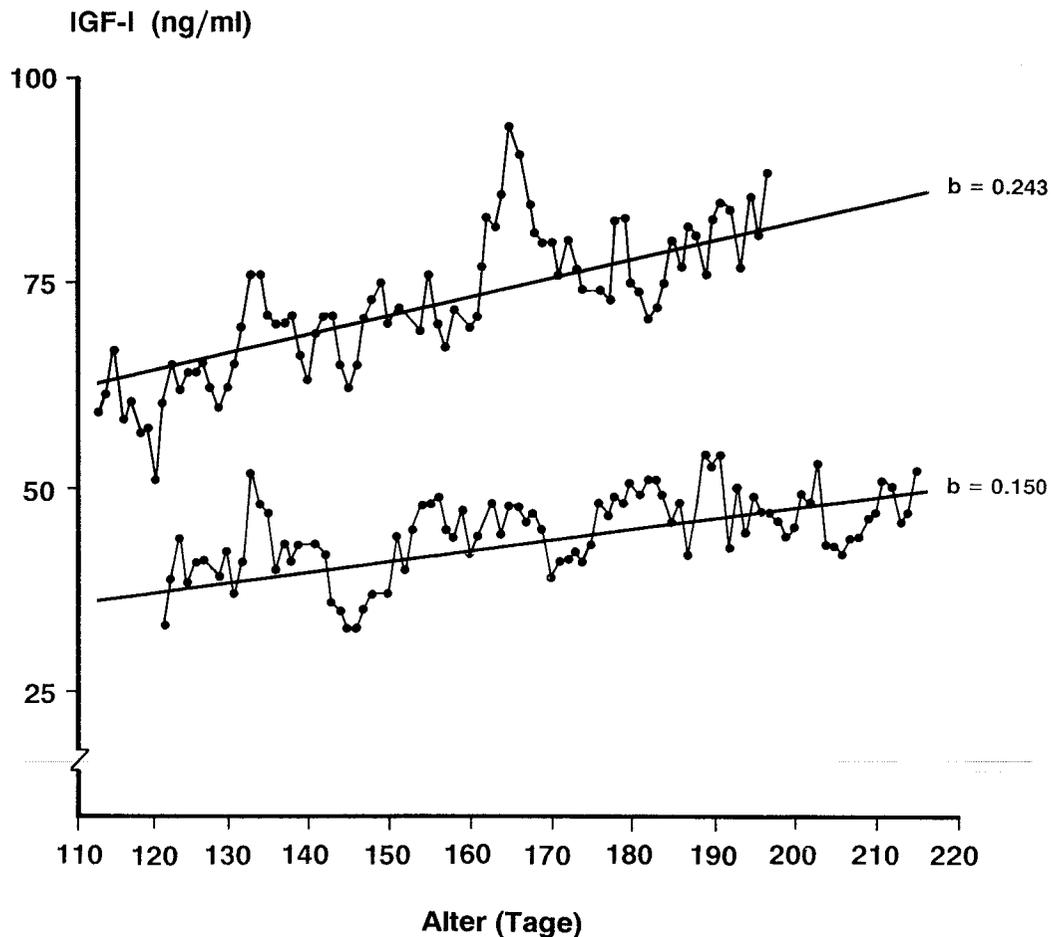


Abb. 4-4: Verlauf der IGF-I-Konzentrationen bei Kastraten mit bedarfsgerechter Fütterung ($n=16$; obere Kurve) und bei Energierestriktion um 20% ($n=8$; untere Kurve) im Altersabschnitt 110-210 Tage (Gewichtsabschnitt 55-100 kg).

Die Verlaufskurven zeigen, daß IGF-I bei beiden Gruppen altersabhängig steigt, auch wenn das Ausgangsniveau und das Ausmaß des Anstiegs durch die Energierestriktion erheblich beeinträchtigt sind. Bei den mit Energie bedarfsgerecht gefütterten Tieren stiegen die IGF-I-Konzentrationen um 0,24 ng/Tag, während bei den energetisch um 20% unterversorgten Gruppen die Konzentrationen nur um 0,15 ng/Tag stiegen.

Auch wenn die Intensivprobenahme für die GH-Messungen gewichtabhängig erfolgte, konnten Einflüsse des Alters nachgewiesen werden. Die durchschnittlichen GH-Konzentrationen bei 60, 80 und 100 kg sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Die Gegenüberstellung in Tabelle 4-2 zeigt bereits, daß die Amplitude mit steigendem Gewicht kontinuierlich abnimmt.

Tabelle 4-2: Kriterien der GH-Sekretion (ng/ml) in Abhängigkeit vom Lebendgewicht ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

	Gewichtsklasse		
	60 kg n=23	80 kg n=20	100 kg n=11
Mittelwert	2,21 \pm 0,30	1,93 \pm 0,16	1,97 \pm 0,53
Basalniveau*	1,34 \pm 0,22	1,21 \pm 0,17	1,34 \pm 0,48
Amplitude**	2,94 \pm 0,47	2,51 \pm 0,52	1,79 \pm 0,36

* Basalniveau: 20% niedrigste Werte des Windows; ** Amplitude: Maximalwert ($> \text{Mittelwert} \pm \text{SD}$) minus Basalniveau

Aufgrund der unterschiedlichen Wachstumsgeschwindigkeiten (Spanne der täglichen Zunahmen bei den Fütterungsgruppen: 624 - 899 g/Tag) bei den verschiedenen Rationen traten innerhalb einer Gewichtsklasse erhebliche Unterschiede im Alter der Tiere auf. Eine getrennte Auswertung zeigt, daß die GH-Amplitude stärker vom Alter als vom Gewicht beeinflusst war (Alter: $r = -0,32$, $p < 0,05$, $n = 54$; Gewicht: $r = 0,30$, $p < 0,05$, $n = 54$). Dieser Zusammenhang wird besonders deutlich, wenn zwei Gruppen verglichen werden, die mit unterschiedlichen Mengen (80% bzw. 100% des Bedarfs) der gleichen Futtermischung gefüttert wurden. In Abb. 4-5 ist dieser Vergleich für die Gruppen dargestellt, die mit hohem Proteingehalt in der Ration (Futter 2: 16,7% RP, 14,9 MJ ME), aber mit 100% (Futter 2) bzw. 80% (Futter 2-80) des Bedarfs gefüttert wurden.

Daß in dieser Arbeit deutlichere Alterseffekte als im vorangegangenen Versuch darstellbar waren, liegt insbesondere daran, daß durch die unterschiedlichen Rationen und die resultierenden Differenzen in den täglichen Zunahmen auch ein größerer Altersabschnitt abgedeckt werden konnte. So konnte z.B. bei isolierter Betrachtung der Gruppe mit Überschußversorgung an essentiellen Aminosäuren und hohem Energieniveau auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen IGF-I und Alter mehr nachgewiesen werden. Vielmehr erreichten diese Tiere bereits mit 65 kg Lebendgewicht ein Plateau der IGF-I-Konzentration, so daß bis zu einem Lebendgewicht von 95 kg weitgehend konstante Werte gemessen wurden, mit nachfolgend leicht fallendem Trend.

Damit zeigen die Befunde bis zu einem Gewicht von 100 kg, daß der IGF-I-Verlauf durch Geschlechts- und Rationseinflüsse modifiziert wird, dabei jedoch stets mit den altersabhängigen Veränderungen des Wachstumsvermögens einhergeht. So erreichen in der ersten Studie die Pi x DL Kastraten sehr früh ein Maximum der IGF-I-Sekretion. Dies stimmt mit Befunden aus der Mastleistungsprüfung überein, daß Mastschweine der Rasse DL maximale tägliche Zunahmen in einem höheren Gewichtsabschnitt (ca. 70 kg) als Tiere der Rassen Pietrain oder LB realisieren (ca. 65 kg; Schmidt, 1988), während die maximale Futteraufnahme erheblich später erreicht wird.

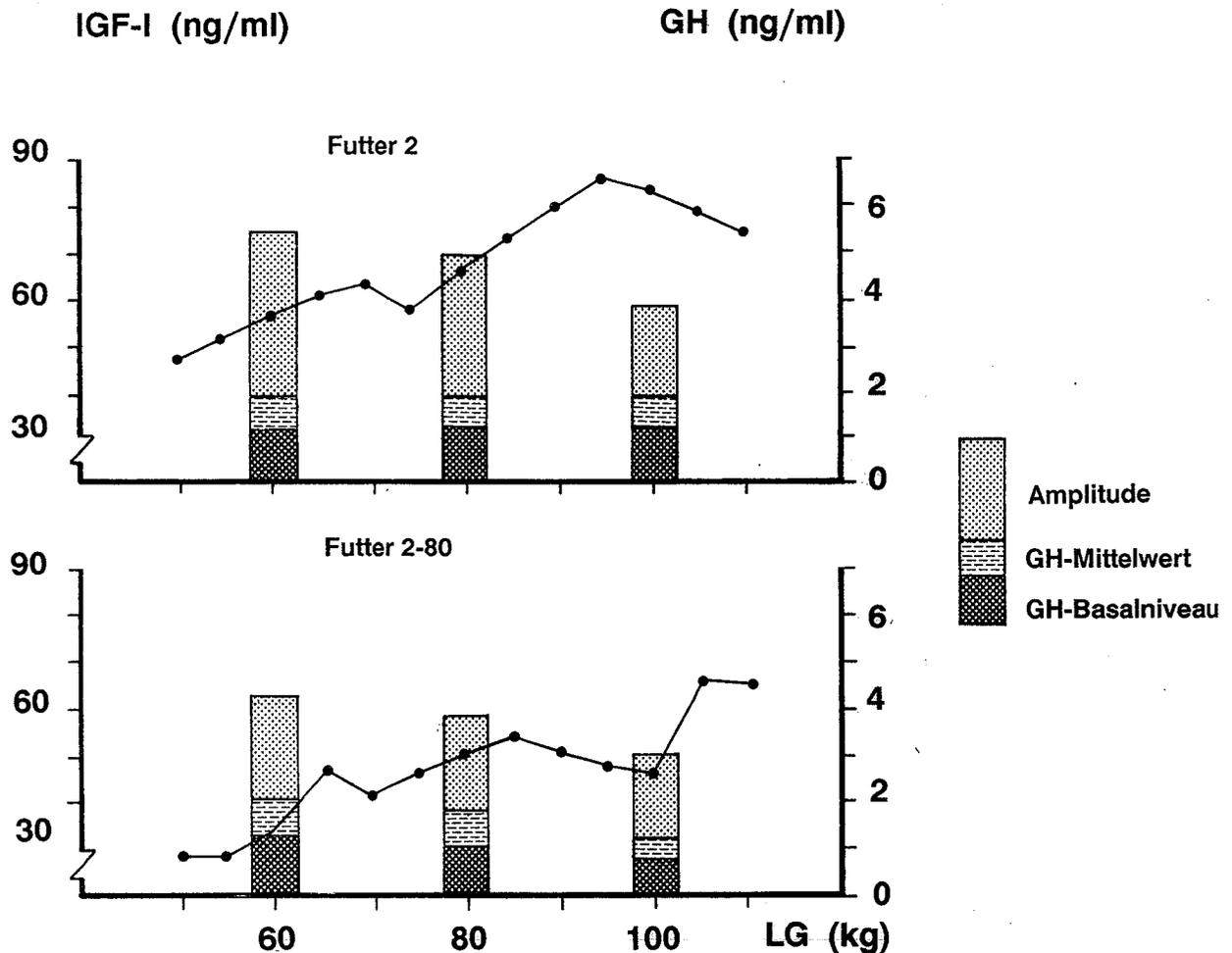


Abb. 4-5: Verlauf der GH-Mittelwerte, des GH-Basalniveaus, der GH-Amplituden und der IGF-I-Konzentrationen bei jeweils 4 Kastraten im Gewichtsabschnitt 50-110 kg bei bedarfsgerechter Fütterung (Futter 2) bzw. Energierestriktion um 20 % (Futter 2-80; Erläuterungen zur Rationsgestaltung s. Kap. 5.3; Tab. 5-19). Das Alter bei der Window-Probennahme der bedarfsgerecht gefütterten Tiere betrug 145 (60 kg), 175 (80 kg) und 192 Tage (100 kg), das der restriktiv gefütterten Tiere entsprechend 159, 189 und 214 Tage.

Diese Angaben zur maximalen Wachstumsgeschwindigkeit weisen zudem eine gute Übereinstimmung mit dem Maximum der IGF-I-Sekretion in der ersten Studie auf. Bei Ebern hingegen ist von einer zusätzlichen Erhöhung des Wachstumsvermögens aufgrund der Hodenhormone auszugehen und einem späteren Maximum der täglichen Zunahmen (Knudson et al., 1985). Die Beziehungen zwischen endokrinen Parametern und den Kriterien der Mastleistung sind in Kap. 4.1.3 weiter ausgewertet.

Da über den weiteren altersabhängigen Verlauf dieser Hormone wenig bekannt ist, wurden in einer weiteren Studie jeweils Tiere bis zu einem Alter von entweder 9 oder 12 Monaten untersucht. Für diese Langzeitstudie wurden Eber der drei Extrempopulationen Wildschwein, Meishan und Large White mit einem Alter von ca. 20 Wochen chronisch

kanuliert. Über die Dauerkatheter wurden täglich Blutproben zur Messung von IGF-I, Cortisol, Testosteron, Östradiol und Osteocalcin gewonnen (IGF-I: s. auch Schnoebelen, 1993; Essig, 1995; Osteocalcin und Testosteron: s. auch Essig, 1995). Zusätzlich wurden täglich die freiwillige Futteraufnahme und wöchentlich die Gewichtsentwicklung erfaßt (Ergebnisse s. Kap. 2.3.1). Der altersabhängige Verlauf von IGF-I, Testosteron, Östradiol, Cortisol und Osteocalcin sind in den Abb. 4-6 bis 4-10 zusammenfassend dargestellt. Niveauunterschiede in der Sekretion der untersuchten Hormone zwischen den Genotypen sind in Kap. 5.1 besprochen.

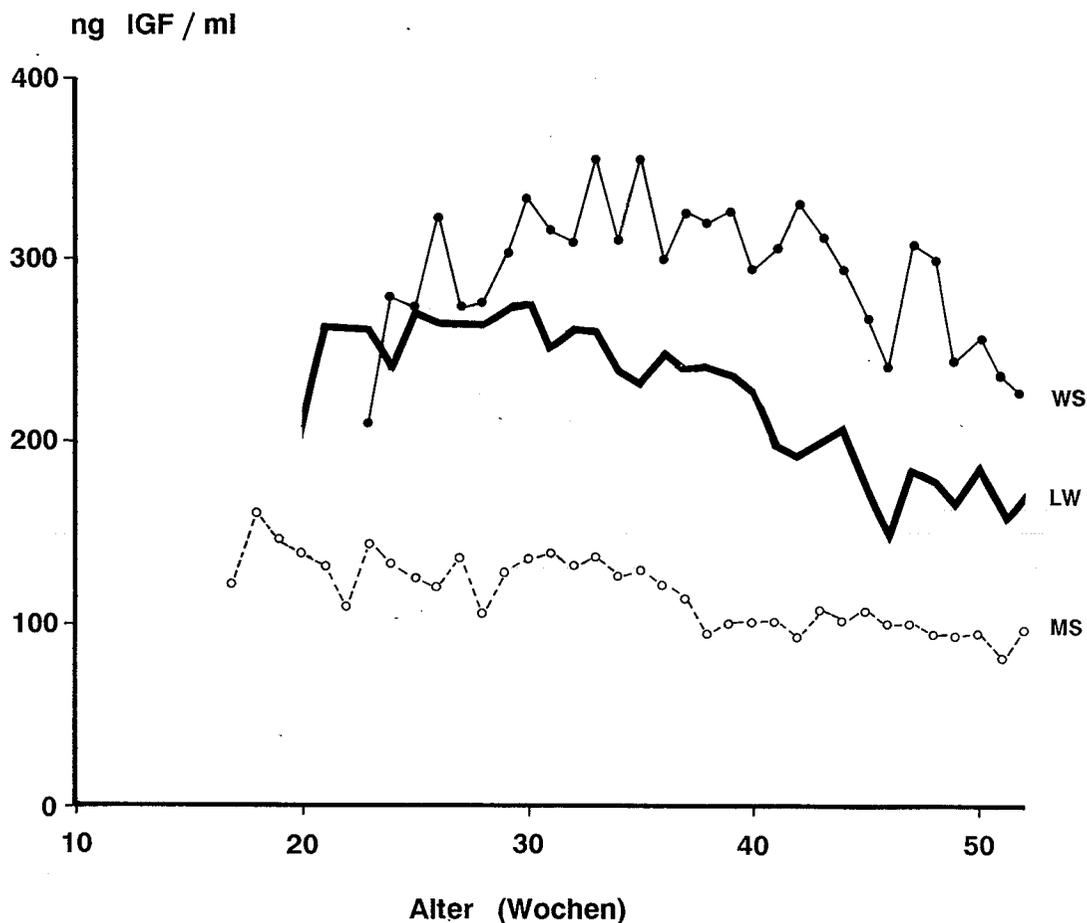


Abb. 4-6: IGF-I-Sekretion bei wachsenden Keilern (n=11) sowie Ebern der Rassen Large White (n=12) und Meishan (n=11) im ersten Lebensjahr (Wochenmittelwerte berechnet auf Basis täglicher Meßwerte).

IGF-I weist bei den drei Genotypen einen einheitlich sinkenden Trend mit zunehmendem Alter auf. Diese Abnahme ist bei der Rasse Meishan am deutlichsten nachweisbar, da bei den anderen Gruppen saisonale Effekte und damit Wechselwirkungen mit den Gonadensteroiden den Alterseinfluß verschleiern.

Solche saisonalen Effekte sind bei den Wildschweinen für den ausgeprägten Anstieg der Hodensteroidwerte in der 32.-35. Woche verantwortlich. Während zwischen der 20. und 30. Lebenswoche die Eber der Rasse Meishan die beiden anderen Genotypen bei weitem in der Testosteronsekretion übertreffen und danach einen schwach sinkenden Trend aufweisen, erreichen die beiden anderen Genotypen in der 34. Lebenswoche (Ende November, Anfang Dezember) ein saisonales Maximum.

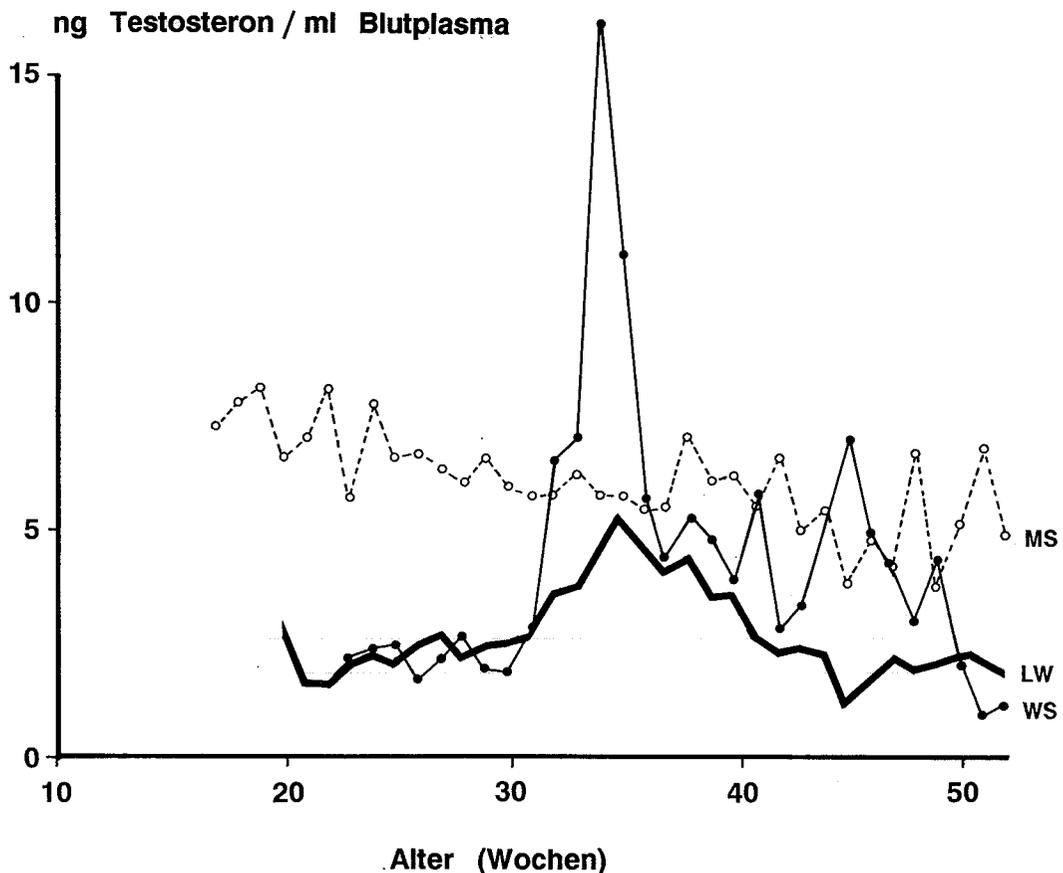


Abb. 4-7: Testosteron-Sekretion bei wachsenden Keilern ($n=11$) sowie Ebern der Rassen Large White ($n=12$) und Meishan ($n=11$) im ersten Lebensjahr (Wochenmittelwerte berechnet auf Basis von Meßwerten im Abstand von drei Tagen).

In der Östradiolsekretion sind zwischen Haus- und Wildschweinen nur geringe Unterschiede nachweisbar, während die Meishan-Eber zu nahezu jedem Zeitpunkt etwa doppelt so hohe Werte aufweisen wie die beiden anderen Genotypen.

Einen prinzipiell ähnlichen Verlauf zeigten auch die Östradiolkonzentrationen, die bei allen Genotypen hochsignifikant mit den Testosteronwerten korrelierten (s. Tab. 4-6).

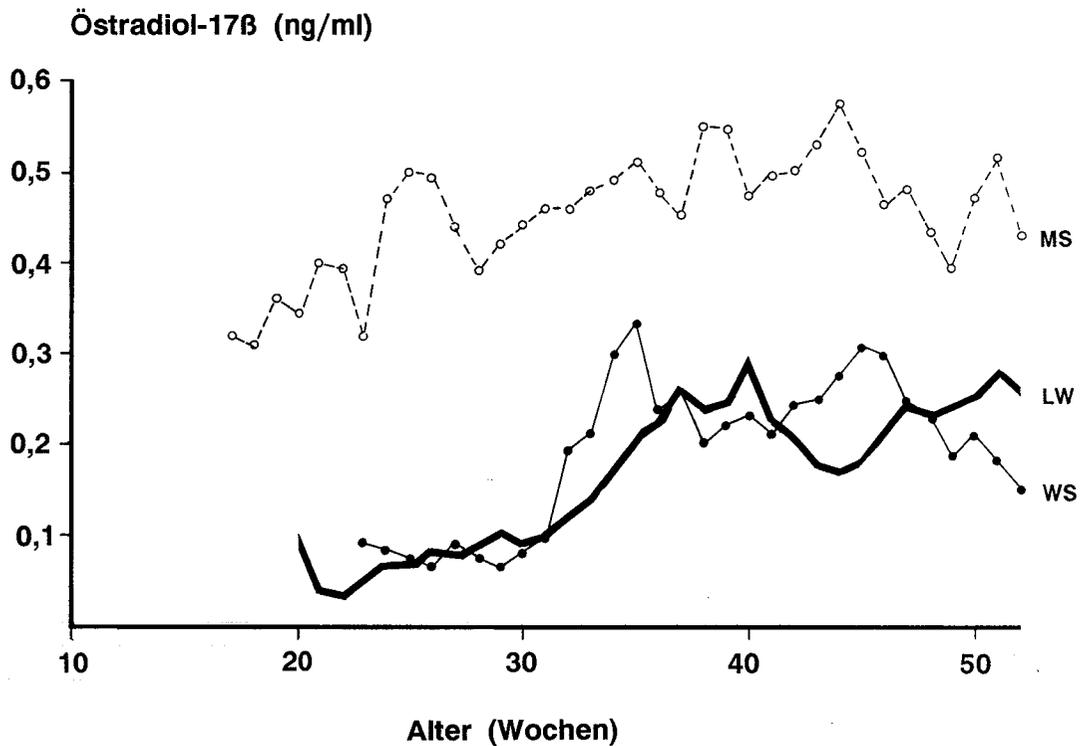


Abb. 4-8: Östradiol-Sekretion bei wachsenden Keilern (n=11) sowie Ebern der Rassen Large White (n=12) und Meishan (n=11) im ersten Lebensjahr (Wochenmittelwerte berechnet auf Basis von Meßwerten im Abstand von drei Tagen)

Auch die Cortisolsekretion weist genotyp- und altersabhängige Unterschiede auf. Bei den Rassen Meishan und Large White steigen die Cortisolkonzentrationen nahezu parallel mit zunehmendem Alter an, während die anfangs starken Konzentrationsschwankungen bei den Wildschweinen zwar geringer werden, ein altersabhängiger Trend jedoch nicht deutlich ist. Die Niveau-Unterschiede zwischen den Genotypen sind in Kap. 5.1 weiter ausgewertet.

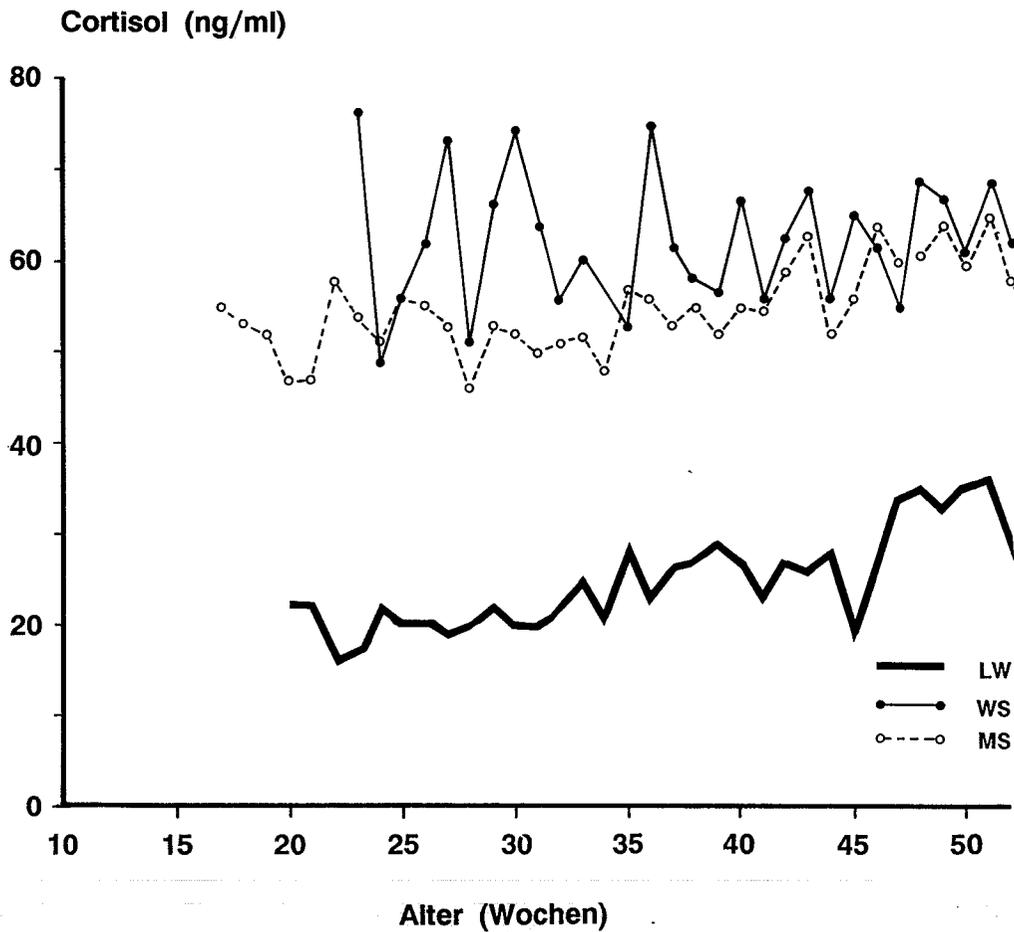


Abb. 4-9: Cortisol-Sekretion bei wachsenden Keilern ($n=11$) sowie Ebern der Rassen Large White ($n=12$) und Meishan ($n=11$) im ersten Lebensjahr (Wochenmittelwerte berechnet auf Basis von Meßwerten im Abstand von drei Tagen)

Die Osteocalcinkonzentrationen weisen bei allen drei Genotypen einen unterschiedlichen Verlauf auf. So sinken die Osteocalcinwerte bei den Large White-Ebern kontinuierlich ab der 25. Lebenswoche, während sie bei den Meishan-Ebern und Wildschweinen keine eindeutige Altersabhängigkeit aufweisen.

Die Korrelationen zwischen dem Alter und den erfaßten Parametern sind in Tabelle 4-3 zusammengefaßt.

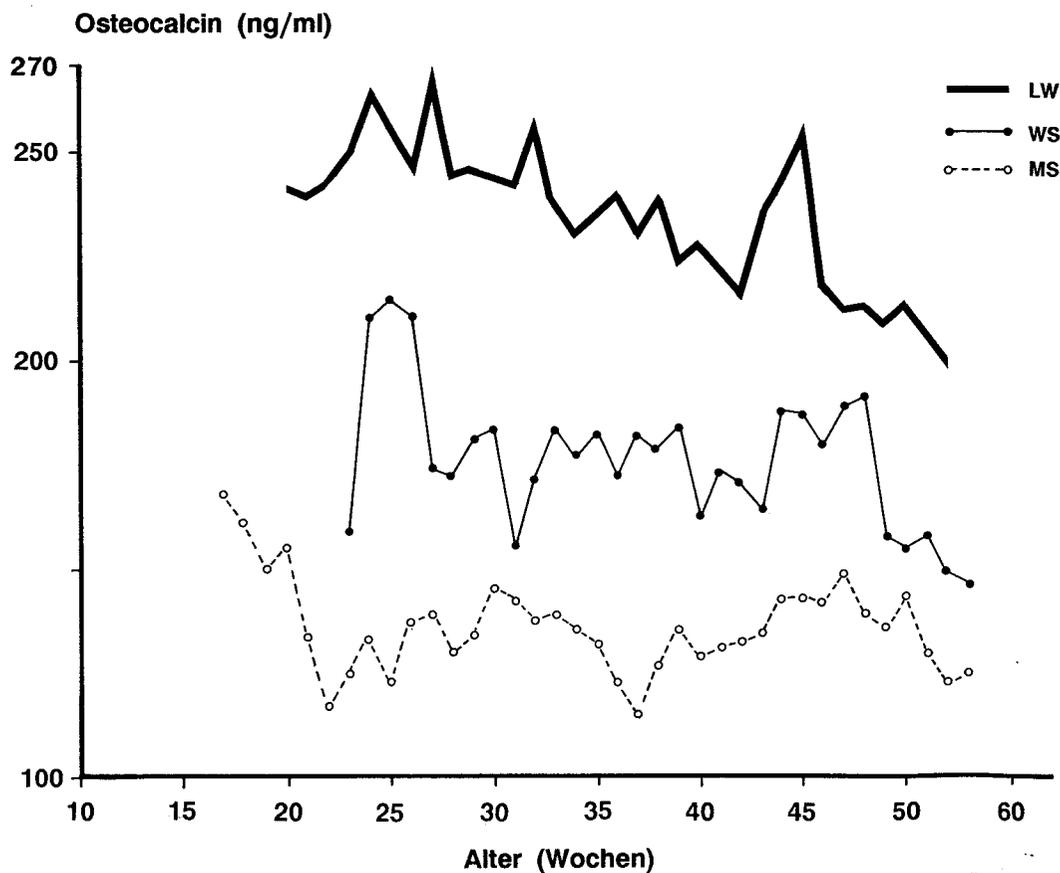


Abb. 4-10: Osteocalcinkonzentrationen bei wachsenden Keilern ($n=11$) sowie Ebern der Rassen Large White ($n=12$) und Meishan ($n=11$) im ersten Lebensjahr (Wochenmittelwerte berechnet auf der Basis täglicher Meßwerte)

Tabelle 4-3: Korrelationen zwischen Alter und den erfaßten Parametern (Berechnungsbasis: Residualwerte nach Korrektur des Einflusses des Individuums)

	Large White	Wildschwein	Meishan
Osteocalcin	- 0,23 ***	ns	ns
n	1771	974	1556
Cortisol	+0,28 ***	ns	+0,24 ***
n	761	989	791
IGF-I	-0,43 ***	-0,09 **	-0,24 ***
n	1860	558	1634
Testosteron	+0,21 ***	ns	-0,13 ***
n	637	348	566
Östradiol	+0,59***	ns	+0,13***
n	763	451	680

Tabelle 4-4: Altersabhängige Veränderung der untersuchten Parameter pro Tag bei den untersuchten Genotypen (Berechnungsgrundlage wie für Tabelle 4-3)

Kriterium	Genotyp	Veränderung/Tag	
IGF-I	Large White	-0,39	ng/ml
	Meishan	-0,12	ng/ml
	Keiler	-0,11	ng/ml
Osteocalcin	Large White	-0,13	ng/ml
Cortisol	Large White	+0,054	ng/ml
	Meishan	+0,043	ng/ml
Testosteron	Large White	+0,007	ng/ml
	Meishan	-0,005	ng/ml
Östradiol	Large White	+0,86	pg/ml
	Meishan	+0,31	pg/ml

Während aus den beiden anderen Versuchen mit jüngeren Tieren tendenziell eher ein positiver Zusammenhang zwischen Alter und IGF-I abgeleitet werden konnte, waren bei den über 6 Monate alten Large White-Ebern eindeutig abnehmende Konzentrationen nachweisbar. Der Verlauf weist damit Ähnlichkeiten mit den entwicklungsabhängigen Konzentrationsveränderungen beim Menschen auf, da hier die IGF-I-Konzentrationen zunächst ansteigen, so daß in der Pubertät in Zusammenhang mit dem Wachstumsspurts höchste Werte gemessen werden (Kiess et al., 1993). Danach wird beim Menschen von stabilen Konzentrationen ausgegangen, während beim Schwein neben einer längerfristig saisonalen Beeinflussung ein abnehmender Trend vorhanden ist (s. Kap. 5.2). Diese saisonalen Effekte sind bei den hier ausgewerteten Keilern bereits im ersten Lebensjahr so stark, daß sie Alterseinflüsse sogar überlagern.

Die sinkenden IGF-I-Werte mit zunehmendem Alter gehen auch mit tendenziell sinkenden GH-Konzentrationen einher. Dieser Trend läßt sich bis zu einem Alter von einem Jahr nachweisen, ist dann bei älteren Tieren nicht mehr so stark und tritt gegenüber der Wirkung der Gonadensteroiden und der Energieversorgung auf die GH-Sekretion in den Hintergrund (s. Kap. 5.2).

Die Ursachen und biologische Bedeutung dieser Rhythmik sind nicht geklärt. Jedoch finden sich z.B. in humanmedizinischen Untersuchungen an wachsenden Kleinkindern ähnliche Rhythmen für verschiedene Wachstumsparameter, wie z.B. das Längenwachstum des Unterschenkels (Hermanussen & Burmeister, 1989). Hier zeigen sich Rhythmen von 30-55 Tagen im Längenwachstum, die sich aus Schwingungen im 7-9 Tage Rhythmus zusammensetzen.

Wir interpretieren diese Rhythmen als Bestandteil eines Balancemechanismus im Rahmen des allometrischen Wachstums. Hierdurch wird sichergestellt, daß nach einer kurzfristigen Schwerpunktsetzung beim Knochenwachstum auch die notwendige Entwicklung der Muskulatur und anderer Organe nachgeholt werden kann, so daß Imbalancen vermieden werden. Während aus humanmedizinischen Studien keine Hormonverlaufskurven vorliegen, die diese Rhythmen des Wachstums erklären, deutet sich aus unseren Arbeiten ein Modell zum Studium des Balancemechanismus an, da sich beim Schwein diese Rhythmik neben IGF-I auch hochkorreliert für Osteocalcin und Cortisol nachweisen läßt (s. Kap. 4.2.1).

4.1.2 Wechselwirkung zwischen den Hormonen, der Osteocalcinsekretion und der Futteraufnahme bei wachsenden männlichen Schweinen

Die endokrinen Veränderungen mit zunehmendem Alter sind insbesondere bei männlichen Tieren bereits früh durch die zunehmende Bildung von Gonadensteroiden mit ihren Konsequenzen für die ad-libitum Futteraufnahme bedingt. So ergeben sich aus dem oben dargestellten Versuch mit Meishan-, Large White-Ebern und Keilern nach Korrektur von Alters- und Individualeffekten folgende in Tabelle 4-5 dargestellten Beziehungen.

Tabelle 4-5: Korrelationen zwischen dem Verlauf von IGF-I und dem Verlauf der endokrinen Parameter, Osteocalcin sowie der Futtermittelaufnahme bei Large White- und Meishan-Ebern sowie Keilern im ersten Lebensjahr (Berechnungsgrundlage Residualwerte; Modell: Genotyp Alter(Genotyp) Individuum(Genotyp))

	Large White	IGF-I Keiler	Meishan
Osteocalcin	+0,05 *	+0,29 ***	+0,28 ***
n	1765	953	1539
Futtermittelaufnahme	+0,12 ***	+0,22 ***	+0,41 ***
n	1813	971	1623
Testosteron	+0,12 ***	ns	-0,16 ***
n	632	338	562
Östradiol	+0,17***	+0,10*	ns
n	759	443	674
Cortisol	ns	-0,09 *	ns
n	756	550	788

Tabelle 4-6: Korrelationen zwischen dem Verlauf von Testosteron, Östradiol, Cortisol, Osteocalcin und Futtermittelaufnahme bei Large White- und Meishan-Ebern sowie Keilern im ersten Lebensjahr (Berechnungsgrundlage Residualwerte; Modell: Genotyp Alter(Genotyp) Individuum(Genotyp))

	Large White	Testosteron Keiler	Meishan
Östradiol	+0,61***	+0,63***	+0,44***
n	571	339	553
Futtermittelaufnahme	-0,12 **	-0,40 ***	ns
n	613	335	557
Cortisol	+0,12 ***	ns	+0,22 ***
n	562	293	557
Osteocalcin	-0,07 (*)	ns	+0,16 ***
n	605	333	528

Tabelle 4-7: Korrelationen zwischen dem Verlauf von Östradiol, Cortisol, Osteocalcin und Futteraufnahme bei Large White- und Meishan-Ebern sowie Keilern im ersten Lebensjahr (Berechnungsgrundlage Residualwerte; Modell: Genotyp Alter(Genotyp) Individuum(Genotyp))

	Large White	Östradiol Keiler	Meishan
Futteraufnahme	ns	-0,39 ***	ns
n	741	437	670
Cortisol	+0,13 ***	-0,10 *	+0,13**
n	561	399	536
Osteocalcin	-0,09*	ns	+0,17***
n	734	435	668

Tabelle 4-8: Korrelationen zwischen dem Verlauf von Cortisol, Osteocalcin und Futteraufnahme bei Large White- und Meishan-Ebern sowie Keilern im ersten Lebensjahr (Berechnungsgrundlage Residualwerte; Modell: Genotyp Alter(Genotyp) Individuum(Genotyp))

	Large White	Cortisol Keiler	Meishan
Osteocalcin	ns	ns	ns
n	732	552	766
Futteraufnahme	ns	+0,10 *	-0,10 **
n	730	548	781

Tabelle 4-9: Korrelationen zwischen dem Verlauf von Osteocalcin und Futteraufnahme bei Large White- und Meishan-Ebern sowie Keilern im ersten Lebensjahr (Berechnungsgrundlage Residualwerte; Modell: Genotyp Alter(Genotyp) Individuum(Genotyp))

	Large White	Osteocalcin Keiler	Meishan
Futteraufnahme	-0,19 ***	+0,15 ***	+0,30 ***
n	1725	957	1546

Bei allen drei Genotypen lassen sich positive Beziehungen zwischen der Futteraufnahme und den IGF-I-Werten nachweisen. Bei der Rasse Meishan besteht zudem eine negative Beziehung zwischen IGF-I und Testosteron, während bei den beiden anderen Genotypen jeweils eine positive Korrelation zwischen Östradiol und IGF-I abgesichert werden kann. Diese zunächst widersprüchlichen Befunde erklären sich dadurch, daß Testosteron die Futteraufnahme hemmt, wie experimentell in Kapitel 3.3.2 nachgewiesen wurde, und dadurch indirekt die IGF-I-Werte reduziert werden, während parallel ansteigende Östradiolkonzentrationen einen stimulierenden Effekt auf die IGF-I-Sekretion ausüben. So ist bei der Rasse Meishan nach den Rohdaten die Beziehung zwischen Testosteron und IGF-I negativ ($r = -0,19^{***}$; $n = 562$), während sie zwischen Östradiol und IGF-I ($r = +0,23^{***}$; $n = 674$) positiv ist. Dabei korrelieren Testosteron und Östradiol bei den Meishan-Ebern (wie bei den anderen Genotypen) signifikant positiv ($r = +0,48^{***}$, $n = 553$). Osteocalcin korreliert ebenfalls bei allen drei Herkünften positiv mit IGF-I. Dies stimmt überein mit den in der Literatur beschriebenen Wirkungen von IGF-I auf die Osteoblasten (Centrella et al, 1990; Pirskanen et al., 1993; Rosen et al., 1994). Cortisol ist lediglich bei den Keilern schwach negativ mit IGF-I korreliert, da hier aufgrund der schwachen Beziehung von Cortisol zum Alter keine Korrektur vorgenommen wurde. Bei den beiden anderen Herkünften sind die offensichtlich gegenläufigen Beziehungen zwischen Cortisol und IGF-I ausschließlich auf Alterseffekte rückführbar (s. Tabelle 4.3) und demnach bei Korrelation der Residualwerte nicht mehr signifikant. Im Gegensatz zur beschriebenen Hemmwirkung hochdosierter Glucocorticoide auf die Osteoblastenfunktion kann keine Beziehung zwischen physiologischen Konzentrationen an Cortisol und an Osteocalcin nachgewiesen werden.

Die Beziehungen im Verlauf sind jedoch z.T. invers zu jenen, die sich bei der Betrachtung des Niveaus ergeben. Die Zusammenhänge zwischen dem jeweiligen Sekretionsniveau der verschiedenen Hormone und Osteocalcin sind in Tabelle 4-10 zusammengefaßt.

Tabelle 4-10: Beziehungen zwischen dem Sekretionsniveau der verschiedenen Hormone, dem Niveau der Osteocalcinkonzentrationen und dem Niveau der Futteraufnahme für die verschiedenen Genotypen (Basis: individuelle Mittelwerte)

Large White (n=12)	
Testosteron und Östradiol	+0,60*
IGF-I und Östradiol	+0,62*
Cortisol und Osteocalcin	-0,61*
Cortisol und Futteraufnahme	+0,57*
Osteocalcin und Futteraufnahme	-0,87***
Keiler (n=11)	
Testosteron und Östradiol	+0,74*
Testosteron und Futteraufnahme	+0,66*
Östradiol und Futteraufnahme	+0,77**
Osteocalcin und Futteraufnahme	-0,87***
Meishan (n=12)	
Testosteron und Östradiol	+0,56*
Testosteron und Futteraufnahme	+0,55*
Östradiol und Cortisol	+0,74**

Bei allen Genotypen ergibt sich jeweils eine enge Beziehung im Niveau der Gonadensteroidsekretion. Diese statistische Beziehung erklärt sich dadurch, daß wie bei den temporären Konzentrationsschwankungen für die Steuerung beider Hormone prinzipiell das gleiche GnRH/LH-dominierte Regelsystem verantwortlich ist und auch beide Steroide in den Leydigzellen aus den gleichen Vorstufen entstehen. Bei den Large White-Ebern weisen darüber hinaus die Eber mit der höchsten Östradiolsekretion auch das höchste IGF-I-Sekretionsniveau auf. Die übrigen Korrelationen bei Large White-Ebern erklären sich indirekt durch Alterseffekte, da sowohl 9 als auch 12 Monate alte Tiere ausgewertet wurden. Bei den älteren Ebern führte jedoch die parallel zum Körpergewicht steigende Futteraufnahme zu höheren Durchschnittswerten, wobei gleichzeitig bei den älteren Tieren auch das Verhältnis zwischen Cortisol (altersabhängig steigend) und Osteocalcin (altersabhängig fallende Werte) enger war.

4.1.3 Beziehung zwischen endokrinen Parametern, Futteraufnahme und Wachstumsverlauf bei wachsenden männlichen Schweinen

Wenn zu wenig Wachstumshormon gebildet wird, sind direkt postnatal, in der Anfangsphase des Wachstums, noch keine Wachstumsstörungen nachweisbar. Wie auch die zeitliche Entwicklung der GH-Rezeptoren in der Leber und die steigenden IGF-I-Konzentrationen nahelegen, ist jedoch in der Jugendentwicklung IGF-I eine Schlüsselsubstanz in der Regulation des Wachstums. Arbeiten, die eine eindeutige Beziehungen zwischen dem Niveau der IGF-I-Sekretion und der Wachstumsintensität nachweisen, sind jedoch selten (Taylor et al., 1992; Claus & Weiler, 1994b). So können beim Vergleich zwischen Ebern und Kastraten zwar erhebliche Unterschiede in der IGF-I-Sekretion nachgewiesen werden, die auch mit dem Wachstumsvermögen in Einklang stehen, es kann hier jedoch nicht abgeleitet werden, welche Hormone das Wachstumsvermögen ursächlich steuern. Im Rahmen eines Fütterungsversuchs wurden daher in Zusammenarbeit mit dem Institut für Tierernährung der Universität Hohenheim auch Exaktdaten zur Stoffwechselcharakterisierung (Stickstoff-Bilanzen, Energie-Bilanzen) erhoben und zu endokrinen Parametern in Beziehung gesetzt (s. auch Möhn, 1994; Knepper, 1992). Dabei wurden zur Erfassung der GH- und Insulinsekretion jeweils 12h-Window-samplings durchgeführt. Die IGF-I-Werte sind Mittelwerte der täglichen Messungen im Bilanzzeitraum. Ergebnisse sind in Tabelle 4-11 zusammengefaßt.

Tabelle 4-11: Korrelationen zwischen endokrinen Parametern und Stoffwechseldaten bei wachsenden Kastraten, (Datenerfassung bei 60 und 80 kg Lebendgewicht, Fütterungsversuch s. auch Kap. 5.3)

	IGF-I	Insulin	GH
n	46	43	43
tägliche Zunahmen	0,58***	0,28	-0,18
N-Retention	0,45**	0,22	-0,22
Energieaufnahme (ME)	0,55***	0,35*	-0,20
Rohproteinaufnahme	0,06	0,48**	-0,20
Tryptophan-Aufnahme	0,01	0,41**	-0,11

Diese bei Kastraten erhobenen Daten zeigen, daß die engste Beziehung zwischen täglichen Zunahmen bzw. N-Retention und IGF-I besteht. Dabei wird die IGF-I Konzentration überwiegend von der Energieaufnahme und - bei der relativ geringen Variationsbreite - der Protein- oder Tryptophanversorgung beeinflusst. Tryptophan- und Proteinversorgung stehen jedoch in enger Beziehung zur Insulinsekretion, während GH von dem Niveau der Leistungsparameter oder den Futterkomponenten relativ unabhängig ist. Diese Beziehungen sind in Kap. 5.3 weiter diskutiert.

Ebenso konnten im oben dargestellten Mastversuch mit Ebern und Kastraten der Herkunft Pi x DL signifikante Beziehungen zwischen endokrinen Parametern und den täglichen Zunahmen ermittelt werden (s. auch Herold, 1995). Wesentliche Beziehungen sind in Tabelle 4-12 zusammengefaßt.

Tabelle 4-12: Beziehungen zwischen dem Verlauf endokriner Parameter, der Osteocalcinwerte und Mastdaten bei Ebern und Kastraten im Gewichtsabschnitt 50-100 kg (Die Berechnungen basieren auf Residualwerten, nach der Korrektur von Geschlecht und Individuum(Geschlecht))

	IGF-I	Testosteron	Osteocalcin
Tägliche Zunahmen	0,26***	-0,12(*)	0,16***
n	714	202	695
Futteraufnahme	0,18***	-0,07 ns	0,14***
n	659	196	673

Die Berechnung der Beziehungen zu Testosteron basieren nur auf den Daten der Eber, die basalen Testosteronwerte der Kastraten blieben unberücksichtigt. Auch hier ergeben sich engste Beziehungen zwischen IGF-I und täglichen Zunahmen. Die negative Korrelation zwischen Testosteron und täglichen Zunahmen erklärt sich überwiegend durch die hemmenden Effekte auf die Futteraufnahme, die ja auch - wie dargestellt - zu geringeren Zunahmen bei Ebern als bei Kastraten führen. Die erheblichen Unterschiede zwischen Ebern und Kastraten in den Testosteronwerten blieben jedoch in der Berechnung unberücksichtigt. Die signifikante Beziehung zwischen Osteocalcin und täglichen Zunahmen ergibt sich aus dem Beitrag der Knochenmasse zu den Wachstumsvorgängen. Daß dabei die Korrelation schwächer ist als für IGF-I, erklärt sich wiederum durch die abnehmende Bedeutung des Knochenwachstums im Mastverlauf. Diese Auswertung, die lediglich Veränderungen im Verlauf berücksichtigt, wurde durch Berechnungen zum Einfluß des individuellen Hormonniveaus ergänzt.

Das durchschnittliche Leistungsniveau der Einzeltiere wurde in dieser zusätzlichen Auswertung in Beziehung zu den endokrinen Parametern gesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-13 zusammengefaßt.

Tabelle 4-13: Signifikante Beziehung zwischen dem Niveau von täglichen Zunahmen, Futteraufnahme und der Hormonsekretion (Berechnungsbasis: individuelle Mittelwerte, daher alle Kriterien n=17 außer IGF-I n=16. Bei Kastraten wurden basale Testosteronwerte von 0,1 ng/ml angenommen)

Kriterien		r	p <
Tägliche Zunahmen	Futteraufnahme	+0,76 ^{***}	0,001
Futteraufnahme	IGF-I	-0,46 ^(*)	0,07
	Testosteron	-0,46 ^(*)	0,06
IGF-I	Testosteron	+0,41 ns	0,11

Die hochsignifikant negative Korrelation zwischen Testosteron und Futteraufnahme in den Rohdaten (-0,35^{***}; n=472) erklärt sich damit überwiegend durch die Niveauunterschiede zwischen den Tieren und eine zusätzlich schwach inverse Beziehung im Verlauf beider Kriterien. Die aufgrund der Gonadensteroiden erhöhten IGF-I-Werte der Eber gehen folglich mit einer aus gleichem Grund reduzierten Futteraufnahme einher. Dies bedingt statistisch auch eine negative Korrelation zwischen Futteraufnahme und IGF-I, obwohl auch hier - wie aus Tabelle 4-12 deutlich wird - prinzipiell von einer fördernden Wirkung der Energieaufnahme auf die IGF-I-Sekretion auszugehen ist (s. Kap. 5.3).

Ebenso wird die im Verlauf der IGF-I-Sekretion signifikante Beziehung zu den täglichen Zunahmen beim Niveauvergleich aufgrund der niedrigen Futteraufnahme der Eber und ihrer Konsequenz für das Wachstumsvermögen verschleiert.

In der Untersuchung an den drei Extrempopulationen wurden zur Ermittlung der Beziehung zwischen Leistungsdaten und endokrinen Parametern Wochenmittelwerte für alle Kriterien errechnet, da die Gewichtsermittlung lediglich im Wochenabstand erfolgte. Zur Charakterisierung der Mastleistung wurden tägliche Zunahmen, Futtermittelverwertung und Futteraufnahme/kg^{0,75} berechnet. Die Auswertung basiert auch hier auf Residualwerten nach Korrektur von Genotyp, genotypspezifischen Alterseffekten und den Einflüssen des Individuums innerhalb einer Genotyp. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-14 zusammengefaßt. Die Beziehungen zu Cortisol waren nicht signifikant.

Tabelle 4-14: Signifikante Beziehungen zwischen Mastleistung, Futteraufnahme und endokrinen Parametern bei Large White- und Meishan-Ebern sowie Keilern im ersten Lebensjahr (Berechnungsbasis: Residualwerte ermittelt auf Grundlage der Wochenmittelwerte)

<i>Leistungskriterium</i> endokrine Parameter	alle	Large White	Keiler	Meishan
<i>tägliche Zunahmen</i>				
IGF-I	+0,12**	+0,17*	+0,19*	ns
n	461	149	102	210
Testosteron	-0,18***	-0,23**	-0,30***	-0,17*
n	461	149	103	209
<i>Futteraufwand</i>				
IGF-I	-0,11*	ns	-0,21*	ns
n	392	139	82	171
Testosteron	+0,13**	+0,26**	ns	ns
n	393	139	83	171
<i>Futteraufnahme/Tag</i>				
IGF-I	+0,20***	+0,15**	+0,28**	+0,51***
n	738	310	180	248
Testosteron	-0,18***	ns	-0,50***	ns
n	735	310	179	246
<i>Futteraufnahme/Tag*kg^{0,75}</i>				
IGF-I	+0,23***	ns	+0,32***	+0,40***
n	599	234	147	218
Testosteron	-0,37***	-0,24**	-0,58***	ns
n	596	234	146	216

Damit ergibt sich auch in dieser Untersuchung eine statistisch signifikante Beziehung zwischen dem Verlauf der IGF-I-Konzentrationen und den täglichen Zunahmen. Dieser Zusammenhang läßt sich jedoch nur bei den Large White-Ebern und den Keilern statistisch absichern und ist relativ schwach. Die weniger deutliche Beziehung zwischen IGF-I und täglichen Zunahmen erklärt sich einerseits aus der direkt stimulierenden Wirkung der Gonadensteroiden auf die IGF-I-Freisetzung (Tabelle 4-5, Berechnungsgrundlage: tägliche Meßwerte), während andererseits durch die Gonadensteroiden die Futteraufnahme gehemmt wird. Die Futteraufnahme ist jedoch eine der wichtigsten Determinanten der IGF-I-Sekretion (Tabelle 4-6 und 4-7). Entsprechend ergeben sich im ersten Lebensjahr auch hohe negative Korrelationen zwischen Testosteron und täglichen Zunahmen sowie der Futteraufnahme für Large White-Eber und Keiler. Bei den Keilern besteht zudem eine signifikant inverse

Beziehung zwischen Futteraufwand und IGF-I-Konzentrationen. In all diesen Beziehungen stellen - wie bereits im vorhergehenden Kapitel diskutiert - die Meishan-Eber eine Ausnahme dar. Die Fluktuationen der überaus hohen Testosteronkonzentrationen und der damit einhergehend hohen Östradiolwerte scheinen keinen direkten Einfluß auf die Futteraufnahme zu haben. Hier ist durchaus denkbar, daß nach Überschreiten eines Schwellenwertes weiter ansteigende Konzentrationen nur noch geringe Auswirkungen auf die Futteraufnahme haben. Das bedeutet jedoch auch, daß die tendenziell niedrige Futteraufnahme der Meishan-Eber (Abb. 2-18 und 2-19, Kap. 2.3.1) kausal durch die hohen Androgen- und Östrogenwerte bedingt ist. Eine solche Interpretation wird durch Literaturdaten zur Futteraufnahme von Kastraten der Rasse Meishan gestützt. In einer französischen Maststudie war die Futteraufnahme im Gewichtsabschnitt 60-100 kg bei Meishan-Kastraten (2,62 kg/Tag) sogar höher als die der Pietrain-Kastraten (2,23 kg/Tag; Bonneau et al., 1990). Diese genotypspezifischen Aspekte sind in Kap. 5.1 weiter besprochen.

Insgesamt kann jedoch das Wachstumsvermögen der Tiere am sichersten durch Messung von IGF-I beschrieben werden, auch wenn sich damit zunächst die Unterschiede im Wachstum zwischen Large White-Ebern und Keilern nicht erklären (s. Kap. 5.1).

4.2 Weibliche Tiere

4.2.1 Verlauf von IGF-I und Cortisol bei Jungsauen und ihre Konsequenzen für die Osteocalcinbildung

Während der Verlauf der Gonadensteroiden bei präpuberalen Jungsauen gut dokumentiert ist (Übersicht: Mezger, 1994), liegen wenige Untersuchungen zum Verlauf der körpereigenen IGF-I-Sekretion bei Jungsauen vor. In Proben aus einer Studie zum Einfluß von Licht und Eberpräsenz auf die Pubertätsentwicklung von Jungsauen (Mezger, 1994) wurden ergänzende Untersuchungen zur IGF-I- und Cortisol-Sekretion durchgeführt. Um die Konsequenzen der Sekretionsänderungen von IGF-I und Cortisol für die Gewebsentwicklung beschreiben zu können, wurden in den Blutproben auch die Osteocalcinkonzentrationen gemessen. Verlaufskurven der drei Substanzen wurden bei jeweils sechs Jungsauen unter zunehmender bzw. abnehmender Tageslichtdauer erstellt. Die Jungsauen waren jeweils in der Nähe eines murenen Ebers aufgestellt. Zur Beurteilung der Pubertätsentwicklung wurden Östradiol und Progesteron in täglichen Blutproben bestimmt (s. Mezger, 1994).

Die Jungsauen erreichten die Pubertät - definiert als Tag des Östradiolmaximums vor der ersten Lutealphase - mit durchschnittlich 217 Tagen, wobei die Jungsauen unter zunehmender Tageslichtdauer die Pubertät früher erreichten. Wesentliche Charakteristika der untersuchten Sauen sind in Tabelle 4-15 zusammengefaßt. Die Verlaufskurven von IGF-I, Cortisol und Osteocalcin sind in den Abbildungen 4-12 und 4-13 dargestellt.

Tabelle 4-15: Wesentliche Kenndaten zur Pubertätsentwicklung der beiden untersuchten Jungsauengruppen (jeweils n=6; $\bar{x} \pm \text{SD}$; Unterschiede zwischen den Gruppen: ns.; Auswertung von Einzeldaten aus Mezger, 1994)

Kriterium	Beleuchtungsdauer	
	zunehmend	abnehmend
Pubertätsalter (Tage)	203 \pm 25	233 \pm 24
Uteruslänge (cm)	370 \pm 38	339 \pm 119
Uterusgewicht (g)	481 \pm 122	421 \pm 155
Ovulationsrate:		
1. Ovulation (n)	11,33 \pm 1,96	11,56 \pm 6,62
2. Ovulation (n)	14,50 \pm 2,26	13,25 \pm 3,59

Dabei wird deutlich, daß tendenziell die Uterusentwicklung und der Pubertätseintritt unter zunehmender Tageslichtdauer beschleunigt waren. Der Einfluß der Lichtbedingungen auf die dargestellten Kriterien ist jedoch nicht signifikant und schwächer als der Einfluß der Eberpräsenz (s. Mezger, 1994).

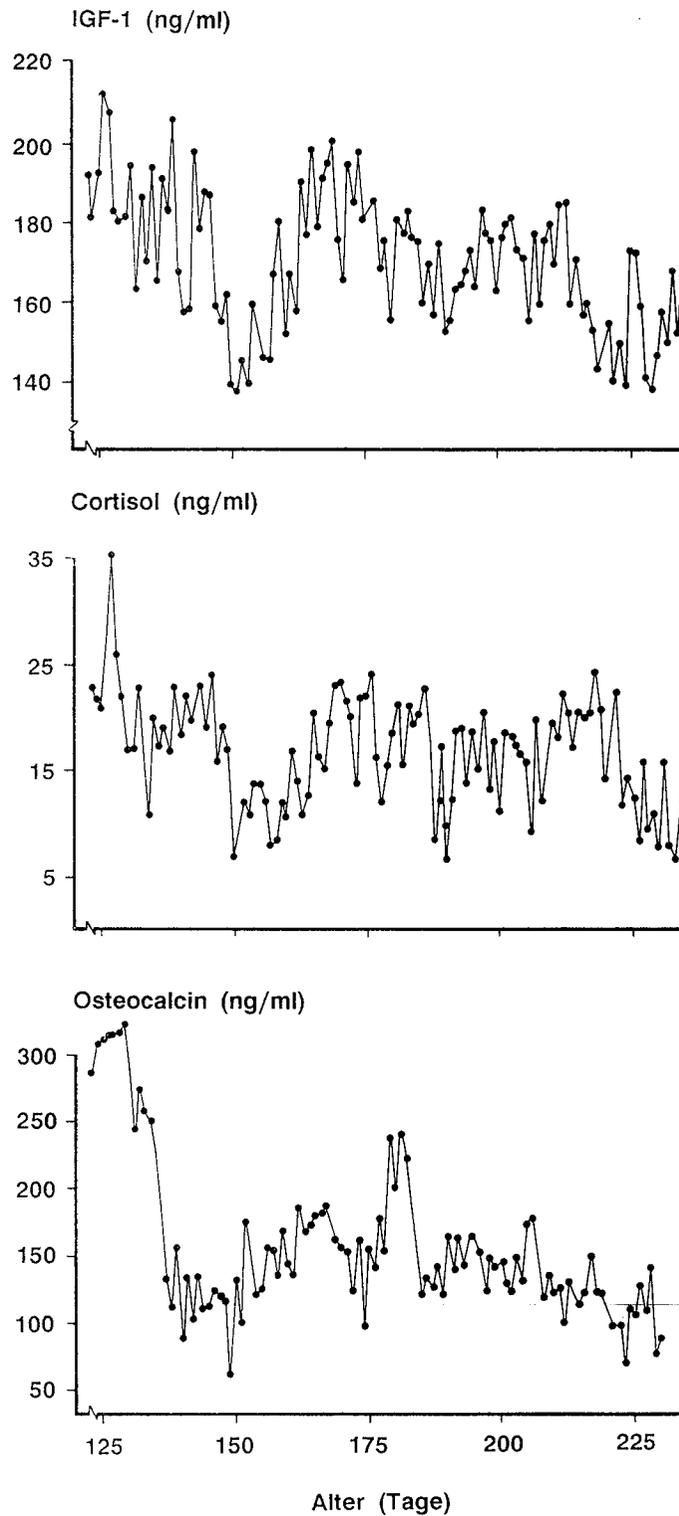


Abb. 4-12 : Verlauf von IGF-I, Cortisol und Osteocalcin bei Jungsaugen unter zunehmender Tageslichtdauer (n=6)

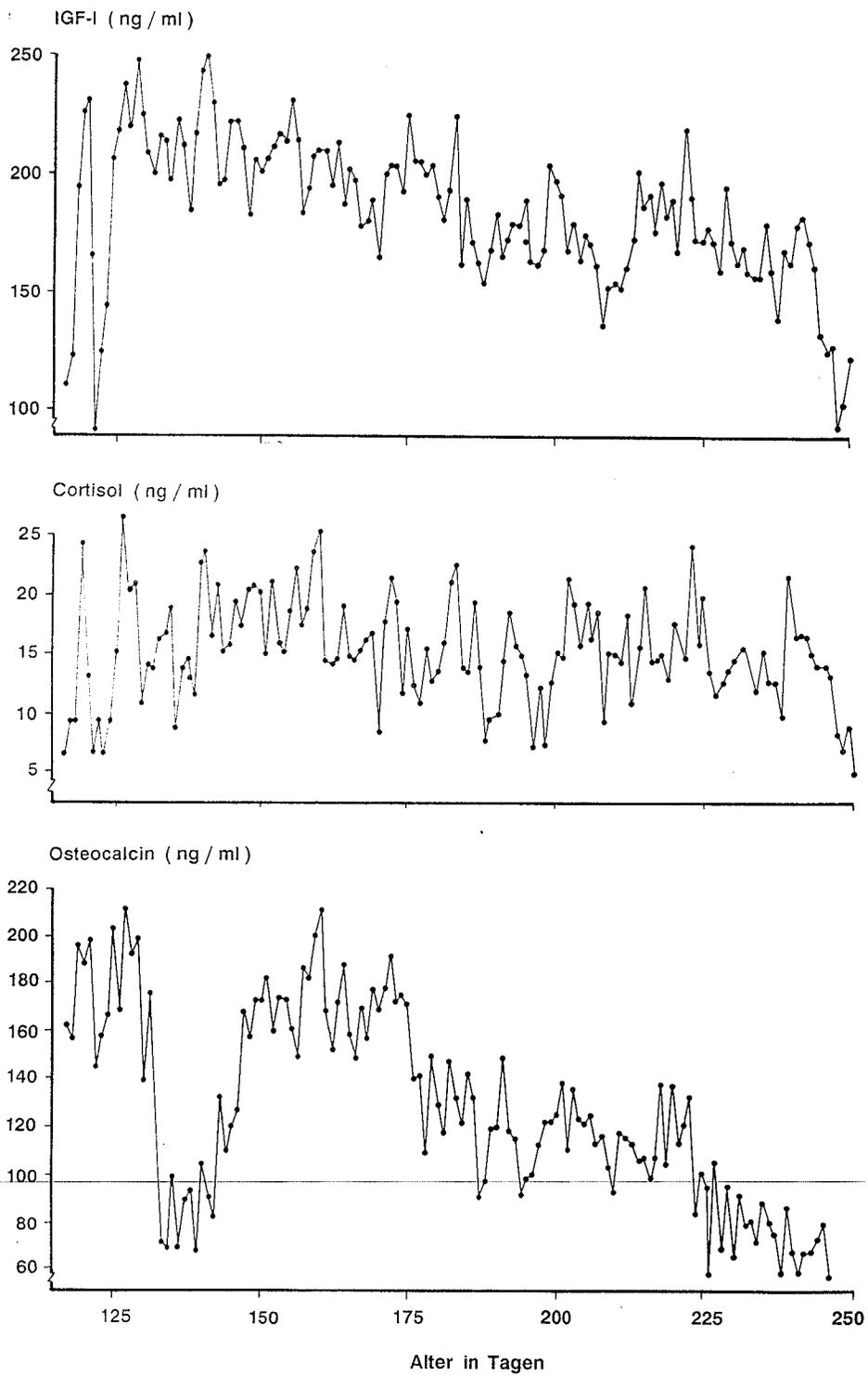


Abb. 4-13: Verlauf von IGF-I, Cortisol und Osteocalcin bei Jungsaunen unter abnehmender Tageslichtdauer (n=6)

Bei beiden Gruppen zeigten sich - unabhängig von Niveauunterschieden - negative Beziehungen zwischen IGF-I und dem Alter sowie zwischen Cortisol bzw. Osteocalcin und Alter.

Die Beziehungen sind in Tabelle 4-16 zusammengefaßt.

Dabei zeigt sich eine gute Übereinstimmung in der altersabhängigen Reduktion der IGF-I-Werte mit den Änderungen bei den Large White-Ebern (Tabelle 4-4). Im Gegensatz dazu ist die Verminderung der Osteocalcinwerte weitaus deutlicher bei den Jungsauen als bei den Ebern. Die Cortisolwerte verhalten sich sogar gegensätzlich zu dem Trend bei den Ebern. Dieser Verlauf legt für Osteocalcin und Cortisol spezifische Wechselwirkungen mit der Androgenbildung nahe.

Neben den Alterseinflüssen zeigten sich zudem Rhythmen in der Sekretion von IGF-I mit einer Schwingungsdauer von 2-4 Wochen. Beispiele sind in Abb. 4-14 und 4-15 dargestellt.

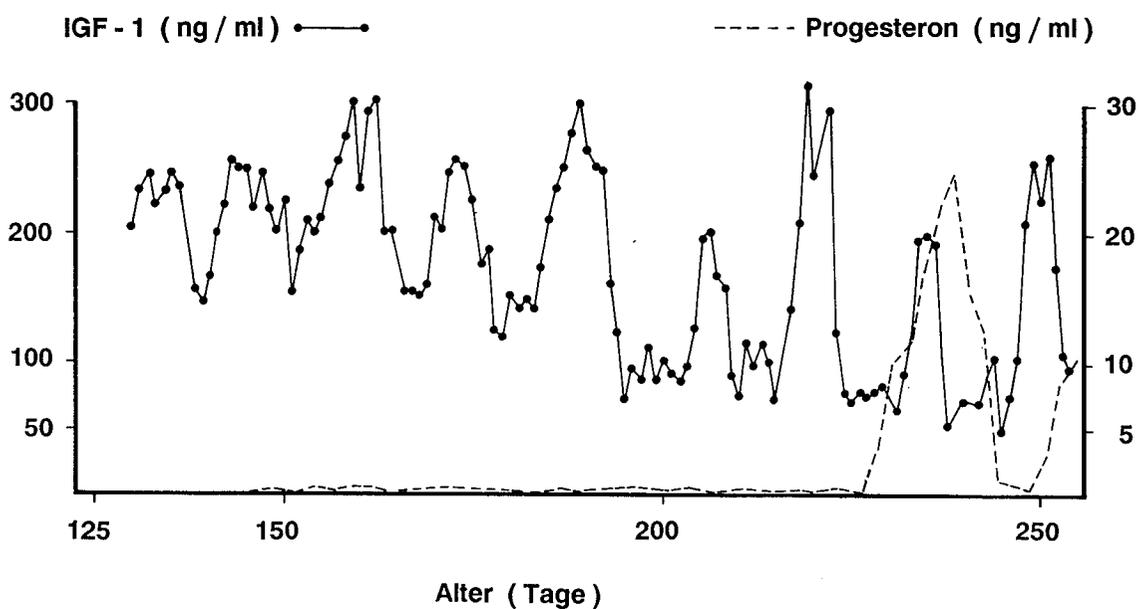


Abb. 4-14: Beispiel für die rhythmische IGF-I-Sekretion bei einer Jungsau in Relation zur Progesteronbildung

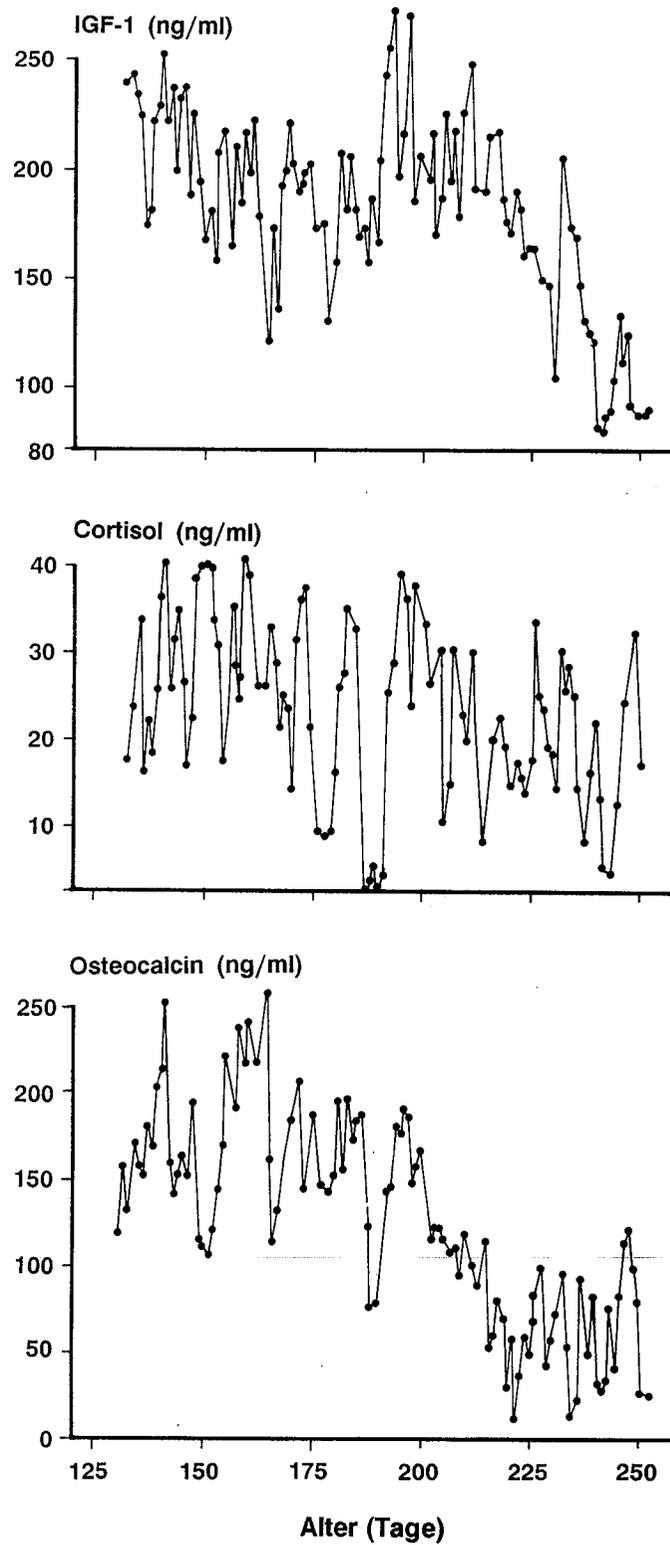


Abb. 4-15: Beispiel für die rhythmische IGF-I- und Cortisol-Sekretion bei einer Jungsau sowie die Konsequenzen für die Osteocalcin-Konzentrationen

Tabelle 4-16: Korrelationen zwischen dem Alter und den erfaßten Parametern bei Jungsauen

Kriterium	n	Korrelation zum Alter (r)	Veränderung/Tag (ng/ml)
IGF-I	1295	-0,24 ***	-0,38
Cortisol	1160	-0,11 ***	-0,041
Osteocalcin	1249	-0,31 ***	-0,80

Die Rhythmen können dabei auch nicht durch Sekretionsmuster der Gonadensteroiden erklärt werden (z.B. in Zusammenhang mit follicular waves), wie aus der Abbildung 4-14 deutlich wird. Zudem war die gleiche Rhythmik auch beim Kastraten für IGF-I nachweisbar (Abb. 4-11).

Am Beispiel einer anderen Jungsau, deren Verlaufskurven in Abb. 4-15 dargestellt sind, wird deutlich, daß die IGF-I- und die Cortisolfreisetzung nahezu dem gleichen Rhythmus folgen und daß sich dieses Muster in der Osteocalcinbildung widerspiegelt.

Bei diesem Tier war dabei die rhythmische Sekretion von Cortisol deutlicher ausgeprägt als bei IGF-I.

Die Cortisol-Rhythmen weisen eine Schwingungsdauer von etwa einer Woche auf, während die Osteocalcin- und IGF-I-Rhythmen etwa die doppelte Schwingungsdauer zeigen. Die Schwingungen verlaufen weitgehend synchron, so daß sich hochsignifikante Beziehungen im Verlauf der drei Parameter ergeben. Die Korrelationen, basierend auf den Residualwerten, (d.h. nach Bereinigung der Einflüsse von Alter und Individuum), sind in Tabelle 4-17 dargestellt.

Tabelle 4-17: Korrelationen zwischen dem Verlauf von Östradiol, IGF-I, Cortisol und Osteocalcin bei Jungsauen

	IGF-I	Cortisol	Osteocalcin
Östradiol	+0,14 ***	ns	ns
n	686	603	656
IGF-I		+0,28 ***	+0,11 ***
n		1153	1231
Cortisol			+0,13 ***
n			1102

Die im Gegensatz zu den Ergebnissen nach Östradiol-Infusion niedrige Korrelation zwischen den Östradiol- und IGF-I-Werten erklärt sich durch eine eher pubertätsverzögernde Wirkung hoher GH/IGF-Konzentrationen und der gleichzeitig stimulierenden Wirkung von Östradiol auf die GH/IGF-I-Freisetzung (Kirkwood, 1988; Claus & Weiler, 1994b). Die höchste Korrelation besteht jedoch zwischen Cortisol und IGF-I.

Damit deutet sich an, daß ein Dialog in der Regulation der IGF-I- und der Cortisol-Sekretion stattfinden muß. Daß dieser Dialog dabei eine funktionelle Konsequenz hat, zeigt sich an der engen Beziehung zwischen Osteocalcin und beiden Hormonen.

Zunächst überrascht die positive Korrelation zwischen Cortisol und Osteocalcin, da hochdosierte Glucocorticoide katabol auf den Knochen wirken (Auf'mkolk & Hesch, 1989) und durch Cortisolinfusionen (Schaf, 2 mg/h i.v.) die Osteoblastenfunktion auch experimentell gehemmt werden kann (Fortune et al., 1989). Die hohe positive Korrelation zwischen Osteocalcin und Cortisol in unserer Studie ist auf die unterschiedliche Wirkung physiologischer und pharmakologischer Cortisolkonzentrationen rückführbar. Physiologische Konzentrationen an Cortisol potenzieren die stimulierende Wirkung von IGF-I auf die Collagen-synthese. Pharmakologische Dosierungen hingegen hemmen die lokale Synthese von IGF-I und II im Knochen (Rosen et al., 1994). IGF-I stimuliert einerseits die Teilung der Präosteoblasten und steigert damit die Anzahl aktiver Zellen (Price & Russell, 1992; Rosen et al., 1994). Weiterhin fördert IGF-I neben der Collagen- auch die Osteocalcinsynthese der Osteoblasten (Pirskanen et al., 1993; Martinez et al., 1994). Dabei wird die Osteocalcinbildung - als typische Funktion reifer Osteoblasten - durch die kombinierte Zugabe von IGF-I und Glucocorticoiden am stärksten gesteigert. Die synergistische Wirkung ist z.T. darauf zurückzuführen, daß Glucocorticoide die Bildung von IGF-Typ 1 Rezeptoren bei Osteoblasten stimulieren (Pirskanen et al., 1993).

Auch auf hypophysärer Ebene bestehen Beziehungen zwischen Glucocorticoiden und der GH/IGF-I-Achse. Glucocorticoide steigern die GH-Synthese durch ihre differenzierungsfördernde Wirkung auf somatotrope Hypophysenzellen. Zudem bewirken sie eine gesteigerte GH-Genexpression und stimulieren die GH-Freisetzung, indem sie die Ansprechbarkeit der somatotropen Zellen für GH-RH steigern und für Somatostatin vermindern. Zudem ist die negative Feedback-Wirkung von IGF-I auf die GH-Freisetzung reduziert (Thakore & Dinan, 1994). Damit sind prinzipiell Mechanismen bekannt, die eine Abstimmung zwischen IGF-I- und Cortisolsekretion gewährleisten können.

Neben den Korrelationen im Verlauf beider Hormone deutet sich in unserer Studie auch eine ähnlich enge Beziehung im Sekretionsniveau beider Hormone an. Korrelationen zwischen den Mittelwerten der Einzeltiere sind in Tabelle 4-18 zusammengefaßt. Da zwischen den Östradiolwerten und den übrigen Parametern keine signifikante Korrelationen im Niveau nachweisbar waren, sind die Östradiolwerte in Tabelle 4-18 nicht berücksichtigt.

Tabelle 4-18: Beziehungen zwischen den Niveaus der erfaßten Kriterien (jeweils n=12; Berechnungsbasis individuelle Mittelwerte)

	Cortisol	Osteocalcin
IGF-I	+0,73 **	+0,53 (*)
Cortisol		+0,75 **

** : $p < 0,01$, (*) $p = 0,07$

Zur Pubertätsentwicklung ergeben sich ebenfalls Beziehungen, wenn jeweils das individuelle Sekretionsniveau mit der Ovulationsrate und der Uterusentwicklung verglichen werden. So korrelieren IGF-I-Sekretion und der Ovulationsrate im ersten Zyklus signifikant ($r = +0,73$, $p < 0,01$). Kriterien der Uterusentwicklung zeigen ebenfalls eine engere Beziehung zu IGF-I als zur Östradiolsekretion (IGF-I zu Uteruslänge bzw. -gewicht: jeweils $r = +0,43$, $p = 0,15$; Östradiol-17 β zu Uteruslänge: $r = -0,33$, Östradiol-17 β zu Uterusgewicht: $r = +0,04$, jeweils ns.).

Zusätzlich werden beim Vergleich der beiden Abbildungen 4-12 und 4-13 auch Unterschiede im Sekretionsniveau der beiden Lichtprogrammgruppen deutlich. Die LS-Means für beide Gruppen sind in Tabelle 4-19 zusammengefaßt.

Tabelle 4-19: Einfluß der Lichtbedingungen auf die erfaßten Kriterien (LS-Means \pm SEM)

Kriterium	Beleuchtungsdauer		
	zunehmend		abnehmend
IGF-I (ng/ml)	172 \pm 1,8	*	177 \pm 1,8
Cortisol (ng/ml)	15,4 \pm 0,34	***	17,9 \pm 0,38
Osteocalcin (ng/ml)	158 \pm 2,7	***	127 \pm 2,5

Damit deutet sich an, daß unter zunehmender Tageslichtdauer die Osteoblastenaktivität und damit das Knochenwachstum stärker gefördert wird als unter abnehmender Tageslichtdauer, obwohl IGF-I und Cortisol bei der Gruppe unter abnehmender Beleuchtungsdauer tendenziell erhöht ist.

Diese Interpretation stimmt mit der saisonalen Sequenz der Leistungen überein, die wir am Modell der männlichen Hausschweine und des Keilers ableiten konnten (s. Kapitel 5.2). Bei den männlichen Tieren dominiert die Bildung von Fettreserven unter abnehmender Tageslichtdauer in den Herbstmonaten. Nach den Gesetzmäßigkeiten des allometrischen Wachstums (Kap. 2.2.1) erfordert dies, daß zuvor jeweils eine Phase des verstärkten Knochen- und Muskelwachstums vorausgeht. Eine eindeutige Ableitung der Lichteffekte bei

der Gruppe der Jungsauen wird jedoch dadurch erschwert, daß die mit der Pubertät auftretenden Zykluseinflüsse auf Stoffwechselformone z.T. saisonale Phänomene überlagern. Solche Zykluseinflüsse wurden in einer weiteren Studie ausführlich untersucht und sind nachfolgend dargestellt.

4.2.2 Verlauf von wachstumsrelevanten Hormonen im Zyklus und Veränderungen der Futteraufnahme

Zykluseinflüsse auf die Nahrungsaufnahme und den Stoffwechsel sind für verschiedene Species beschrieben (Bielert & Busse, 1983; Czaja, 1985; Claus & Weiler, 1987a; Gong et al., 1989; Schopper, 1990; Martini et al., 1994). Übereinstimmend wird über alle Species hinweg eine reduzierte Nahrungsaufnahme unter Östrogendominanz beobachtet, während in der Lutealphase die Futteraufnahme gesteigert ist. Ein Beispiel für zyklische Veränderungen der Futteraufnahme beim Wildschwein ist in Abb. 4-16 dargestellt.

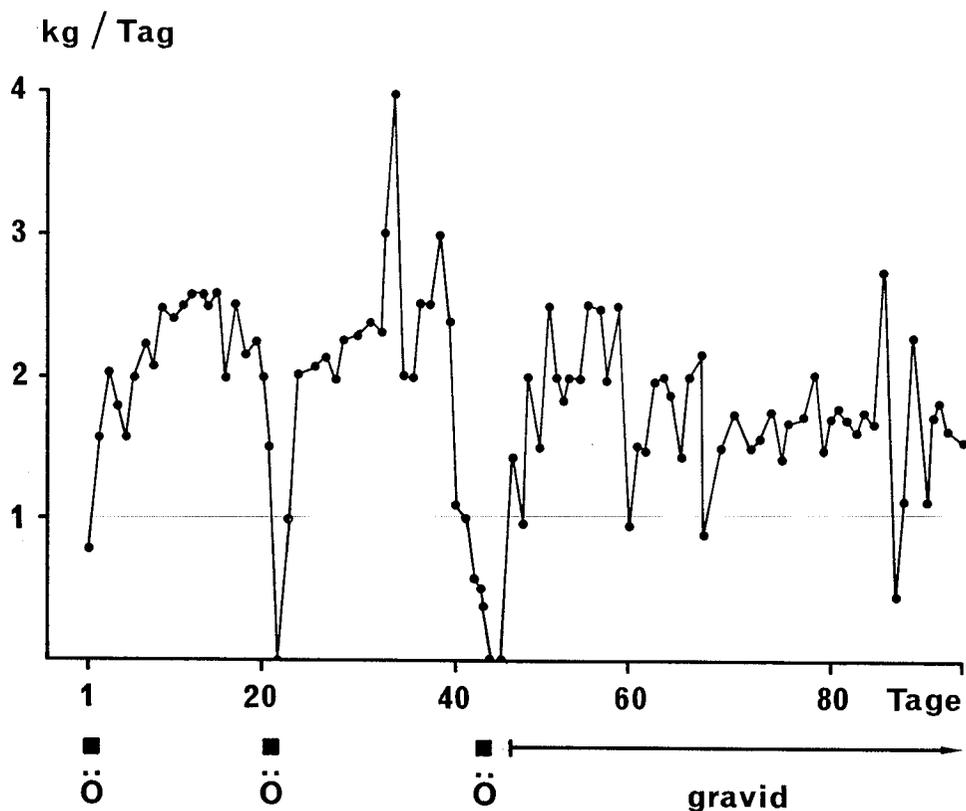


Abb. 4-16: Ad-libitum Futteraufnahme der Bache Maggy während der Paarungssaison. (Ö: Tage mit beobachteten Rauschesymptomen; Claus & Weiler, 1987a)

Hier wurde die tägliche ad-libitum Futteraufnahme bei einer Bache erfaßt. Die Markierungen zeigen, wann bei diesem Tier Östrussymptome beobachtet wurden. In der dritten Östrusphase wurde die Bache erfolgreich gedeckt. Auch wenn von diesem Tier keine entsprechenden Hormonverlaufskurven vorliegen, so erlauben die Östrusbeobachtungen doch zuverlässige Rückschlüsse auf den Zyklusstand. Zwar ist bei diesem Beispiel das Ausmaß der Reduktion in der Futteraufnahme weitaus größer als bei anderen Species, der prinzipielle Verlauf stimmt jedoch gut mit Literaturdaten überein (Bielert & Busse, 1983; Czaja, 1985; Gong et al., 1989; Schopper, 1990; Martini et al., 1994).

Noch weniger Informationen als zu zyklusabhängigen Veränderungen der Futteraufnahme liegen zu Veränderungen der Konzentrationen von Stoffwechselformonen in Abhängigkeit vom Zyklusstand vor.

Punktförmige Daten zu Zykluseinflüssen auf die Sekretion von Wachstumshormon und IGF-I liegen aus humanmedizinischen Arbeiten vor. Dabei wurden übereinstimmend erhöhte Konzentrationen an Wachstumshormon in der späten Follikelphase beschrieben (Genazzani et al., 1975, Faria et al., 1992). Entsprechend waren die GH-Konzentrationen signifikant mit den Östradiolkonzentrationen korreliert (Ho et al., 1987).

Arbeiten mit kontinuierlichem Monitoring der GH- und IGF-I-Konzentrationen im Zyklusverlauf liegen jedoch weder aus der Humanmedizin noch aus Studien mit Versuchstieren vor, da zur zuverlässigen Beschreibung der GH-Konzentrationen Window-samplings über mindestens sechs Stunden erforderlich sind und wiederholtes Window-sampling bei kleinen Versuchstieren nur sehr eingeschränkt möglich ist.

Erste Hinweise, daß beim Schwein Zykluseinflüsse auf die GH-Sekretion bestehen, konnten wir anhand eines Einzelprofils darstellen, bei dem GH in stündlichen Proben im Östruszeitraum gemessen wurde. Diese stündliche Blutentnahme wurde ursprünglich durchgeführt, um saisonale Unterschiede in den Östradiolmaxima abzusichern (Claus et al., 1987a) und entsprechend in der Lutealphase eingestellt. Die Probenahmefrequenz von einer Stunde ist sicherlich nicht geeignet, um Dauer und Amplitude einzelner GH-Peaks zu erfassen, Abb. 4-17 zeigt jedoch, daß sich dennoch eine Beziehung zwischen Verlauf der Östradiol- und der GH-Konzentrationen andeutet.

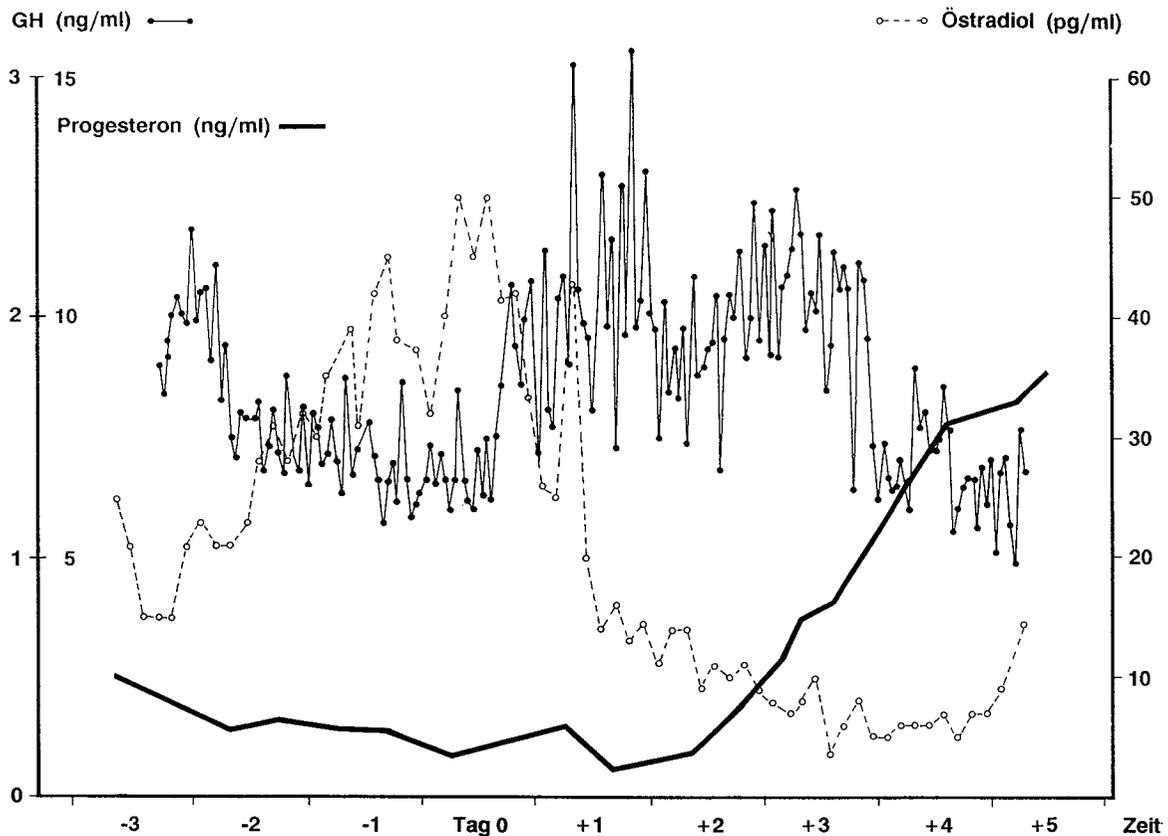


Abb. 4-17: Verlauf von Progesteron, Östradiol und GH im Östruszeitraum bei einer DL-Sau (Meßfrequenz: Östradiol alle 3 Stunden, GH: stündliche Messungen)

Aufgrund der Östradiol- und Progesteronwerte kann abgesichert werden, daß die 9tägige Probenahme die Luteolyse, die nachfolgende Follikelphase mit Ovulation sowie die anschließende Gelbkörperanbildung umfaßt. Die Messung von GH in stündlichen Proben zeigt, daß ab Tag -2 das Niveau der GH-Sekretion sinkt, so daß am Tag 0 (Tag des Östradiolmaximums) niedrigste Werte erreicht werden. Die Differenz zwischen niedrigsten und höchsten Werten liegt in einer Größenordnung von 0,5 ng. Sofort nach dem Überschreiten des Östrogenmaximums steigen die GH-Werte um ca. 30% an. Die Differenz zwischen Minima und Maxima am Tag 1 übersteigt 1 ng. Ab Tag 3 bei steigenden Progesteronwerten sinken die GH-Werte deutlich ab, und die Schwankungen werden geringer. Damit deuten diese Messungen an, daß Zykluseinflüsse auf die GH-Sekretion existieren. Die stündlichen GH-Messungen sind natürlich ungeeignet, um definitive Aussagen zu Amplitude, Basalniveau und Pulsfrequenz zu machen, dennoch deuten die unterschiedlich ausgeprägten Schwankungen an, daß sich die Pulsatilität im Zyklusverlauf verändert. Das Niveau der GH-Sekretion ist ebenfalls zyklusabhängig, da niedrige Werte parallel zu hohen Östrogenwerten auftreten, aber auch niedrige Werte bei niedrigen Östrogenwerten

gemessen werden, wenn gleichzeitig die Progesteronwerte erhöht sind.

Zur systematischen Erfassung der physiologischen Veränderungen stoffwechselrelevanter Hormone im Zyklusverlauf wurden im Rahmen einer Langzeitstudie chronisch kanulierte, zyklische Sauen auf ein ad-libitum Fütterungsregime umgestellt und die tägliche Futteraufnahme registriert. Da zur Charakterisierung der GH- und Insulin-Sekretion eine Probenahmefrequenz von 20 min erforderlich ist, andererseits eine hochfrequente Probenahme auf einen kurzen Zeitraum begrenzt werden muß, um nicht durch einen zu hohen Blutverlust unphysiologische Situationen zu provozieren, wurde als "Kompromiß" an jedem zweiten Tag jeweils ein Window-sampling von 6 h durchgeführt (Frequenz 20 min). In täglich gezogenen Blutproben wurden die Gonadensteroid Östradiol und Progesteron bestimmt sowie IGF-I. Die Untersuchung erstreckte sich über 42 Tage, um zwei Zyklen bei jedem Tier zu erfassen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind nachfolgend zusammengefaßt (Claus et al., 1992; s. auch Meng, 1990). Nach Auswertung der Progesteron- und Östradiolverlaufskurven wurde retrospektiv der Tag des Östradiolmaximums als Bezugsbasis gewählt, um die einzelnen Zyklen zu vergleichen und Mittelwerte zu errechnen. Da sich retrospektiv zeigte, daß eine der Sauen in der zweiten Östrusphase nicht ovuliert hatte und stattdessen Follikelzysten entwickelte, basieren alle Berechnungen auf einer Gesamtzahl von 7 Zyklen. Die Befunde in Zusammenhang mit Follikelzysten sind gesondert dargestellt.

In Abb. 4-18 sind die Verlaufskurven der Gonadensteroiden, der Futteraufnahme und der untersuchten Stoffwechselhormone zusammengefaßt.

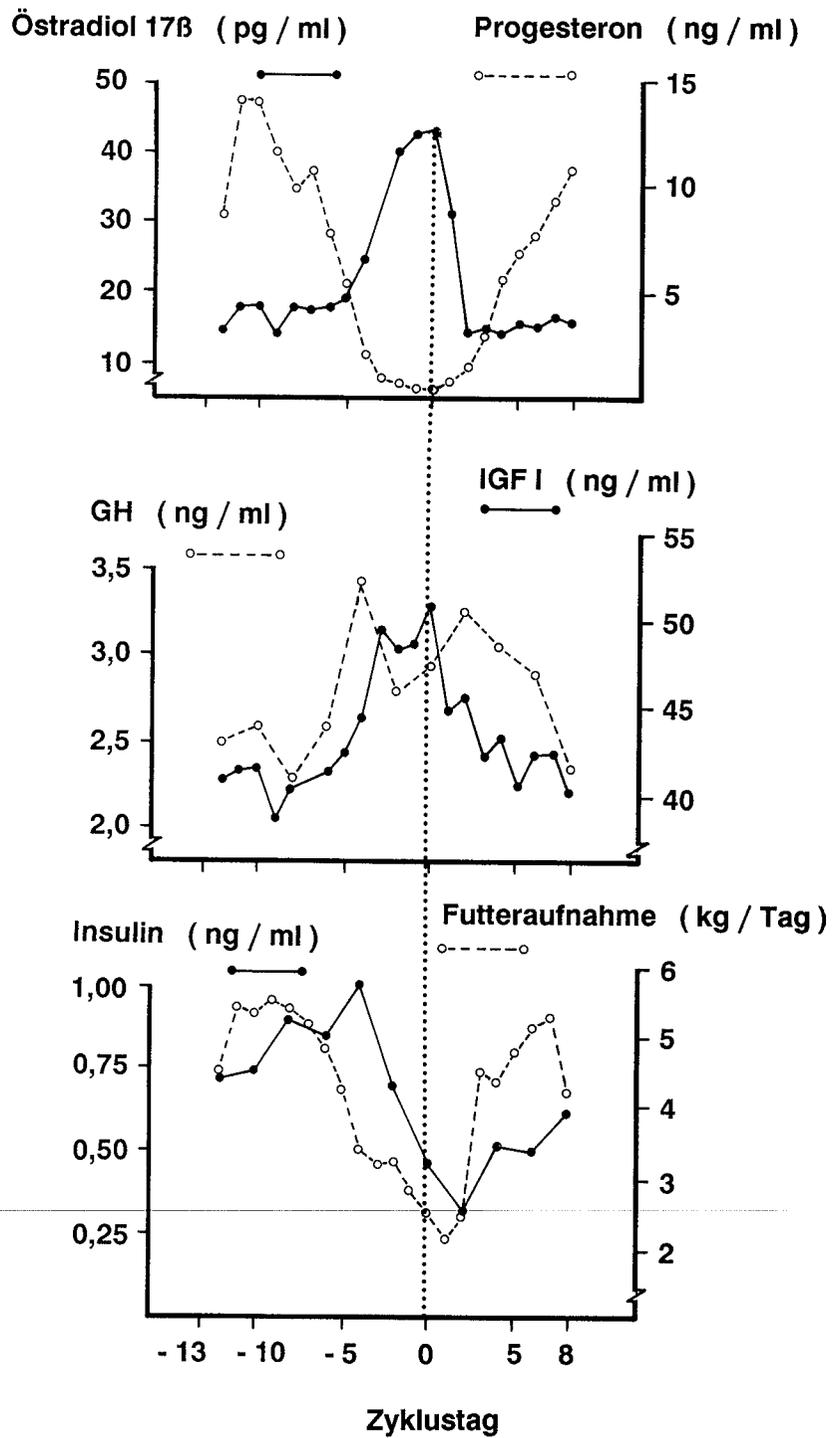


Abb. 4-18: Verlauf der Gonadensteroidkonzentrationen, der Futteraufnahme und der Konzentrationen der untersuchten Stoffwechsellormone in Abhängigkeit vom Zyklusstand (Mittelwerte basierend auf Daten aus 7 Zyklen; Claus et al., 1992)

Die Gonadensteroide zeigen den bekannten Verlauf mit hohen Progesteronwerten in der Lutealphase und sinkenden Werten während der Luteolyse. Bei niedrigen Progesteronwerten deuten die steigenden Östradiolwerte an, daß es zur raschen Follikelanbildung kommt. Höchstwerte am Tag 0 gehen mit Rauschesymptomen einher. Die nachfolgend kontinuierlich steigenden Progesteronkonzentrationen bei niedrigen Östradiolwerten zeigen, daß Ovulationen stattgefunden haben.

Die IGF-I-Verlaufskurven zeigten weitgehende Übereinstimmung mit dem Verlauf der Östradiolkonzentrationen. Entsprechend waren beide Hormonkonzentrationen auch hochsignifikant korreliert ($r=0,48$; $p < 0,001$, $n=147$). Die Beziehung von IGF-I zu den Progesteronwerten war entsprechend invers und statistisch etwas weniger eng ($r=-0,31$, $p < 0,001$, $n=147$) als zu Östradiol.

Die Durchschnittswerte der GH-Sekretion zeigten einen bimodalen Verlauf mit einem raschen Anstieg der Werte hin zu einem ersten relativen Maximum im Rahmen der Luteolyse, bei niedrigen Östradiol- und niedrigen Progesteronwerten. Parallel zu weiter steigenden Östradiolwerten war eine deutliche Reduktion der GH-Werte festzustellen, jedoch lag das Sekretionsniveau höher als in der Lutealphase. Nach Abfall der präovulatorischen Östradiolkonzentrationen, bei noch niedrigen Progesteronwerten, stieg die GH-Sekretion erneut an. Danach verminderte sich die GH-Sekretion kontinuierlich auf die für die Lutealphase typischen Werte. Die damit einhergehenden Veränderungen des Sekretionsmusters werden beim Einzeltier besonders deutlich (Abb. 4-19).

Dieses Beispiel zeigt, daß in Zusammenhang mit steigenden GH-Werten auch eine verstärkt pulsatile Sekretion erfolgt, während die Pulsatilität bei hohen Östradiol- und Progesteronkonzentrationen deutlich eingeschränkt ist. Die Steroidwerte wurden dabei jeweils in den 8.00 Uhr-Proben gemessen. Die Änderungen der GH-Sekretion noch innerhalb der sechsstündigen Intensivprobenahme an den Tagen -5 und +1 erklären sich durch die deutlichen Änderungen der Steroidkonzentrationen an diesen Tagen (vergl. Reduktion der Progesteronwerte Tag -5 und -3 und Reduktion der Östradiolwerte Tag +1 zu +3).

Die statistische Auswertung der Profile zeigt, daß die Amplitude in der Lutealphase (Tag -8) signifikant niedriger ist, als während der Luteolyse (Tag -4).

Die Verlaufskurven aus der Intensivstudie bestätigen die damit die Ergebnissen beim Einzeltier in Abb. 4-17. Aus diesen deskriptiven Studien kann jedoch nicht abgeleitet werden, ob die verminderte GH-Sekretion in der Phase des Östrogenmaximums durch eine verstärkte Gn-RH-Sekretion (als Voraussetzung für den präovulatorischen LH-Peak; s. Kap. 3.3.1.2, Tabelle 3-6) oder durch die direkte Wirkung hoher Östradiol- bzw. IGF-I-Werte bedingt ist.

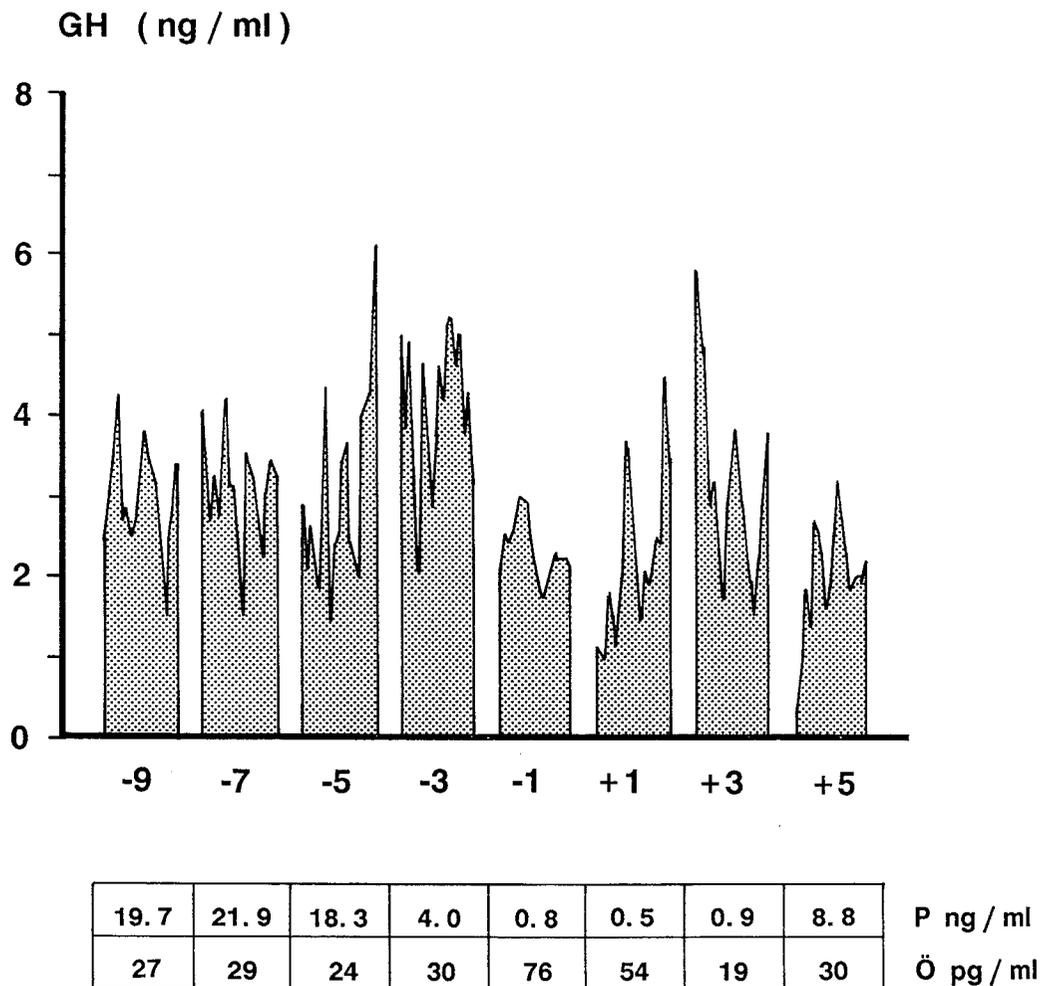


Abb. 4-19: GH-Sekretion bei einer Sau im Östruszeitraum in Relation zu den Gonadensteroidwerten (P=Progesteron; Ö=Östradiol; GH-Werte sind für die Windows an den Tagen -9 bis +5 dargestellt, Tag 0 entspricht dem Tag des Östradiolmaximums; aus Claus et al., 1992)

Auch die im unteren Teil der Abb. 4-18 dargestellten Veränderungen der ad-libitum Futteraufnahme stimmen tendenziell mit den zyklischen Schwankungen der Futteraufnahme bei der Bache (Abb. 4-16). Wie beim Wildschwein ist bei den Sauen die Futteraufnahme in der Follikelphase deutlich vermindert, auch wenn das Ausmaß der Schwankungen geringer ist. So nehmen die Sauen in der Lutealphase mehr als 5 kg/Tag auf, am Tag nach dem Östradiolmaximum sind es hingegen nur ca. 2 kg/Tag. Die Insulinkonzentrationen folgen tendenziell der Futteraufnahme mit zeitlicher Verzögerung. Sie weisen dabei eine erhebliche Variationsbreite auf. Die Konzentrationen im Östrus betragen nur ca. 1/3 der Werte, die in der späten Lutealphase erreicht werden.

Interessante Zusatzinformationen konnten aus der Analyse der Hormonprofile einer Sau gewonnen werden, bei der im Untersuchungszeitraum Follikelzysten auftraten. Die Follikelzysten sind endokrin durch anhaltend erhöhte Östradiolwerte bei niedrigen Progesteronwerten charakterisiert.

Die Verlaufskurven der Gonadensteroiden sowie von GH und IGF-I bei dieser Sau sind in Abb. 4-20 dargestellt.

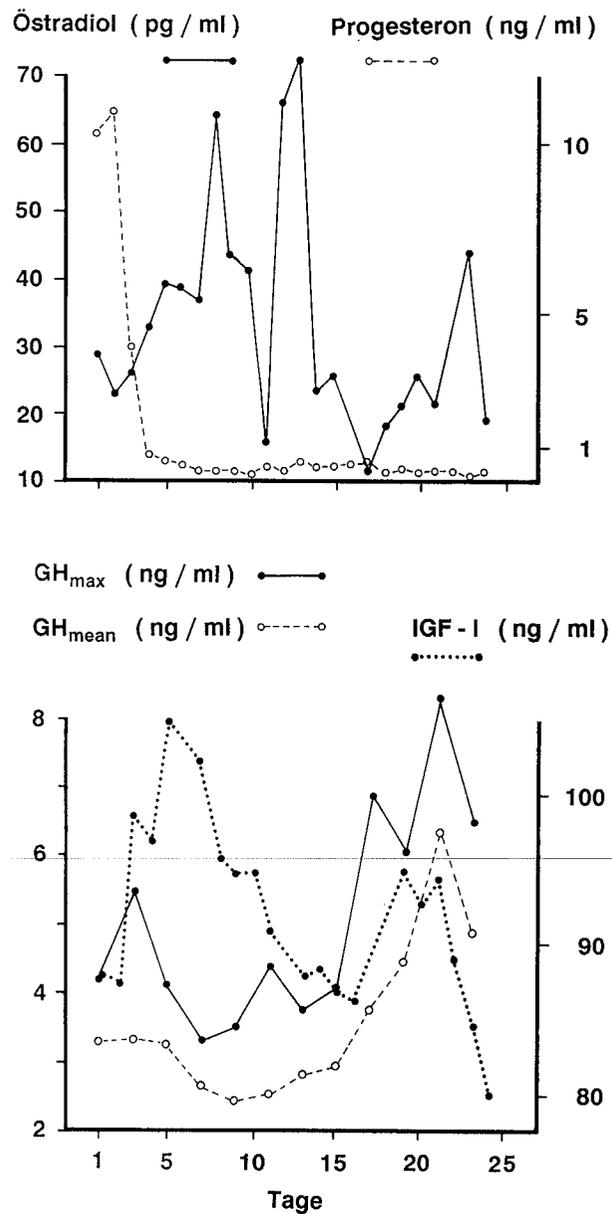


Abb. 4-20: Verlaufskurven der Gonadensteroiden und IGF-I sowie von GH-Mittelwert und GH-Amplitude bei einer Sau mit Follikelzysten (Claus et al., 1992)

Bei dieser Sau steigen die GH-Werte parallel zur Luteolyse zunächst sehr schwach an, wobei jedoch die Amplitude der GH-Sekretion deutlich erhöht ist. Mit steigenden Östradiolwerten sinken dann die GH-Mittelwerte sowie die Amplituden der Sekretion. Parallel zu steigenden Östradiolwerten ist eine kontinuierliche Zunahme der IGF-I-Konzentrationen erkennbar, die dann allerdings nach Überschreiten von Östradiolwerten größer 50 pg/ml deutlich sinken. Damit bestätigt sich die Hemmwirkung erhöhter Östradiolwerte auf die GH-Sekretion, aber auch auf die IGF-I-Bildung. GH reagiert dabei weitaus sensitiver auf die steigenden Östradiolwerte, wobei nicht ausgeschlossen werden kann, daß zusätzlich auch die parallel steigenden IGF-I-Werte über negativen Feedback-Wirkung die GH-Sekretion zusätzlich vermindern. Die stimulierende Wirkung niedriger Östradiolwerte auf die Sekretion von GH und IGF-I erklärt die zu Versuchsende stark steigenden Konzentrationen dieser Hormone. Die Reaktionen entsprechen damit den Befunden, die wir nach der exogenen Verabreichung von Gonadensteroiden an Kastraten beschreiben konnten (s. Kap . 3.3.2). Die Wechselwirkungen zwischen Hormonen und ihre Beziehungen zur ad libitum Futteraufnahme sind nachfolgend weiter analysiert.

4.2.3 Wechselwirkung zwischen Hormonen und ihre Auswirkungen auf die Futteraufnahme bei weiblichen Tieren

Die im Rahmen dieser deskriptiven Arbeiten dargestellten Beziehungen zwischen Gonadensteroiden und GH/IGF-I-Achse ergänzen die beschriebenen experimentellen Ergebnisse. So erklärt die dort dargestellte Hemmwirkung der Progesteronkonzentrationen auf die GH- und IGF-I-Sekretion, warum als "rebound-effekt" noch in der Luteolyse die GH-Werte bereits deutlich ansteigen.

Östradiol stimulierte bei exogener Applikation die IGF-I-Sekretion auch bei peripheren Konzentrationen von mehr als 50 pg, während eine Hemmwirkung durch supra-physiologische Werte nach der intramuskulären Applikation erreicht wurde (Abb. 3-19).

Die Stimulierung der GH-Sekretion durch die Östrogene - insbesondere die positive Wirkung auf die Amplitude - trägt zu einer verstärkt pulsatilen Freisetzung bei.

Die Korrelationen zwischen den erfaßten Parametern der zyklischen Sauen sind in Tabelle 4-20 zusammengefaßt.

Tabelle 4-20: Korrelationen zwischen den Parametern, die im Rahmen der Zyklusstudie ausgewertet wurden (GH und Insulin: n=77, andere Parameter: n=147)

	Progesteron	GH	IGF-I	Insulin	Futteraufnahme
Östradiol	-0,44 ***	-0,09 n.s.	+0,48 ***	-0,01 n.s.	-0,34 ***
Progesteron		-0,04 n.s.	-0,31 ***	+0,17 n.s.	+0,55 ***
GH			+0,18 n.s.	+0,09 n.s.	+0,16 n.s.
IGF-I				-0,12 n.s.	-0,30 **
Insulin					+0,16 n.s.

Diese Korrelationen wurden ohne Berücksichtigung einer Zeitverschiebung berechnet. Die stärkste Beziehung zwischen Hormonen ergibt sich zwischen Östradiol und IGF-I. Diese Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen nach Östradiolapplikation an Börge im Infusionsversuch.

Unter Berücksichtigung einer Zeitverschiebung zwischen der Veränderung der Hormonsekretion und einer resultierenden Veränderung der Futteraufnahme steigt die negative Korrelation zwischen Futteraufnahme und Östradiol auf $r=-0,45$ an, die von Progesteron bleibt mit $r=0,53$ weitgehend unbeeinflusst. Ebenso wird auch die Beziehung zwischen Futteraufnahme und Niveau der Insulinsekretion enger ($r=0,22$, $p < 0,05$), wenn - nach dem Ursache-Wirkungs-Prinzip - eine Zeitverschiebung von einem Tag zwischen der Futteraufnahme und resultierenden Veränderungen der Insulinsekretion berücksichtigt wird.

Damit können beim weiblichen Tier folgende Wechselwirkungen zwischen Gonadenhormonen und Stoffwechsel abgeleitet werden:

Bei präpuberalen und maturen Sauen stimulieren niedrige Östrogenkonzentrationen die IGF-I- und GH-Freisetzung.

Progesteron vermindert bei zyklischen Sauen die IGF-I- und GH-Sekretion.

Hohe präovulatorische Östrogenkonzentrationen gehen mit verminderten GH-Werten einher. Hier kann nicht definitiv abgeleitet werden, welchen relativen Beitrag dabei die in diesem Zyklusstadium verstärkte Gn-RH-Freisetzung hat bzw. welcher Hemmeffekt auf die hohen Östrogen- und IGF-I-Werte zurückgeführt werden kann.

Bei präpuberalen Sauen nimmt die IGF-I-Sekretion altersabhängig ab. Dabei unterliegen die IGF-I-Werte einer Rhythmik, die unabhängig von den Gonadensteroiden ist, sich jedoch auch im Verlauf der Cortisol- und Osteocalcinwerte widerspiegelt. Postpuberal dominieren die zyklischen Veränderungen.

Die ad-libitum Futteraufnahme wird durch Östrogene vermindert. Diese Östrogenwirkung wird durch Progesteron aufgehoben. Die verminderte Futteraufnahme führt jedoch aufgrund der gleichzeitig stimulierenden Östrogenwirkung nicht zu sinkenden IGF-I-Werten, da die Futteraufnahme beim Hausschwein nicht völlig eingestellt wird.

5 Endogene und exogene Einflüsse auf die Wachstumsregulation

5.1 Endokrine Unterschiede zwischen den Hausschweinrassen und den Wildschweinen

Wie in Kapitel 2.3.1 dargestellt, bestehen sowohl zwischen europäischen und chinesischen Hausschweinrassen als auch zwischen Haus- und Wildschweinen große Unterschiede im Wachstumsvermögen. So weisen die europäischen Schweinerassen ein erhebliches Muskelbildungsvermögen auf, während chinesische Rassen langsam wachsen und nur einen niedrigen Muskelfleischanteil bei hoher Fettbildung produzieren. Diese Stoffwechsellage scheint in Zusammenhang mit der hohen Fruchtbarkeit der chinesischen Rasse zu stehen, da auch ein klarer Merkmalsantagonismus zwischen Bemuskelung und Fruchtbarkeit bei den verschiedenen europäischen Rassen nachweisbar ist (Legault, 1985).

Beim europäischen Wildschwein ist die Bemuskelung ebenfalls relativ schwach ausgebildet und die Fettbildung erheblich, auch wenn sich das Ausmaß der Fettreserven im Jahresverlauf ändert. Die geringe Fruchtbarkeit beim Wildschwein erklärt sich aus der Notwendigkeit, sich in Ausmaß und Timing von Leistungen auf die starken jahreszeitlichen Schwankungen von Temperatur und Futtermittelverfügbarkeit flexibel einzustellen.

Diese erheblichen Unterschiede in Fruchtbarkeit und Stoffwechsellage zwischen den verschiedenen Herkünften sind genetisch bedingt und spiegeln sich in der endokrinen Regulation wider. Auch wenn bei der Züchtung auf Mast- und Fleischleistung nie gezielt endokrine Kriterien berücksichtigt wurden, zeigen Rassen oder Linien, die in ihrer Leistung stark divergieren, Unterschiede in endokrinen Parametern. Um solche Unterschiede nachzuweisen, muß eine Vielzahl von Einflußgrößen bei einer vergleichenden Untersuchung berücksichtigt werden, wie die sexuelle Entwicklung und damit die Gonadensteroidsekretion, die Energieversorgung, diurnale und saisonale Rhythmen, aber auch die Dauer der Probenahme.

Daher bietet sich zunächst für vergleichende Studien die Probenahme bei murenen Tieren an, da sie sich in einem physiologisch stabilen Entwicklungsstadium befinden. Auch bei standardisierter Probenahme lassen sich Unterschiede im Niveau der GH-Sekretion nur dann deutlich nachweisen, wenn extreme Tiermodelle einbezogen werden, wie beim Vergleich von Haus- und Wildschweinen, oder extreme Linien untersucht werden (Übersicht Claus & Weiler, 1994).

So konnten wir erste Hinweise auf endokrine Unterschiede beim Vergleich der GH-Sekretion von murenen DL-Hausschweinebern und Keilern ableiten (Claus et al., 1990). In dieser Studie wurden Blutproben über einen Zeitraum von 24 h im Abstand von 20 min für die GH Bestimmung gewonnen. Die Unterschiede in der GH-Sekretion sind in Abb. 3-2 dargestellt.

Die Pulsatilität der GH-Sekretion war bei Ebern und Keilern ähnlich, die Mittelwerte der DL-Eber waren jedoch etwa 2,5fach höher als die der Keiler. Damit spiegelte sich in dieser Arbeit an murenen Tieren im Niveau der GH-Sekretion auch die Hierarchie im Wachstumsvermögen wider (Weiler & Claus, 1990). Ähnliche Befunde wurden von

anderen Arbeitsgruppen erzielt, wenn ebenfalls extreme Tiermodelle verglichen wurden (Übersicht Claus & Weiler, 1994b).

Die am murenen Modell ermittelten Unterschiede konnten in der in Kapitel 4.1.1. dargestellten Studie mit Large White- und Meishan-Ebern und Wildschweinen auch durch Daten wachsender männlicher Tiere ergänzt werden.

In dieser Studie an Large White-Ebern, als typischen europäischen Hausschweinen, Meishan-Ebern und Keilern wurden - wie dargestellt - IGF-I und Osteocalcin (jeweils täglich), sowie Cortisol, Testosteron und Östradiol (jeweils jeden dritten Tag) gemessen. Zur Absicherung von Rassenunterschieden wurden die Daten varianzanalytisch ausgewertet und LS-Means der endokrinen Parameter für die Genotypen berechnet. Im Modell waren berücksichtigt: Genotyp, Tier(Genotyp), Alter(Genotyp). Mittelwerte und die statistische Überprüfung der Unterschiede sind in Tabelle 5-1 dargestellt.

Tabelle 5-1: LS-Means \pm SEM für wesentliche endokrine Parameter, Osteocalcin und die Futteraufnahme der Genotypen Large White (n=12), Meishan (n=12) und Wildschwein (n=11)

Kriterium Messungen (n)	Large White	Keiler	Meishan
<i>Cortisol</i> (ng/ml) 2110	26,1 \pm 0,6	65,0 \pm 0,8	55,6 \pm 0,6
<i>IGF-I</i> (ng/ml) 4483	228 \pm 1,25	279 \pm 1,87	117 \pm 1,28
<i>Testosteron</i> (ng/ml) ^a 1551	3,12 \pm 0,1	3,26 \pm 0,2	6,01 \pm 0,1
<i>Östradiol</i> (ng/ml) 1894	0,180 \pm 0,004	0,152 \pm 0,006	0,470 \pm 0,004
<i>Osteocalcin</i> (ng/ml) 4351	215 \pm 0,90	180 \pm 1,20	133 \pm 0,83
<i>Futteraufnahme</i> (kg/d) 5652	4450 \pm 18,1	1506 \pm 24,7	1749 \pm 23,3

^akein signifikanter Unterschied zwischen Large White und Wildschweinen

Die Unterschiede zwischen den Genotypen sind in allen Kriterien statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$), einzige Ausnahme stellen die Testosteronkonzentrationen dar, die sich bei Large White-Ebern und Keilern nicht unterscheiden.

Dabei fallen insbesondere die extrem hohen IGF-I-Werte bei den Wildschweinen auf, die jedoch auch mit den höchsten Cortisolwerten korrespondieren. Die Large White-Eber zeichnen sich endokrin durch hohe IGF-I-Werte bei extrem niedrigen Cortisolwerten aus,

während die Meishan-Eber in der Gonadensteroidbildung alle anderen Herkünfte übertreffen. Da dieses Projekt noch nicht vollständig ausgewertet ist, liegen zum Vergleich der GH- und Insulinkonzentrationen nur Daten aus einem Provokationsversuch mit Glucoseinfusion aus dem Altersabschnitt 12 Monate vor (s. auch Lais, 1993).

Tabelle 5-2: Unterschiede zwischen den Genotypen in der GH- und Insulin-Sekretion (LS-means \pm SEM) unter ad-libitum-Fütterung. Die Messungen erfolgten in 12 h-Window-Proben (20 min. Abstand, 37 Proben pro Tier und Window).

Kriterium	Large White n=6	Keiler n=3	Meishan n=6
GH (ng/ml)	1,00 \pm 0,03 ^a	1,60 \pm 0,03 ^b	1,72 \pm 0,04 ^b
Insulin (μ IU/ml)	45,03 \pm 2,00 ^a	34,40 \pm 2,61 ^b	19,06 \pm 0,83 ^c

a vs b vs c: jeweils $p < 0,001$

Die GH-Konzentrationen sind bei den Meishan am höchsten, bei den Wildschweinen im mittleren Bereich und bei den Large White extrem niedrig. Damit stehen die Daten auf den ersten Blick in absolutem Widerspruch zu den vorab dargestellten GH-Werten bei matura DL-Ebern und matura Keilern (3-4 Jahre). Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß Keiler mit einem Jahr und weniger als 100 kg bei weitem noch nicht ihr matura Endgewicht (saisonabhängig zwischen 150 und 200 kg) erreicht haben, während in diesem Alter von den Large White bereits ein Gewicht von über 300 kg erreicht wurde, so daß sie von ihrem matura Endgewicht nicht allzuweit entfernt waren. Damit ist auch von einer anderen Zusammensetzung des Zuwachses bei den drei Genotypen in diesem Altersabschnitt auszugehen (relativ mehr Proteinansatz beim Wildschwein, fettbetonte Phase bei den Large White).

Zudem ergaben sich im Vergleich der Genotypen deutliche Unterschiede hinsichtlich der Blutglucosewerte (s. Kap. 5.3). Die Blutglucosewerte waren bei den Large White signifikant höher als bei den anderen Genotypen. Glucose hingegen stimuliert die Somatostatinfreisetzung und vermindert entsprechend die GH-Sekretion (s. Kap. 5.3).

Die Zahlen relativieren sich auch, wenn die Daten zur GH-Sekretion der Eber aus Tabelle 4-1 in die Betrachtung mit einbezogen werden. Diese Eber entsprechen den Keilern der o.g. Untersuchung im Gewicht weitaus mehr als die gleichalten Large White-Eber. Entsprechend sind auch die GH-Werte der Pi x DL-Eber höher als beim Keiler.

Die Daten verdeutlichen jedoch auch die Schwierigkeiten, für einen Genotypenvergleich das geeignete Modell zu finden. Aufgrund der vielfältigen Einflußfaktoren sollten solche Fragestellungen vorab beim matura Modell untersucht werden, bei dem anabole und katabole Prozesse im Gleichgewicht sind.

Aufgrund der zentralen Rolle der Insulinsekretion in der Steuerung von Fett- und Proteinsynthese wurden auch von anderen Gruppen Rassenvergleiche in diesem Kriterium durchgeführt. Während in amerikanischen Arbeiten bei fetten, langsam wachsenden Schweinen erhöhte Insulinkonzentrationen im Vergleich zu mageren Kontrolltieren gemessen wurden (Etherton & Kensinger, 1984), zeigen unsere Arbeiten bei den fetten, langsam wachsenden chinesischen Schweinen im Vergleich zu europäischen Haus- und Wildschweinen eine hochsignifikant niedrigere Insulinsekretion unter ad-libitum Fütterung. Der Provokationsversuch mit Glucoseinfusion führte ebenfalls zu einer verminderten Insulinsekretion bei den chinesischen Schweinen.

Die Insulinreaktion auf die einstündige Glucoseinfusion und die Veränderungen der Blutglucosewerte bei Ebern der Rassen Large White und Meishan sind in Abb. 5-1 dargestellt. Dabei wird deutlich, daß erhebliche Einflüsse der Rasse auf das Niveau der Insulinsekretion bestehen.

Auch diese Befunde stehen in klarem Widerspruch zu den Daten, die an amerikanischen fetten Linien erhoben wurden, da in diesen Arbeiten die fettere Linie auch eine höhere Insulinsekretion aufwies. Die in der vorliegenden Arbeit nachweisbaren niedrigeren Insulinkonzentrationen interpretieren wir jedoch dahingehend, daß bei den chinesischen Schweinen eine höhere Sensitivität gegenüber der Insulinwirkung vorliegt, d.h. der Transport von Glucose in das Gewebe wesentlich schneller erfolgt als bei den Large White-Ebern. Entsprechend sind die peripheren Glucose Konzentrationen niedriger als bei Large White-Ebern und den Keilern (s. Kap. 5.3).

Die Situation bei den Large White-Ebern entspricht weitgehend der Stoffwechselsituation, die bei Schweinen nach GH-Applikation auftritt. Auch nach einer GH-Applikation steigen die peripheren Glucose- und Insulinkonzentrationen an, da durch GH eine Resistenz des Fettgewebes gegenüber der lipogenen Insulinwirkung erzeugt wird. Im Vergleich zur Reaktion von Kontrolltieren sind damit nach GH-Behandlung sowohl das Insulin-Basalniveau als auch die Insulinreaktion nach Glucoseinfusion höher (0,5 g/kg Körpergewicht; Brenner et al., 1989). Auch steigen die IGF-I-Werte in Folge der GH-Applikation an, so daß auch in diesem Kriterium ein entsprechender Unterschied zwischen Large White-Ebern und Meishan vorhanden ist.

Damit ergeben sich für die Genotypen Large White, Meishan und die Wildschweine völlig unterschiedliche endokrine Grundsituationen, die als Erklärung für die Unterschiede im Wachstumsvermögen herangezogen werden können. Die Unterschiede in den endokrinen Parametern legen folgende Interpretation nahe:

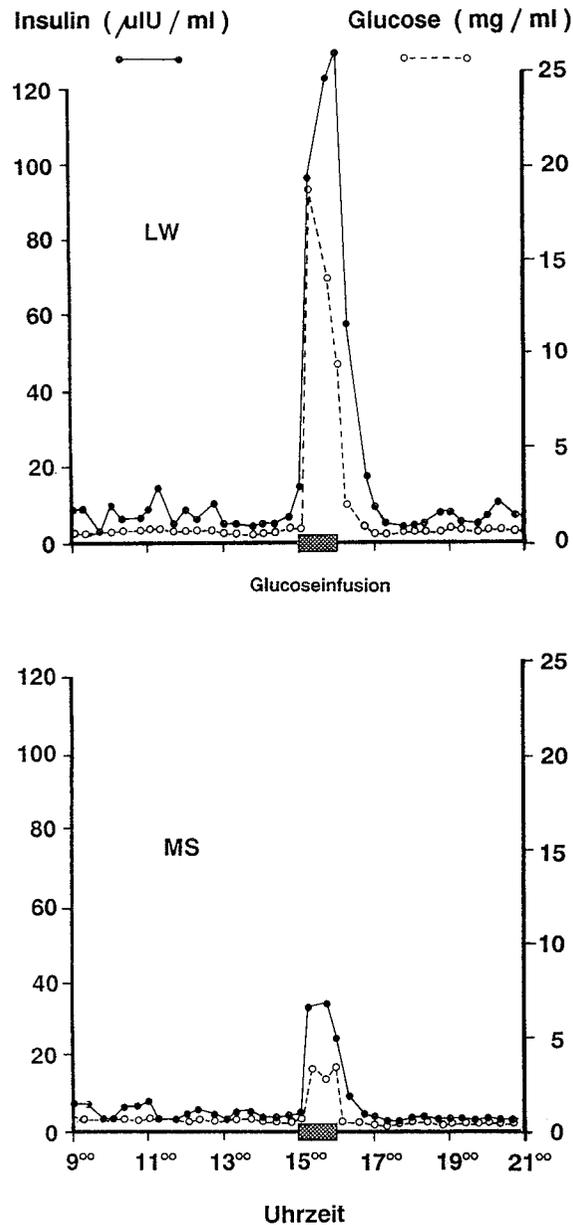


Abb. 5-1 Verlauf der Insulin- und Blutglucosekonzentrationen bei Large White (LW, oben) und Meishan-Ebern (MS, unten) nach Futterentzug sowie im Zusammenhang mit einer Glucoseinfusion (Infundierte Menge: 1 g/kg KW*h)

Die **Large White-Eber** realisieren ihr hohes Wachstumspotential durch eine **hohe GH/IGF-I-Sekretion** und hierdurch eine Stimulation der proteinanabolen Prozesse. Dabei sind die **cortisolabhängigen** katabolen Prozesse **reduziert**. Damit ergibt sich das hohe Wachstumsvermögen aus einer hohen Proteinsynthese bei vermindertem Abbau. Die hohe ad-libitum Futteraufnahme erklärt Fettbildungsvermögen trotz der **verminderte Insulinsensitivität**.

Wildschweine weisen in der Jugendentwicklung zwar auch **hohe IGF-I-Werte** auf, der anabolen Stoffwechsellage wirken jedoch partiell die **hohen Glucocorticoidkonzentrationen**.

trationen entgegen. Die Fettbildung wird durch das **niedrigere GH-Niveau** bei matura-
ren Tieren und die **höhere Insulinsensitivität** im Vergleich zu den Large White ge-
fördert. Die durchschnittlichen Konzentrationen an Testosteron unterscheiden sich
zwar nicht von denen der europäischen Hausschweine, die Sekretion erfolgt aber auf-
grund saisonaler Einflüsse weitaus diskontinuierlicher als bei den Hausschweinen. Die
Futteraufnahme schwankt stark in Abhängig von der Jahreszeit und trägt zusätzlich
zum insgesamt geringen Wachstumsvermögen bei. Das begrenzte Wachstumsvermö-
gen erklärt sich daher neben den saisonalen Einflüssen auch durch eine hohe Synthese
bei hohem Abbau.

Die **Meishan-Eber** realisieren die **niedrigsten IGF-I-Konzentrationen** - und damit theore-
tisch auch die niedrigste Syntheseleistung. Die Bevorzugung der Fettbildung erklärt
sich - trotz der niedrigen Futteraufnahme - aus einer **hohen Insulinsensitivität**, die
den raschen Transport von Glucose das Fettgewebe sicherstellt. Gleichzeitig sind die
Glucocorticoide etwa doppelt so hoch wie bei den Large White-Ebern. Daß dennoch
kein niedrigeres Wachstumspotential als beim Wildschwein resultiert, erklärt sich
durch die **extrem hohen Konzentrationen an Gonadensteroiden**, insbesondere an
antikatabolen Androgenen. Damit wäre der Stoffwechsellyp durch moderate Synthese-
leistung bei niedrigem Abbau gekennzeichnet.

Damit erklärt sich die züchterische Steigerung des Wachstumsvermögens durch eine Ver-
minderung der katabolen Glucocorticoide bei gleichzeitiger Förderung des antilipogenen
Wachstumshormons. Diese Zusammenhänge erklären auch - wie bereits oben angesprochen
- die verminderte Wirksamkeit exogener Wachstumshormongaben bei europäischen Rassen
(s. auch Tab. 3-2 und 3-3; Fowler & Kanis, 1989; Versteegen et al., 1989).

5.2 Saisonale Einflüsse auf die Wachstumsregulation

Für Wildtiere, die in einer Umwelt mit starken saisonalen Schwankungen von Futterangebot
und Temperatur leben, ist es essentiell, daß sie rechtzeitig ihren Stoffwechsel auf die heran-
nahe Jahreszeit einstellen. Zudem ist es erforderlich, daß die Leistungen, die einen
hohen Energieaufwand erfordern, auf die Jahreszeiten begrenzt werden, in denen eine aus-
reichende Futtermittellversorgung gewährleistet ist. Eine solche Anpassungsstrategie ist die Saiso-
nalität der Fortpflanzung, die sicherstellt, daß Jungtiere überwiegend im Frühjahr zur Welt
kommen, wenn steigende Temperaturen und verbessertes Nahrungsangebot die Über-
lebenschancen für die Jungtiere optimieren. Um diesen Zeitplan einzuhalten, müssen die
Paarungen auf die Jahreszeit begrenzt werden, die dem Frühjahr um die artspezifische
Trächtigkeitsdauer vorausgeht (Short, 1984). Auch beim züchterisch bearbeiteten Haus-
schwein sind noch saisonale Einflüsse auf die Fortpflanzung vorhanden und bedingen
saisonale Unterschiede in einer Vielzahl von männlichen und weiblichen Fruchtbarkeits-
kriterien (Übersichten bei: Claus et al., 1984a; 1985a; 1985b; 1985c; Claus & Weiler,
1985; 1987b; Weiler, 1987).

Neben der Anpassung der Fortpflanzungsfunktionen oder Anpassungen des Stoffwechsels an die spezifische Erfordernisse der Paarungszeit - wie z.B. Förderung der Muskelbildung, um Rangordnungskämpfe austragen zu können - sind im Jahresverlauf wesentlich komplexere Anpassungsprozesse zu bewältigen. So schwanken Futterangebot und Zusammensetzung des Futters saisonal. Im Herbst müssen Fettreserven für den Winter aufgebaut werden. Dies ist nur möglich, wenn rechtzeitig vorher die Futteraufnahme gesteigert wird. Im Frühjahr und Sommer muß bei Jungtieren das dynamische Jugendwachstum mit Schwerpunkt bei Knochen- und Muskelwachstum ablaufen, bevor auch sie mit der Reservenbildung beginnen können. Bei maturen Tieren müssen im Frühjahr die z.T. erheblichen Gewichtsverluste des Winters kompensiert werden. Um diese Aufgaben effizient bewältigen zu können, muß der Stoffwechsel rechtzeitig vorher auf die aktuellen Anforderungen eingestellt werden.

Während erste Hinweise auf saisonale Schwankungen von Futteraufnahme und Wachstum sowohl vom Wildschwein (s. Kap. 2.3.4) als auch von anderen Tierarten vorlagen (Mitchell et al., 1976; Brown et al., 1979; Ryg & Jacobsen 1982; Loudon et al., 1989), waren die endokrinen Hintergründe nicht bekannt. Zur Erfassung der lichtgesteuerten Veränderungen wachstumsrelevanter Hormone wurden in einer Langzeitstudie mature DL-Eber (> 8 Monate) und gleichalte Böрге unter definierten Lichtbedingungen untersucht. Für diese Arbeiten wurden bewußt mature Tiere gewählt, um saisonale Effekte ohne Einfluß der dynamischen Pubertätsentwicklung beschreiben zu können. Ein Lichtprogramm simulierte die täglichen Veränderungen der natürlichen Photoperiode (NP), das andere Lichtprogramm die natürliche Photoperiode mit einer Zeitverschiebung von 6 Monaten (LP). Zusätzlich wurde ein maturaer Keiler (Alter: 3 Jahre zu Beginn der Studie) unter Lichtprogrammbedingungen in die Untersuchung mit einbezogen (s. auch Hofäcker, 1992). Alle Tiere wurden zu Versuchsbeginn chronisch kanuliert (Vena cephalica). Die Fütterung erfolgte ad-libitum mit speziell für diese Zwecke gemischten Rationen (Hausschweine: 5,7 MJ ME, 15,7 % RP; Keiler: 9,1 MJ ME, 16,4 % RP). Die Futteraufnahme wurde täglich registriert.

Ebenso wurden täglich um 8.00 Uhr Blutproben zur Messung von IGF-I und Testosteron gewonnen. Einmal pro Monat wurde ein 12 h-Window-sampling (9.00 Uhr - 21.00 Uhr) durchgeführt, um GH und Insulin zu bestimmen.

Die Gesamtdauer der Studie betrug beim Keiler 23 Monate, bei den Hausschweinen 14 Monate. Da im Laufe der Untersuchungen 5 der 8 Eber (2 Eber nach 10 Monaten, ein Eber nach 8 Monaten und zwei nach 5 Monaten Versuchsdauer) sowie 2 der 8 Böрге (nach 6 bzw. 10 Monaten) aufgrund von Gesundheitsproblemen (überwiegend Beinschäden) aus der Untersuchung ausschieden, wurden diese Tiere entsprechend ersetzt. Bei Tieren, die unter Lichtprogramm aufgestellt waren, wurde dabei eine achtwöchige Anpassungsphase an die neuen Lichtbedingugn berücksichtigt.

Die saisonalen Effekte auf Futteraufnahme und endokrine Parameter waren erwartungsgemäß beim Keiler am deutlichsten ausgeprägt. Die saisonalen Verlaufskurven von Futteraufnahme und Stoffwechselhormonen beim Keiler sind in Abb. 5-2 und 5-3 dargestellt.

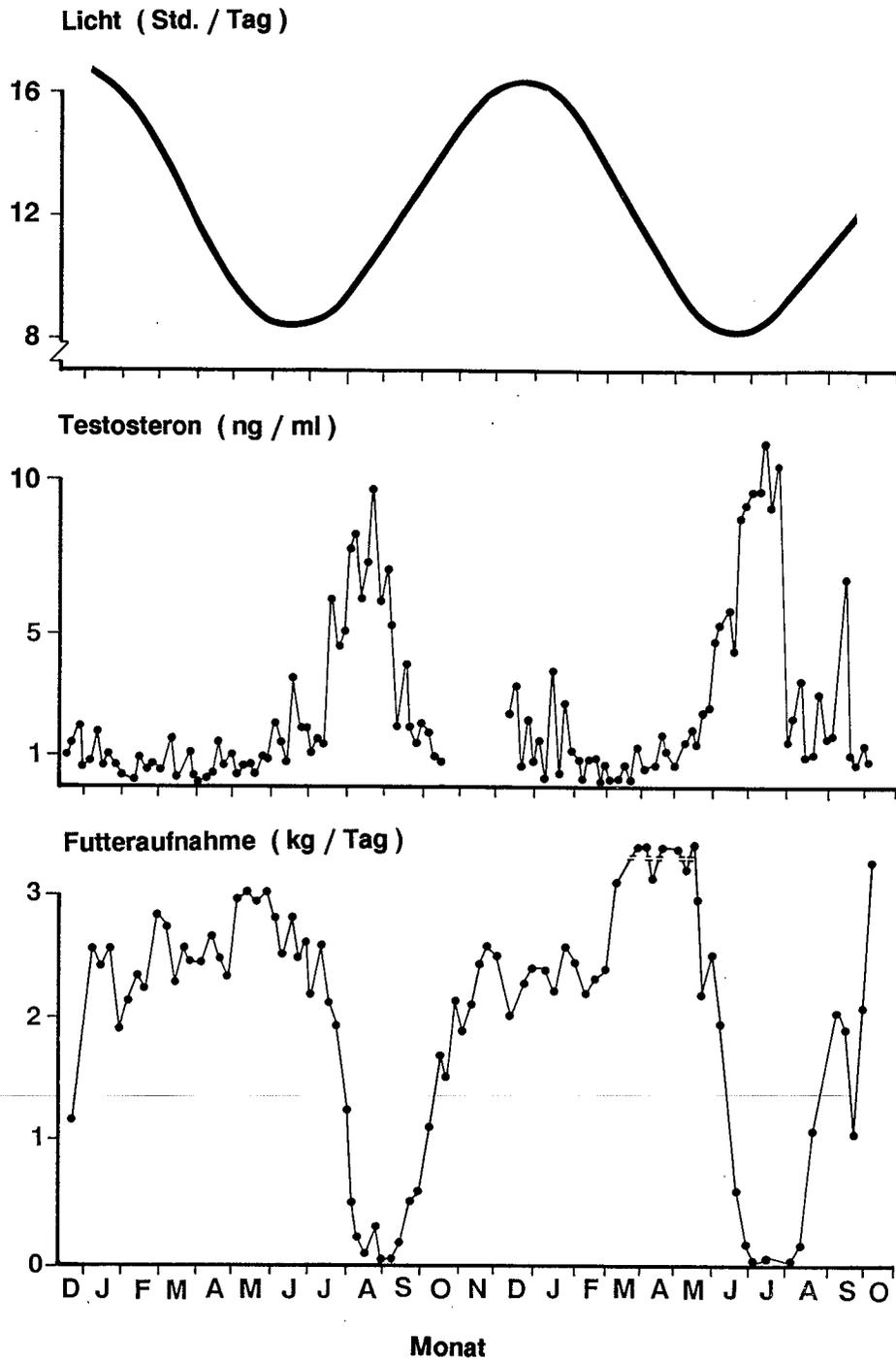


Abb. 5-2: Einflüsse eines Lichtprogramms auf die ad-libitum Futteraufnahme und die Testosteronkonzentrationen bei einem Keiler

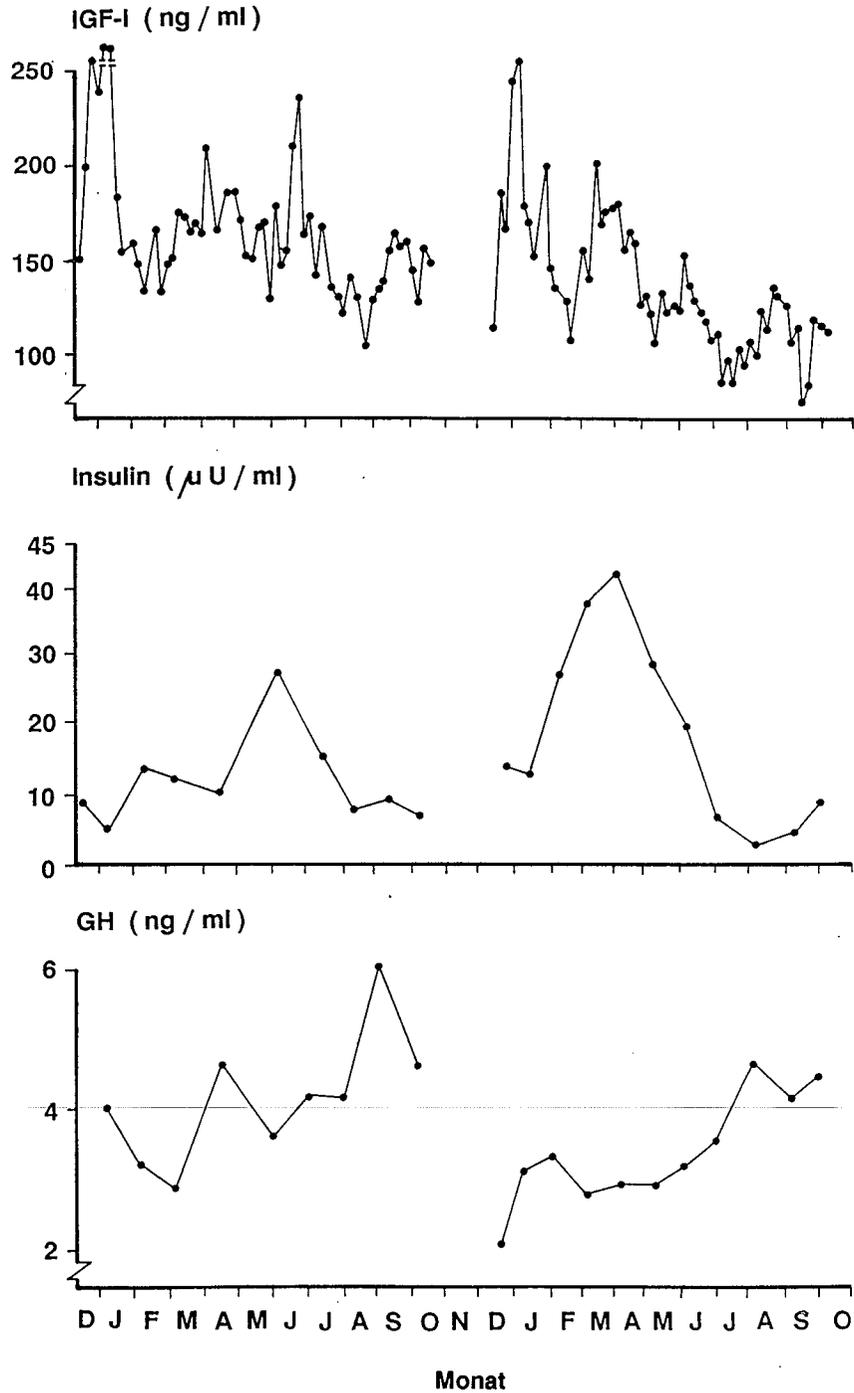


Abb. 5-3: Einflüsse eines Lichtprogramms auf die IGF-I-Sekretion sowie die GH- und Insulinkonzentrationen bei einem Keiler

Die Futteraufnahme war im ersten Jahr unter Langtagbedingungen hoch (etwa 2,5 kg/Tag) und stieg dann zum Mai (Lichtprogramm-Monat November) weiter an, so daß über einen Zeitraum von 4 Wochen täglich etwa 3 kg/Tag aufgenommen wurden. In den folgenden beiden Monaten sank die Futteraufnahme zunächst moderat, dann stark ab. Im August/September wurden unter Kurztagbedingungen über 6 Wochen hinweg durchschnittlich weniger als 200 g/Tag gefressen. Unter weiter zunehmender Tageslichtdauer steigerte der Keiler kontinuierlich die ad-libitum Futteraufnahme, so daß er im November wieder 2,5 kg/Tag fraß. Unter abnehmender Beleuchtungsdauer stieg dann die Futteraufnahme vorübergehend auf etwa 3,5 kg/Tag, bevor die Futteraufnahme erneut nahezu eingestellt wurde. Die Reduktion der Futteraufnahme erfolgte dabei wesentlich schneller als im Vorjahr und war deutlicher ausgeprägt als im ersten Jahr. Auch in der nachfolgenden Realimationsphase erreichte der Keiler schneller wieder das Ausgangsniveau der Futteraufnahme.

Die Phasen reduzierter Futteraufnahme erklären sich durch den Verlauf der Testosteronkonzentrationen. Wie der Vergleich der Wochenmittelwerte in Abb. 5-2 nahelegt, waren Futteraufnahme und Testosteronkonzentrationen hochsignifikant negativ korreliert ($r = -0,53$, $p < 0,001$). Die zeitlichen Verschiebungen aufgrund der im ersten Jahr noch nicht vollständig vollzogenen Anpassungsreaktion sind bei Analyse der Wochenmittelwerte nicht deutlich erkennbar. Daher sind die täglichen Testosteronwerte in Abb. 5-4 für die beiden Versuchsjahre dargestellt.

Beim Vergleich der beiden Untersuchungsjahre wird deutlich, daß im ersten Jahr die saisonalen Höchstwerte später erreicht wurden und im zweiten Jahr auch höher lagen als im ersten Jahr. Diese verzögerte und leicht abgeschwächte Reaktion beim Keiler stimmt mit den Anpassungsvorgängen bei Besamungsebern überein, die unter einem Lichtprogramm aufgestellt wurden (Weiler, 1987). Auch hier waren die Tiere nach 4-6 Wochen zwar prinzipiell an die neuen Lichtbedingungen angepaßt, das saisonale Maximum der Steroidbildung trat jedoch zeitlich leicht verzögert auf und war weniger deutlich ausgeprägt als bei Kontrolltieren unter natürlicher Photoperiode.

IGF-I zeigte ebenfalls ein saisonales Muster im Jahresverlauf. Höchste Werte wurden unter Langtagbedingungen in beiden Jahren gemessen, niedrigste Werte in Folge der reduzierten Futteraufnahme unter Kurztagbedingungen.

Hier war jedoch bei Betrachtung der Wochenmittelwerte (Abb. 5-3) zusätzlich eine rhythmische Sekretion mit einer Schwingungsdauer von ca. 8-10 Wochen in beiden Jahren zu erkennen, welche die saisonale Rhythmik überlagerte. Diese Rhythmik war insbesondere im zweiten Untersuchungsjahr deutlich. Sie stand dabei weder mit entsprechenden Veränderungen der Testosteronsekretion noch mit Schwankungen der Futteraufnahme in Zusammenhang. Über den gesamten Untersuchungszeitraum waren die IGF-I-Konzentrationen jedoch mit den Testosteronkonzentrationen negativ ($r = -0,33$, $p < 0,001$) und mit der Futteraufnahme positiv korreliert ($r = 0,33$, $p < 0,01$).

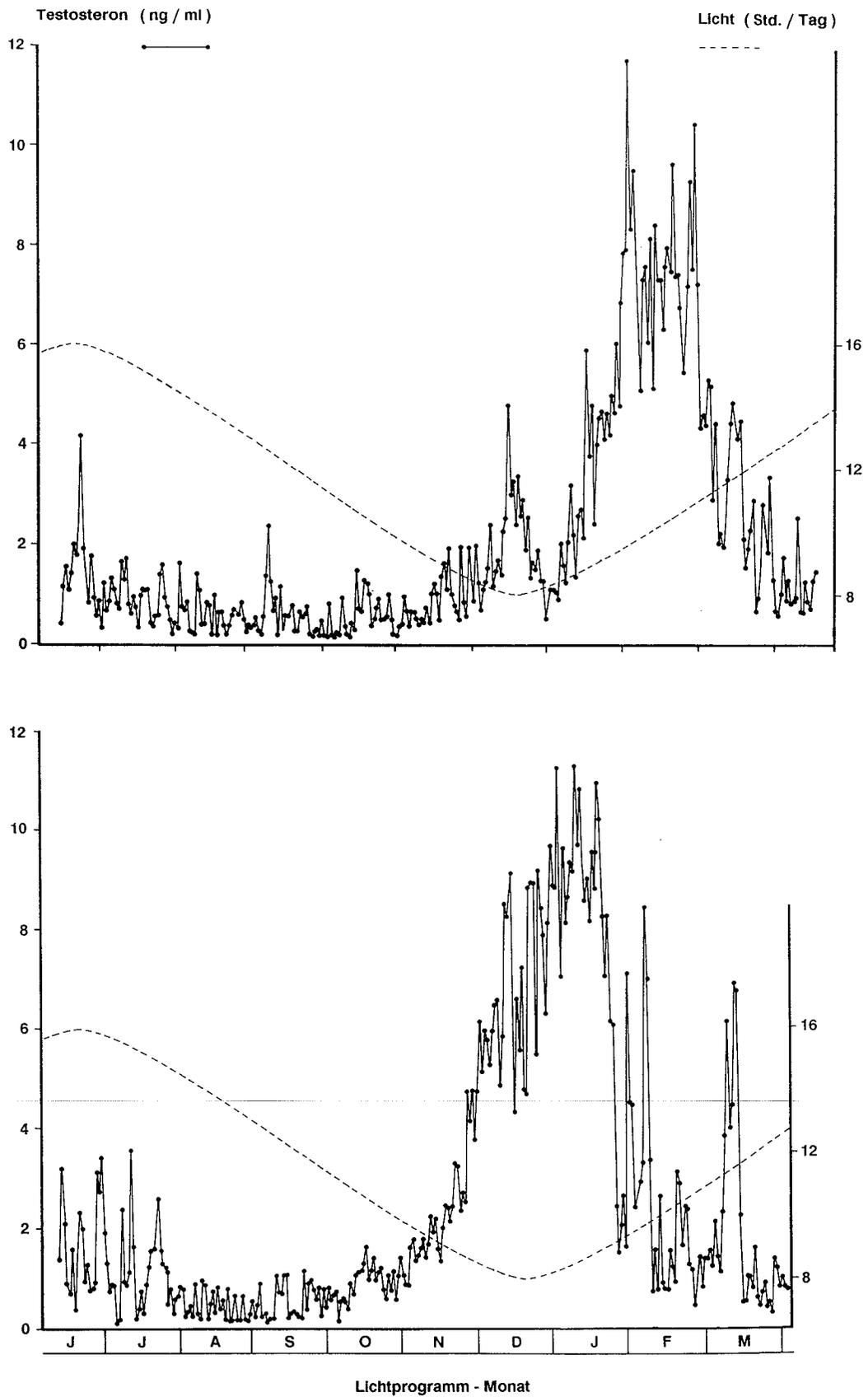


Abb. 5-4: Verlauf der Testosteronkonzentrationen (tägliche Meßwerte) in Abhängigkeit vom Lichtprogramm in den beiden Untersuchungsjahren (oben: erstes Jahr; unten: zweites Jahr; Hofäcker, 1992)

Insulin und GH zeigten ein weniger deutliches saisonales Muster als die beiden besprochenen Hormone, deren Verlaufskurven auf täglichen Messungen basierten. Die diskontinuierliche Sekretion von GH und Insulin erfordert allerdings eine hochfrequente Probenahme, um aussagefähige Messungen durchführen zu können, die dann aber nur eine monatliche Momentaufnahme darstellen.

Unbeschadet dieser Einschränkungen lassen sich dennoch sinnvolle physiologische Beziehungen nachweisen. So korrelierte die Insulinsekretion mit der Futteraufnahme hochsignifikant ($r=0,63$, $p<0,01$). Der GH-Mittelwert korrelierte weder mit IGF-I noch einem anderen erfaßten Parameter. Dies erklärt sich aus der dualen Funktion von GH, die sich auch im Jahresverlauf widerspiegelt. Einerseits wurden höhere GH-Werte in der Phase der erhöhten IGF-I-Sekretion gemessen und erklären damit die saisonalen Maxima dieses Hormons. Es ist dabei von einer proteinanabolen Situation unter Langtag auszugehen, da hohe IGF-I-Werte die Proteinsynthese stimulieren und GH gleichzeitig die Energiebereitstellung sicherstellt. Eine zweite Phase der erhöhten GH-Sekretion war unter Kurztagbedingungen zu erkennen und steht in Zusammenhang mit der reduzierten Futteraufnahme in dieser Zeit. Hier wirkt GH lipolytisch, die IGF-I-Bildung ist jedoch aufgrund des Energiemangels von der GH-Sekretion entkoppelt. Damit lassen sich beim Keiler drei lichtgesteuerte Stoffwechselphasen im Jahresverlauf definieren.

Unter **Langtag** (Frühjahr/Sommer) ist die Futteraufnahme entsprechend dem natürlichen Futterangebot hoch, die endokrinen Parameter deuten auf eine Schwerpunktsetzung bei der **Proteinsynthese**.

Unter **abnehmender Tageslichtdauer** (Sommer/Herbst) wurde die ad-libitum Futteraufnahme weiter gesteigert, Insulin als fettanaboles Hormon dominiert und fördert den **Aufbau von Fettreserven**.

Unter **Kurztagbedingungen** (Herbst/Winter) dominiert die die **Fortpflanzung**, so daß eine hohe Sekretion der Gonadensteroiden typisch ist. Das Interesse an der Futteraufnahme verschwindet völlig (auch wenn keine Kontaktaufnahme mit Bachen wie in der vorliegenden Studie möglich ist). Die resultierende katabole Situation ist durch hohe lipolytische GH-Konzentrationen charakterisiert, während gleichzeitig die hohen Androgenkonzentrationen das Muskelprotein vor exzessivem Abbau schützen.

Bei den untersuchten Hausschweinebern waren ebenfalls saisonale Einflüsse auf die IGF-I-Konzentration nachweisbar. Zwar waren wie beim Keiler auch bei den Ebern unter Langtagbedingungen erhöhte IGF-I-Konzentrationen meßbar. Danach stiegen die Werte jedoch weiter an, so daß bei den NP-Ebern höchste Werte im Oktober bei den LP-Ebern im April/Mai gemessen wurden. In Abb. 5-5 sind die IGF-I-Konzentrationen (Wochenmittelwerte) für die parallel unter unterschiedlichen Lichtbedingungen gehaltenen Eber dargestellt.

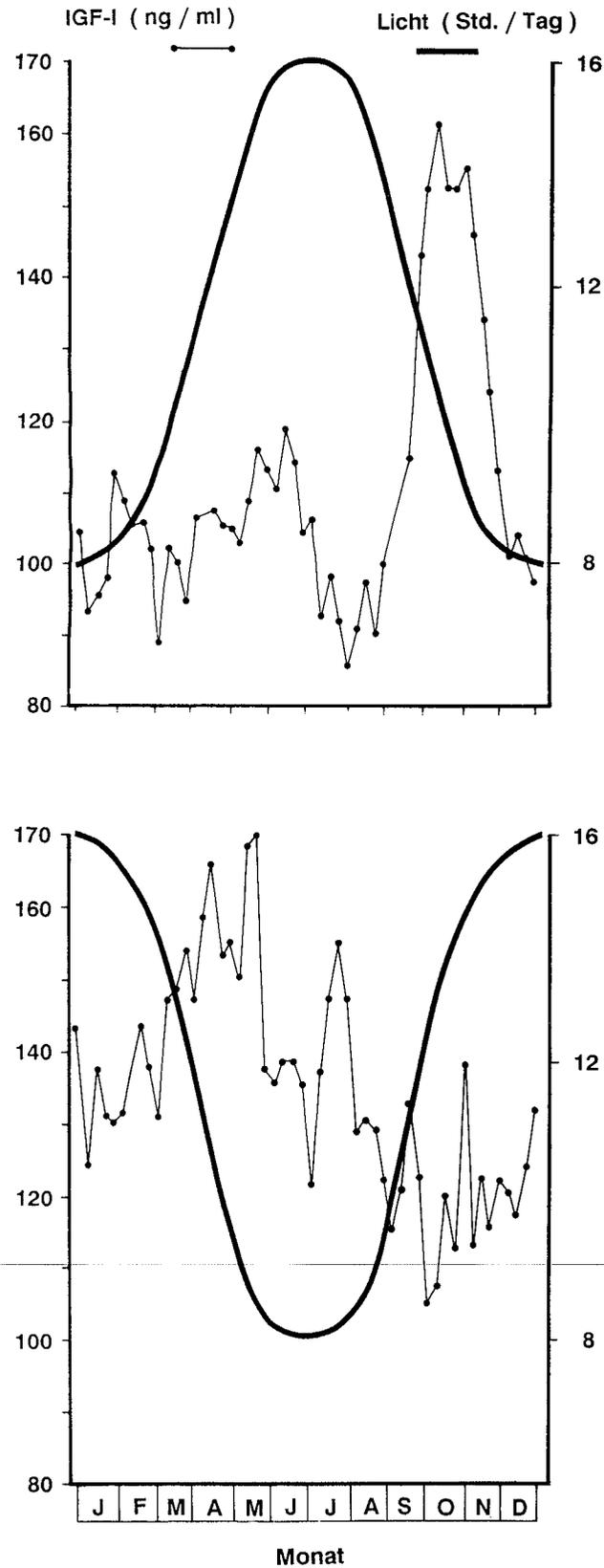


Abb. 5-5: IGF-I-Wochenmittelwerte bei DL-Ebern unter natürlicher Photoperiode (oben) und einem gegenläufigen Lichtprogramm (unten). Jeder Wochenmittelwert basiert auf täglichen Messungen bei jeweils vier Ebern pro Gruppe.

Es ist dabei offensichtlich, daß durch das Lichtprogramm das saisonale Muster der IGF-I-Sekretion um etwa ein halbes Jahr verschoben wurde. Die höchsten IGF-I-Werte konnten für beide Gruppen unter abnehmender Tageslichtdauer (NP im Oktober: $154,7 \pm 8,7$ ng/ml, LP im April/Mai: $156,7 \pm 8,7$ und $155,5 \pm 7,4$ ng/ml, LS-Means \pm SEM) gemessen werden, die niedrigsten beim Übergang von Kurztag zur zunehmenden Tageslichtdauer (NP im März: $96,5 \pm 8,8$ ng/ml, LP im Oktober: $111,6 \pm 13,4$ ng/ml). Die Reduktion entsprach für NP-Eber 38% für LP-Eber um 28%.

Die Gonadensteroidproduktion war durch die Lichtbedingungen hochsignifikant beeinflusst. Höchste Werte an Testosteron wurden unter natürlicher Photoperiode im November bzw. unter Lichtprogramm im Mai/ Juni gemessen. Somit erreichten die Eber das IGF-I-Maximum einen Monat früher als das Testosteronmaximum. Damit traten die Testosteronmaxima bei den Ebern jedoch auch tendenziell früher auf als beim stärker saisonalen Keiler. Im Gegensatz zum Keiler ergibt sich dabei über alle Daten eine signifikant positive Korrelation zwischen IGF-I und Testosteron. Die Korrelationen zwischen den Parametern, die bei den Ebern erfaßt wurden, sind in Tabelle 5-3 zusammengefaßt.

Tabelle 5-3: Korrelationen zwischen Testosteron, IGF-I, Insulin und GH bei DL-Ebern. Die Korrelationen wurden nach Bereinigung der Tier- und Alterseffekte basierend auf Wochenmittelwerten der Einzeltiere berechnet (Residualwerte).

	Testosteron	IGF-I	Insulin	Mittelwert	GH Frequenz
Futteraufnahme	-0,37 ^{***}	+0,21 ^{**}	+0,12 ns	+0,22 [*]	0,15 ns
n	368	368	89	89	89
Testosteron		+0,13 ^{**}	-0,09 ns	-0,11 ns	-0,24 [*]
n		368	89	89	89
IGF-I			-0,16 ns	-0,01 ns	-0,40 ^{***}
n			89	89	89
Insulin				+0,08 ns	0,13 ns
n				89	89
GH-Mittelwert					-0,02 ns
n					89

Die positive Korrelation zwischen Testosteron und IGF-I erklärt sich durch die unterschiedlichen Auswirkungen der saisonalen Erhöhung der Testosteronkonzentrationen auf die Futteraufnahme. Zwar ist - wie beim Keiler - eine negative Beziehung zwischen Futteraufnahme und Testosteronkonzentrationen statistisch nachweisbar, das Ausmaß der

Reduktion der Futtermenge unterscheidet sich jedoch stark zwischen Ebern und Keiler. Während der Keiler in der Paarungszeit über einen längeren Zeitraum die Futtermenge nahezu völlig verweigerte, betrug die Reduktion der Futtermenge bei den Ebern lediglich 22% (NP) bzw. 24% (LP). Damit betrug die absolut aufgenommene Futtermenge bei den Hausschweinen immerhin noch 4,81 bzw. 4,75 kg/Tag. Die höchste ad-libitum Futtermenge wurde bei den LP-Ebern im März unter abnehmender Tageslichtdauer ermittelt, während bei den NP-Ebern unter gleichen Lichtbedingungen zwar ebenfalls die Futtermenge hoch war (5,43 kg/Tag), die höchste Futtermenge wurde jedoch für diese Gruppe im Mai (6,19 kg/Tag) registriert.

Die Insulinkonzentrationen waren bei beiden Gruppen unter Kurztagbedingungen reduziert (Minima: NP im Dezember/Januar mit $4,47 \pm 3,40$ bzw. $3,84 \pm 3,40$ $\mu\text{IU/ml}$; LP im Juni mit $5,68 \pm 4,08$ $\mu\text{IU/ml}$). Die Korrelation zur Futtermenge war jedoch insgesamt statistisch nicht abzusichern.

Die Wachstumshormon-Sekretion zeigte einen biphasischen Verlauf mit Maxima jeweils zu Zeiten der stärksten Veränderungen der Tageslichtdauer. Dabei korrelierte der GH-Mittelwert mit der Futtermenge schwach positiv. Ein deutlicher saisonaler Effekt war für die Frequenz der GH-Pulse nachweisbar. Die höchste Pulsfrequenz wurde für NP-Eber bei niedrigsten IGF-I-Konzentrationen gemessen (März: $4,83 \pm 0,59$ Pulse/12 h), das Minimum im November ($2,82 \pm 0,82$ Pulse/12 h) bei hohen IGF-I-Werten. Auch die LP-Eber erreichten parallel zum IGF-I-Maximum die niedrigste GH-Pulsfrequenz (April: $2,60 \pm 0,44$ und Mai: $3,22 \pm 0,32$ Pulse/12 h), während die höchste Pulsfrequenz bei sinkenden bzw. niedrigsten IGF-I-Werten ermittelt wurden (Januar: $5,25 \pm 0,57$ Pulse/12 h; August bis Oktober: $4,90 \pm 0,58$ Pulse/12 h). Die veränderte Pulsfrequenz ist jedoch nicht nur durch die Feedback Wirkung von IGF-I- auf die GH-Sekretion erklärbar, da eine ähnliche Beziehung zwischen IGF-I- und GH-Pulsatilität bei den Kastraten (s. unten) nicht nachweisbar war. Vielmehr ist hier eine Wechselwirkung mit der Gonadensteroidsekretion anzunehmen, da Östrogene, wie in Kapitel 3.3.2 dargestellt, zu einer reduzierten Pulsfrequenz, aber erhöhten Amplituden führen, gleichzeitig aber auch die IGF-I-Sekretion dosisabhängig stimulieren. Beim Keiler konnte in einer entsprechenden Auswertung die stärkste Korrelation zwischen Östradiolkonzentrationen und Pulsfrequenz nachgewiesen werden ($r = +0,33$, $p < 0,10$).

Damit ergeben sich beim saisonalen Vergleich eine Reihe von Unterschieden, aber auch Übereinstimmungen zwischen dem Keiler und den Ebern.

Wesentlicher Unterschied war die Energieaufnahme in der Phase mit hohen Gonadensteroidwerten. Während der Keiler über mehrere Wochen hungerte, war bei den Ebern durch die Futtermenge immer noch eine so hohe Energieversorgung sichergestellt, daß unter abnehmender Tageslichtdauer steigende Östradiolkonzentrationen die IGF-I-Bildung in der Leber stimulieren konnten. Zusätzlich beeinflussten die steigenden Östradiolkonzentrationen die GH-Sekretion, so daß die GH-Freisetzung weniger frequent, dafür aber mit höherer Amplitude erfolgte. Ob die parallel zum Maximum der Gonadensteroidproduktion bereits sinkenden IGF-I-Konzentrationen auf eine Hemmwirkung der weiter ansteigenden Gonadenhormone oder auf die sinkende Futtermenge

zurückzuführen ist, kann anhand der vorliegenden Daten nicht geklärt werden.

Die drei Stoffwechselfasen, die beim Keiler im Jahresverlauf abzuleiten waren, müssen beim Eber dahingehend modifiziert werden, daß hier durch die Wechselwirkungen zwischen Hodensteroiden und GH/IGF-I-Achse eine proteinanabole Phase der Paarungszeit direkt vorausgeht; die Phase der Reservenbildung und damit des Fettaufbaus im Spätsommer/Frühherbst ist nicht deutlich vorhanden.

Während sich damit eine wesentliche Rolle der Gonadensterioide für saisonale Veränderungen der Stoffwechsellage beim Eber andeutet, sind bei den Kastraten eindeutige Einflüsse der Photoperiode auf die IGF-I-Sekretion ebenfalls nachweisbar (s. Abb. 5-6).

Die Kastraten erreichten unter beiden Lichtbedingungen jeweils zur Phase der abnehmenden Tageslichtdauer höchste IGF-I-Werte. Die Maxima traten jedoch einen Monat früher auf als bei der entsprechenden Ebergruppe (NP im September: $109,3 \pm 6,2$ ng/ml; LP im März: $101,5 \pm 8,0$ ng/ml). Niedrigste Werte waren bei beiden Gruppen unter Kurztagbedingungen/zunehmender Tageslichtdauer festzustellen (NP im Februar: $75,2 \pm 6,4$ ng/ml; LP im August: $77,0 \pm 6,2$ ng/ml).

Im Vergleich zum saisonalen Maximum beträgt die Reduktion 31% (NP) bzw. 24% (LP) zum saisonalen Minimum und ist damit etwas schwächer ausgeprägt als bei den entsprechenden Ebergruppen. Die Analyse der Einzeltiere zeigt weiter, daß sich der Verlauf aus einem 'Aufschaukeln' der IGF-I-Werte zum saisonalen Maximum hin ergibt, dabei kann bei Einzeltieren die Sekretion unter Langtagbedingungen die Konzentrationen im Frühherbst übertreffen. Ein Beispiel wurde in Abb. 4-9 dargestellt und ist in Abb. 5-7 weiter ergänzt.

Auf die Futteraufnahme waren die saisonalen Einflüsse bei den Kastraten noch weitaus schwächer als bei den Ebern und nur bei Einzeltieren klar ausgeprägt. Die maximale saisonale Differenz in der Futteraufnahme betrug bei den Kastraten unter natürlicher Photoperiode im Durchschnitt lediglich 15%, bei den LP-Kastraten 13%, und war statistisch nicht signifikant. Bei dem Einzeltier in Abb. 5-7 zeigte sich jedoch durchaus ein ähnlich saisonales Muster wie beim Keiler.

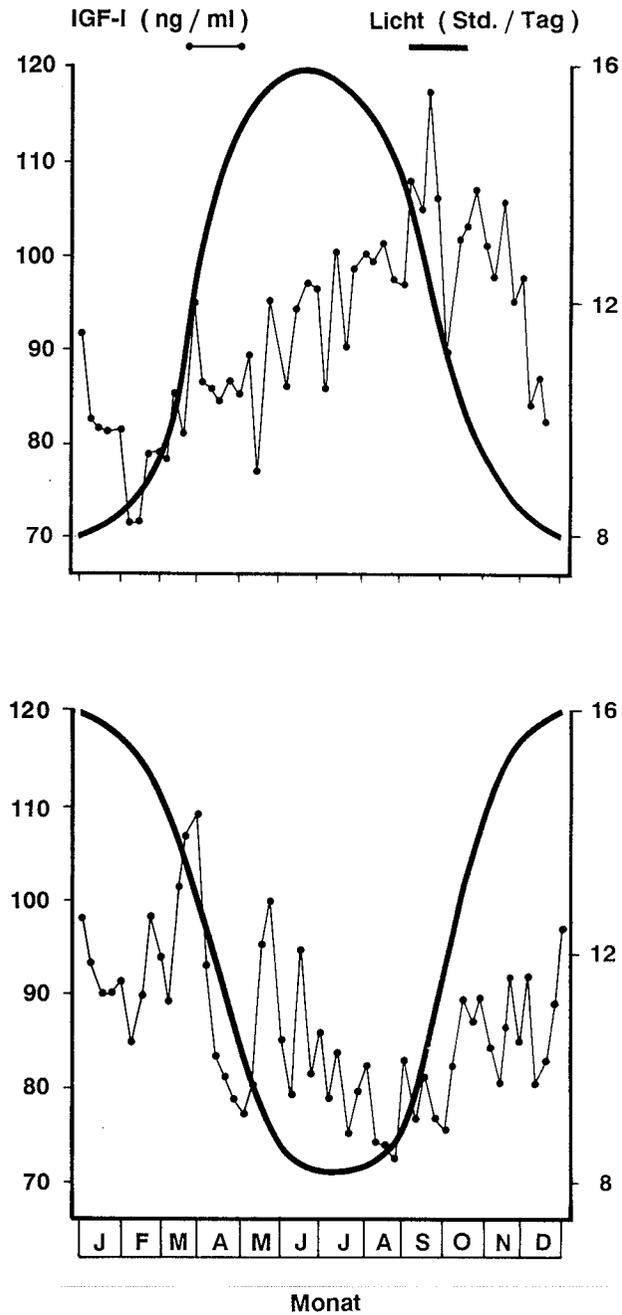


Abb. 5-6: Verlauf der IGF-I-Konzentrationen bei Kastraten unter natürlicher Photoperiode ($n=4$) bzw. einem Lichtprogramm, das die natürliche Photoperiode mit einer Zeitverschiebung von 6 Monaten simuliert ($n=4$; Berechnungsbasis der Wochenmittelwerte jeweils tägliche Meßwerte)

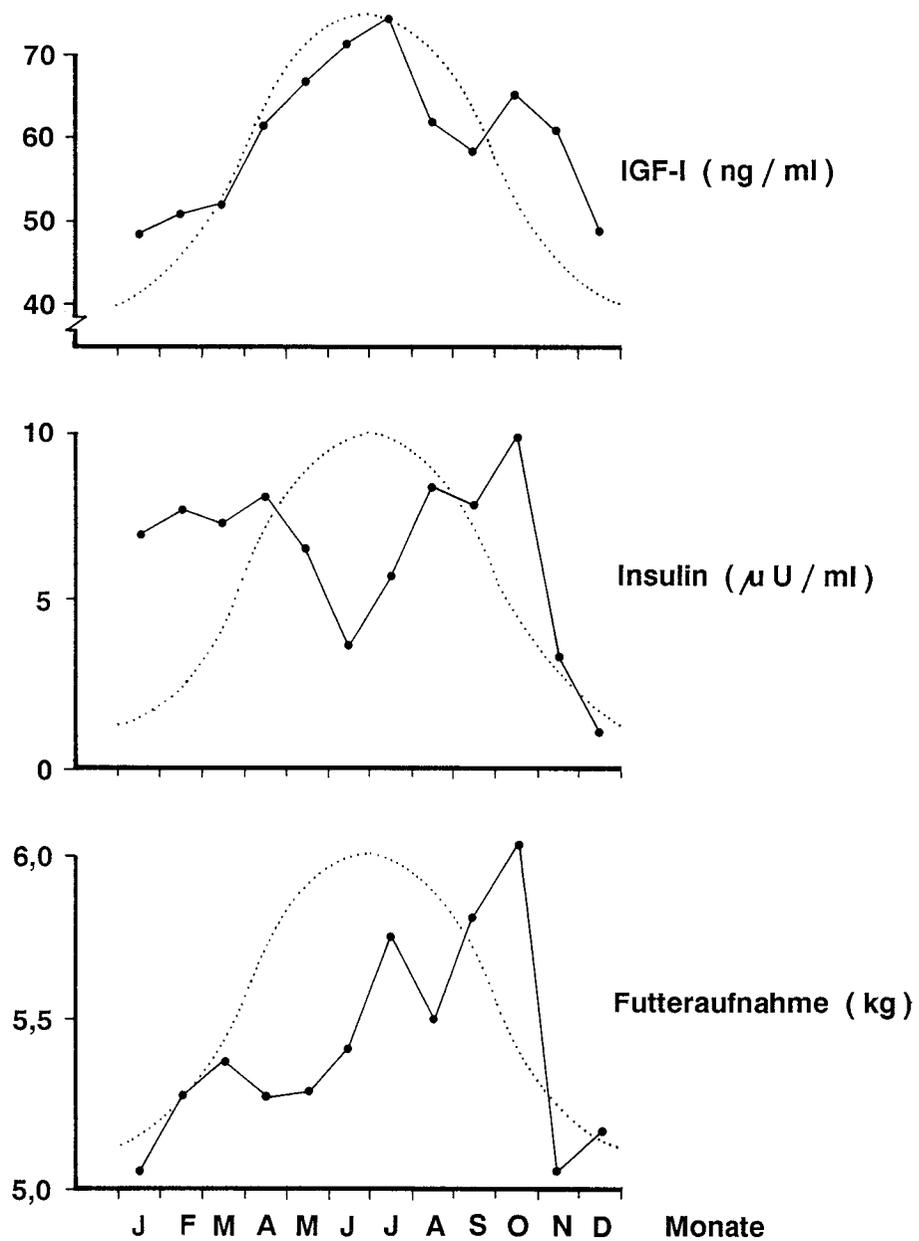


Abb. 5-7: Verlauf der IGF-I-Konzentrationen, der ad-libitum Futteraufnahme sowie der Insulinsekretion bei einem Kastraten unter natürlicher Photoperiode (Futteraufnahme und IGF-I: Monatsmittelwerte auf Basis täglicher Daten, Insulin: Mittelwerte von monatlichen 12 h-Window-samplings, 20 min Intervall)

Insulin zeigte auch bei den beiden Kastratengruppen weitaus stärkere saisonale Schwankungen als die Futteraufnahme. Bei beiden Gruppen war Insulin unter abnehmender Tageslichtdauer erhöht und unter zunehmender Tageslichtdauer um 50-60% reduziert (Maxima: NP im August: $10,1 \pm 2,12 \mu\text{IU/ml}$, LP im April: $10,2 \pm 2,25 \mu\text{IU/ml}$; Minima: NP im März: $5,0 \pm 2,5 \mu\text{IU/ml}$, LP im September: $4,0 \pm 2,5 \mu\text{IU/ml}$). Diese Schwankungen sind damit nicht durch veränderte Futteraufnahme erklärbar sondern scheinen direkt durch die Photoperiode beeinflusst.

GH zeigte einen ähnlichen Verlauf wie bei den Ebern, da auch hier die höchsten Werte bei stärkster Veränderung der Photoperiode gemessen wurden. Der Einfluß des Monats ließ sich jedoch für keine der beiden Gruppen statistisch absichern. Die Korrelationen zwischen den erfaßten Daten sind in Tabelle 5-4 dargestellt.

Tabelle 5-4: Korrelationen zwischen den bei den Kastraten erfaßten Parametern. Die Korrelationen wurden basierend auf Wochenmittelwerten der Einzeltiere nach Bereinigung der Tier- und Alterseffekte berechnet (Residualwerte).

	IGF-I	Insulin	Mittelwert	GH	Frequenz
Futteraufnahme	+0,20***	+0,19 ns	-0,13 ns		-0,05 ns
n	399	93	93		93
IGF-I		+0,17 ns	-0,06 ns		-0,10 ns
n		93	93		93
Insulin			-0,02 ns		-0,01 ns
n			93		93
GH-Mittelwert					-0,03 ns
n					93

Dabei zeigt sich, daß bei den "maturen" Kastraten die stärkste Beziehung zwischen dem Verlauf der IGF-I-Konzentrationen und der Futteraufnahme und damit der Energieversorgung besteht. Diese Beziehung ist sogar stärker als die Beziehung zwischen Futteraufnahme und Insulin.

Dabei muß neben dem sicherlich erheblichen Einfluß der Photoperiode auch die Wirkung der Energieversorgung und einzelner Nährstoffe auf die Sekretion stoffwechselrelevanter Hormone bei der Interpretation saisonaler Schwankungen diskutiert werden. Nachfolgend sind die Befunde zu diesem Forschungsbereich zusammengefaßt.

5.3 Futterinhaltsstoffe als Modulatoren des endokrinen Systems

Die Nahrung liefert Energie und Bausteine für die anabolen Vorgänge im Rahmen von Wachstum und Gewebe-Turnover. Der Bedarf an Nährstoffen wird dabei durch die Stoffwechsellage bestimmt und entsprechend durch das endokrine System beeinflusst. Neben den endokrinen Einflüssen auf den Nährstoffbedarf bestehen jedoch weitergehende Wechselwirkungen, da Nährstoffe auch in die Regulation von Wachstum und Stoffwechsel eingreifen können, indem sie das endokrine System beeinflussen. Damit besteht auch Anlaß klassische Bedarfskonzepte neu zu überdenken, da Nährstoffe über das endokrine System den Bedarf selbst beeinflussen (Reeds & Hutchens, 1994).

So haben einzelne Aminosäuren spezifische Wirkungen auf die Sekretion stoffwechselrelevanter Hormone (GH, Insulin, Glucagon, IGF-I) (Montgomery et al., 1980; Carlson et al., 1989; Kuhara et al., 1991). Die Vermittlung der Effekte ist über unterschiedliche Mechanismen möglich. Einerseits wurden zentrale Effekte auf Ebene des ZNS nachgewiesen. Verschiedene Aminosäuren stellen Vorstufen für Neurotransmitter dar, deren Synthese vom selektiven Transport der Aminosäuren durch die Blut-Hirnschranke abhängig ist. Die Nährstoffzusammensetzung beeinflusst jedoch stark die Passage von einzelnen Aminosäuren durch die Blut-Hirnschranke (Henry et al., 1992). Neben quantitativen und qualitativen Änderungen der Futteraufnahme können diese Mechanismen auch spezifische Veränderungen der Hormonsekretion bewirken (Carlson et al., 1989). Der Aminosäure Tryptophan, als Vorstufe des Neurotransmitters Serotonin, wird dabei eine Schlüsselrolle zugeschrieben (White et al., 1988; Henry et al., 1992). Für andere Aminosäuren wird eine direkte Wirkung als Neuromodulatoren diskutiert (Carlson et al., 1989).

Neben diesen zentralen Mechanismen sind auch Wirkungen direkt auf der Ebene endokriner Organe nachgewiesen. So wird die Bildung von IGF-I und IGF-Bindungsproteinen in der Leber direkt durch Nahrungsinhaltsstoffe gesteuert (Claus & Weiler, 1994b; Hayden et al., 1994; Ponter et al., 1994a,b; Tissen et al., 1994; Straus, 1994; Weller et al., 1994). Dabei beeinflusst die Energieversorgung direkt (bzw. indirekt über Insulin) die Ausstattung der Leber mit GH-Rezeptoren (Weller et al., 1994; Straus, 1994; Hayden, et al., 1994).

Ebenso wurde eine direkte Wirkung von Aminosäuren auf die IGF-I-Synthese in der Leber nachgewiesen (Straus, 1994; Tissen et al., 1994).

Entsprechend zeigen auch neuere Arbeiten mit Erfassung der IGF-I-mRNA in der Leber und der Muskulatur bei wachsenden Schweinen, daß bei hohem Energieniveau vermehrt IGF-I-mRNA in der Leber gebildet wird. Bei reduzierter Energieversorgung oder erhöhtem Erhaltungsbedarf (aufgrund niedriger Außentemperaturen), die zu reduzierten täglichen Zunahmen führen, ist auch die IGF-I-mRNA-Bildung in der Leber signifikant vermindert. In der mRNA-Bildung der Muskulatur werden nur bei extremer Unterversorgung Veränderungen induziert, so daß davon auszugehen ist, daß für die energieabhängige Steuerung des Wachstums eher das in der Leber gebildete IGF wichtig ist und damit die endokrine Wirkung von IGF-I über die parakrine Wirkungsrichtung dominiert (Weller et al., 1994).

In eigenen Versuchen an Schweinen wurde die Auswirkung unterschiedlicher Hungerphasen auf die GH- und IGF-I-Sekretion untersucht. Die Dauer des Futterentzugs betrug dabei zwischen einem und drei Tagen.

In einer Studie mit 12 Monate alten Large White- und Meishan-Ebern sowie gleichalten Keilern wurde die Auswirkung eines 24 stündigen Futterentzugs auf endokrine Parameter untersucht, sowie - zur Überprüfung der Energieabhängigkeit der IGF-I-Sekretion - nach 18 Stunden für 1 h eine Glucose- oder Fructose-Infusion verabreicht (s. auch Lais, 1993).

Diese Auswirkung der Infusionen sind für Large White und Meishan-Eber in Abb. 5-1 dargestellt und weiter unten besprochen. Die Konsequenzen der Hungerphase für die Sekretion von GH, Insulin und IGF-I sowie die Blutglucosewerte sind in den Tabellen 5-5 bis 5-8 zusammengefaßt.

Tabelle 5-5: Einfluß von Futterentzug auf **GH-Mittelwerte** (ng/ml; LS-means \pm SEM) bei 6 Large White- und 6 Meishan-Ebern sowie 3 Keilern (Berechnungsgrundlage: ad-libitum: 37 Proben/Tier; Futterentzug: 19 Proben/Tier; Auswertung getrennt nach Rassen, Modell: Tier Phase)

<i>Genotyp</i>	<i>ad-libitum Phase</i>	<i>12-18 Std. Futterentzug</i>	<i>ad-lib. vs Futterent- zug (p <)</i>	<i>Verän- derung (%)</i>
Large White	1,00 \pm 0,04	1,67 \pm 0,06	0,001	+67%
Keiler	1,60 \pm 0,05	1,83 \pm 0,06	0,01	+15%
Meishan	1,73 \pm 0,04	1,88 \pm 0,06	0,05	+6%

Tabelle 5-6: Einfluß von Futterentzug auf die Sekretion von **Insulin** (μ IU/ml; LS-means \pm SEM) bei 6 Large White- und 6 Meishan-Ebern sowie 3 Keilern (Berechnungsgrundlage: ad-libitum: 37 Proben/Tier; Futterentzug: 19 Proben/Tier; Auswertung getrennt nach Rassen, Modell: Tier Phase)

<i>Genotyp</i>	<i>ad-libitum Phase</i>	<i>12-18 Std. Futterentzug</i>	<i>ad-lib. vs Futterent- zug (p <)</i>	<i>Verän- derung (%)</i>
Large White	45,0 \pm 1,9	6,2 \pm 2,8	0,001	-86%
Keiler	34,4 \pm 2,1	7,3 \pm 2,9	0,001	-79%
Meishan	19,1 \pm 1,9	3,4 \pm 1,2	0,001	-82%

Tabelle 5-7: Einfluß von Futterentzug auf die **Blutglucose** (mg/ml; LS-means \pm SEM) bei 6 Large White- und 6 Meishan-Ebern sowie 3 Keilern (Berechnungsgrundlage: ad-libitum: 37 Proben/Tier; Futterentzug: 19 Proben/Tier; Auswertung getrennt nach Rassen, Modell: Tier Phase)

<i>Genotyp</i>	<i>ad-libitum Phase</i>	<i>12-18 Std. Futterentzug</i>	<i>ad-lib. vs Futterent- zug (p <)</i>	<i>Verän- derung (%)</i>
Large White	0,58 \pm 0,003	0,57 \pm 0,005	ns	-3%
Keiler	0,65 \pm 0,011	0,46 \pm 0,015	0,001	-29%
Meishan	0,64 \pm 0,04	0,57 \pm 0,01	0,001	-11%

Tabelle 5-8: Einfluß von Futterentzug auf **IGF-I** (ng/ml; LS-means \pm SEM) bei 6 Large White- und 6 Meishan-Ebern sowie 3 Keilern (Berechnungsgrundlage: ad-libitum: 37 Proben/Tier; Futterentzug: 19 Proben/Tier; Auswertung getrennt nach Rassen, Modell: Tier Phase)

<i>Genotyp</i>	<i>ad-libitum Phase</i>	<i>12-18 Std. Futterentzug</i>	<i>ad-lib. vs Futterent- zug (p <)</i>	<i>Verän- derung (%)</i>
Large White	195,4 \pm 1,61	187,0 \pm 2,25	0,01	- 4,2
Keiler	178,8 \pm 2,72	156,1 \pm 3,77	0,001	-12,8
Meishan	78,2 \pm 1,49	56,6 \pm 2,08	0,001	-27,2

Bei allen drei Genotypen kam es nach Futterentzug zu einem signifikanten Anstieg der GH-Sekretion, der bei den Large White-Ebern am stärksten ausgeprägt war. Parallel waren die IGF-I-Werte vermindert, wobei die Reduktion bei den Meishan-Ebern am stärksten war, bei den Large White-Ebern am schwächsten. Damit geht die stärkste Zunahme der GH-Sekretion mit der geringsten Reduktion der IGF-I-Sekretion einher, so daß als Erklärung für die Unterschiede zwischen Genotypen die Feedback-Wirkung von IGF-I weniger in Frage kommt. Die Veränderungen der Insulinkonzentrationen sind bei allen Genotypen ähnlich ausgeprägt, während im Gegensatz zu den anderen Genotypen die Glucosekonzentrationen bei den Large White-Ebern im Hunger nicht signifikant vermindert waren. Damit deutet sich ein Zusammenhang zwischen IGF-I-Reaktion und Veränderung der Blutglucosewerte im Hunger an.

In einer weiteren Studie wurde fünf maturen DL-Ebern nach einer ad-libitum Fütterungsphase für 84 h das Futter entzogen (Tag 0, 9.00 Uhr bis Tag 3, 21.00 Uhr). Blutproben wurden jeweils morgens um 8.00 Uhr gezogen. Die IGF-I-Werte der Einzeltiere sind in Tabelle 5-9 zusammengefasst.

Tabelle 5-9: IGF-I-Konzentrationen (ng/ml) bei Ebern am Kontrolltag (24 h vor Futterentzug), nach 23 -71 h Futterentzug sowie 11 h nach erneuter Futterzuteilung

Tier	Kontrolltag (24 h vor Futter- entzug)	Futterentzug seit			Realimentation (11 h nach Fütterung)
		23 h	47 h	71 h	
Fabi	174	104	110	74	100
Falk	196	156	116	105	124
Ferdi	196	165	133	128	-
Frank	121	98	99	74	96
Fritz	147	95	88	81	92
x	166,8	123,6	109,2	92,4	103,0
± SD	±29,1	± 30,4	± 15,7	± 21,1	± 12,4
% ¹	100	73,8	66,4	55,5	65,7
± SD		± 10,9	± 9,28	± 8,66	± 9,47

¹Bezugsbasis bei Berechnung der prozentualen Veränderungen: IGF-I am Kontrolltag = 100%

Die Werte nach 23 Stunden Futterentzug unterschieden sich bereits signifikant ($p < 0,01$) von den Konzentrationen am Kontrolltag und zeigten während der gesamten Hungerphase einen weiterhin sinkenden Trend. Entsprechend waren die IGF-I-Konzentrationen und die Dauer der Hungerphase negativ korreliert ($r = -0,79^{***}$, $n = 20$). Die Reduktion der IGF-I-Konzentrationen betrug dabei durchschnittlich 0,4% der Ausgangskonzentrationen pro Stunde (entspricht $-0,67$ ng/h). Diese Reduktion stimmt mit Werten überein, die bei 15 Wochen alten Schweinen nach 26 h Futterentzug gemessen wurden (Dauncey et al., 1990). Die in dieser Studie beschriebenen Absolutwerte der IGF-I-Konzentrationen lagen dabei im gleichen Bereich wie in der eigenen Studie.

Die erneute Fütterung führte zu einem im Vergleich zum Vortag signifikanten Anstieg der IGF-I-Konzentrationen ($p < 0,01$). Die Zunahme der IGF-I-Werte betrug dabei etwa 1 ng/Stunde.

Daß es in Konsequenz eines kurzzeitigen Futterentzugs mit nachfolgender Realimentation nicht nur zur Wiederherstellung der Ausgangskonzentrationen, sondern gleichzeitig zur Synchronisation der mehrfach dargestellten Rhythmik der IGF-I-Sekretion kommt, läßt sich aus einem weiteren Versuch ableiten. In dieser Studie wurde drei Large White-Ebern nach einer ad-libitum Fütterungsphase für 48 h das Futter entzogen.

Auch in dieser Studie wurden Blutproben täglich um 8.00 Uhr zur IGF-I-Analytik entnommen und unmittelbar danach das Futter aus dem Trog entfernt. In der letzten Probe vor dem Entzug des Futters wurden durchschnittlich 238 ± 42 ng/ml IGF-I gemessen. Nach 24 h Futterentzug waren die Konzentrationen um 25,6% auf durchschnittlich 177 ± 43 ng gesunken und betragen nach weiteren 24 h nur noch 148 ± 33 ng/ml (-37,8%). Die IGF-I-Werte stiegen nach der erneuten Futterzuteilung nahezu linear um ca. 25 ng/Tag an, so daß nach 3 Tagen bereits 94% der Ausgangskonzentrationen erreicht wurden. Danach war - wengleich abgeschwächt - ein weiterer Anstieg bis zum 11. Tag nach Beendigung der Restriktion nachweisbar, so daß Höchstwerte von 261 ± 63 ng/ml erreicht wurden (+9,7%). Der Verlauf der IGF-I-Werte bei den drei Ebern ist in Abb. 5-8 (oben) dargestellt.

Tabelle 5-10: Futteraufnahme und IGF-I während der Kontrollphase, dem Futterentzug sowie der Realimentationsphase bei drei Large White-Ebern (LS-Means \pm SEM)

Phase Kriterium	Kontroll- phase	Futterentzug	Realimentations- phase
Futteraufnahme (g/Tag)	3646 ± 130^a	0	4252 ± 116^b
IGF-I (ng/ml)	$241 \pm 4,2^a$	$163 \pm 12,0^b$	$232 \pm 3,9^a$

a,b: unterschiedliche Buchstaben unterscheiden sich signifikant ($p < 0,001$)

Die LS-Means für IGF-I sind für die Kontrollphase (16 Tage), die Hungerphase (2 Tage) sowie die Zeit nach erneuter Futterzuteilung (16 Tage) in Tabelle 5-10 zusammengefaßt. Das Ausmaß der IGF-I-Reduktion in diesem Versuch ist weitgehend identisch mit den oben dargestellten Befunden nach dreitägiger Futterrestriktion. So wurden am ersten Tag der Hungerphase 73,7%, nach zwei Tagen 61,4% des Durchschnittswertes des Kontrollzeitraums erreicht. Die durchschnittliche Reduktion der IGF-I-Werte betrug damit wie im o.g. Versuch am ersten Tag ca. 1% der Ausgangskonzentrationen pro Stunde und am zweiten Tag etwa 0,5%/Stunde. Die Reaktion auf die Realimentation scheint weitaus deutlicher (+26 ng/ml). Dies erklärt sich dadurch, daß in der Studie mit dreitägigem Futterentzug die Probenahme bereits 11 h nach erneuter Fütterung, in diesem Versuch jedoch erst 24 h nach der Futterzuteilung erfolgte. Damit ergibt sich wie im vorausgehenden Versuch eine Zunahme von ca. 1 ng/h.

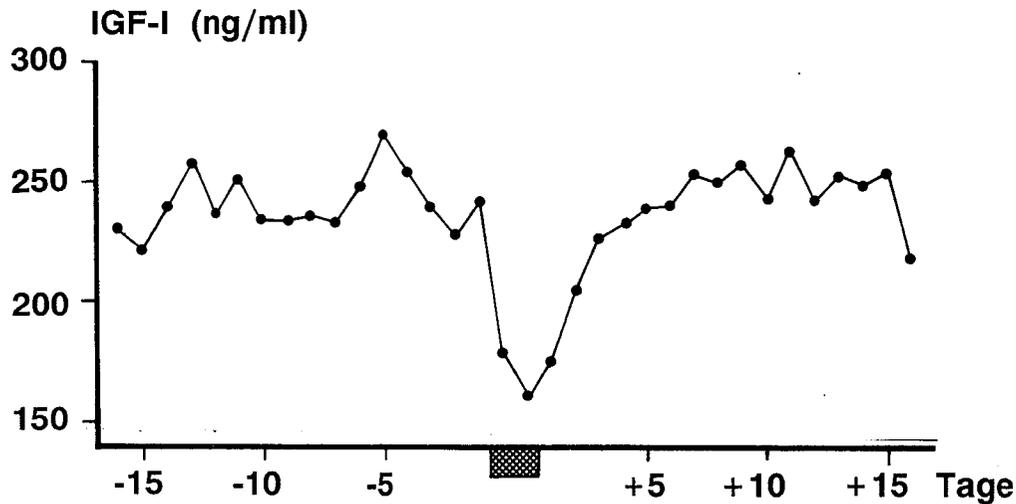


Abb. 5-8: Änderungen der IGF-I-Konzentrationen im Blutplasma von Ebern bei 48stündigem Futterentzug. Die Werte sind zusätzlich für die beiden Wochen vor und nach der Versuchsphase dargestellt.

Die IGF-I-Veränderungen nach Futterentzug sowie die kurzfristige Reaktion auf die Realimentation war im zweiten Versuch bei allen drei Ebern einheitlich, während längerfristig die Verlaufskurven uneinheitlich waren. So wurden in der 16tägigen Realimentationsphase bei zwei Tieren durchschnittlich leicht höhere IGF-I-Werte (+3,4% bzw. +6,1%) als in der Kontrollphase gemessen, während bei einem Tier gegenüber der Kontrollphase um 21,1% niedrigere ($p < 0,001$) Werte gemessen wurden. Erhöhte IGF-I-Werte in der Realimentationsphase könnten auch erklären, warum die Proteinsynthese nach Realimentation abrupt ansteigt, während der Abbau erst mit Verzögerung und dann auch nur moderat erhöht ist (Gädeken et al., 1983).

Der Trend zur erhöhten Futteraufnahme in der Realimentationsphase ergibt sich durch die Reaktion eines Tieres, während bei den anderen Tieren die Futteraufnahme identisch zur Kontrollphase war. Eine erhöhte Futteraufnahme nach Futterrestriktion wurde auch im Zusammenhang mit dem kompensatorischen Wachstum beschrieben (s. Kap. 2.2.2). Solche Versuche mit Futterentzug und Realimentation belegen zwar eindeutig den Einfluß der Fütterung auf das endokrine System. Sie erlauben jedoch keine Rückschlüsse auf die Bedeutung einzelner Nährstoffe und von Nahrungskomponenten für die Aufrechterhaltung der IGF-I-Sekretion.

Daß neben der IGF-I-Sekretion auch Insulin und GH sensibel auf die Energieversorgung reagieren, zeigt sich in Studien mit Futterentzug und nachfolgender i.v. Infusion von Glucose und Fructose. Erste Befunde, die im Rahmen einer Pilotstudie erhoben wurden, sind z.T. publiziert (Claus & Weiler, 1994)

In dieser Pilotstudie mit zwei Ebern und einem Kastraten wurde nach 18 h Futterentzug entweder eine Glucose/Fructoseinfusion (Trafulon, d.h. 125 g Glucose, 125 g Fructose in 500 ml) i.v. verabreicht oder erneut Futter ad-libitum angeboten. Die Verlaufskurven von GH, Insulin und IGF-I sind in den Abb. 5-9 und 5-10 dargestellt.

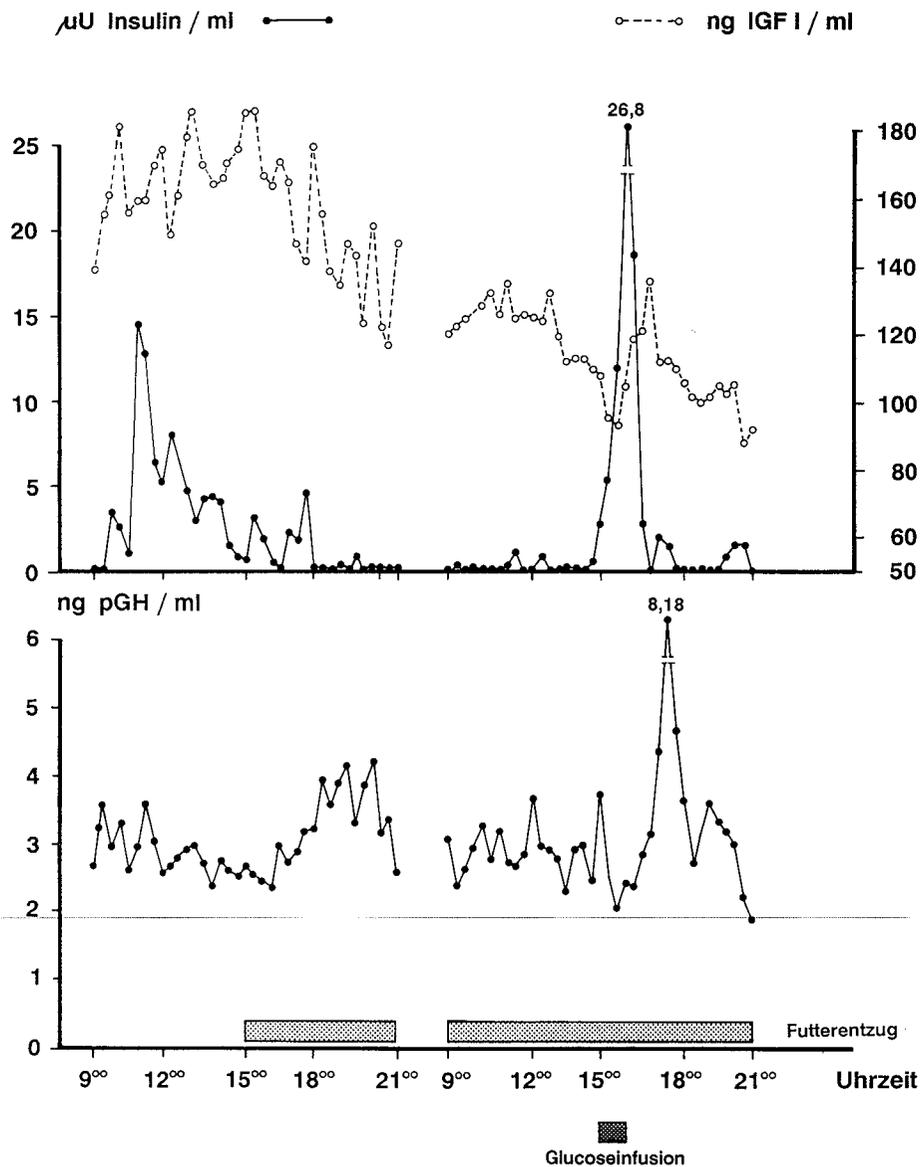


Abb. 5-9: Reaktion der GH-, Insulin- und IGF-I-Sekretion auf Futterentzug (helles Raster) und Infusion einer Glucose/Fructoselösung (dunkles Raster)

Bei beiden Ebern steigt GH in den ersten sechs Stunden des Futterentzugs deutlich an. Beim Eber in Abb. 5-10 ist dabei die GH-Reaktion mit einem Anstieg um 100% deutlicher als beim Eber in Abb. 5-9 (ca. +50%). Insulin sinkt in der Hungerphase bei beiden Ebern dramatisch ab.

IGF-I zeigt bei beiden Tieren nach Futterentzug trotz der hohen GH-Werte eine sinkende Tendenz. Hier ist von einer Entkopplung der IGF-I-Bildung von der GH-Sekretion auszugehen. Bei dem Tier, das mit Glucose/Fructose infundiert wurde, werden niedrigste Werte noch während der Infusion erreicht. Danach steigen die IGF-I-Werte über 80 Minuten an, um dann erneut abzusinken, da der Futterentzug aufrecht erhalten wird.

Die Insulinkonzentrationen sind nach dem Infusionsbeginn über 100 min deutlich erhöht, so daß IGF-I das relative Maximum später als Insulin erreicht. GH steigt nach dem Infusionsende stark an. Dieses absolute Maximum liegt jedoch nach dem relativen Maximum der IGF-I-Sekretion.

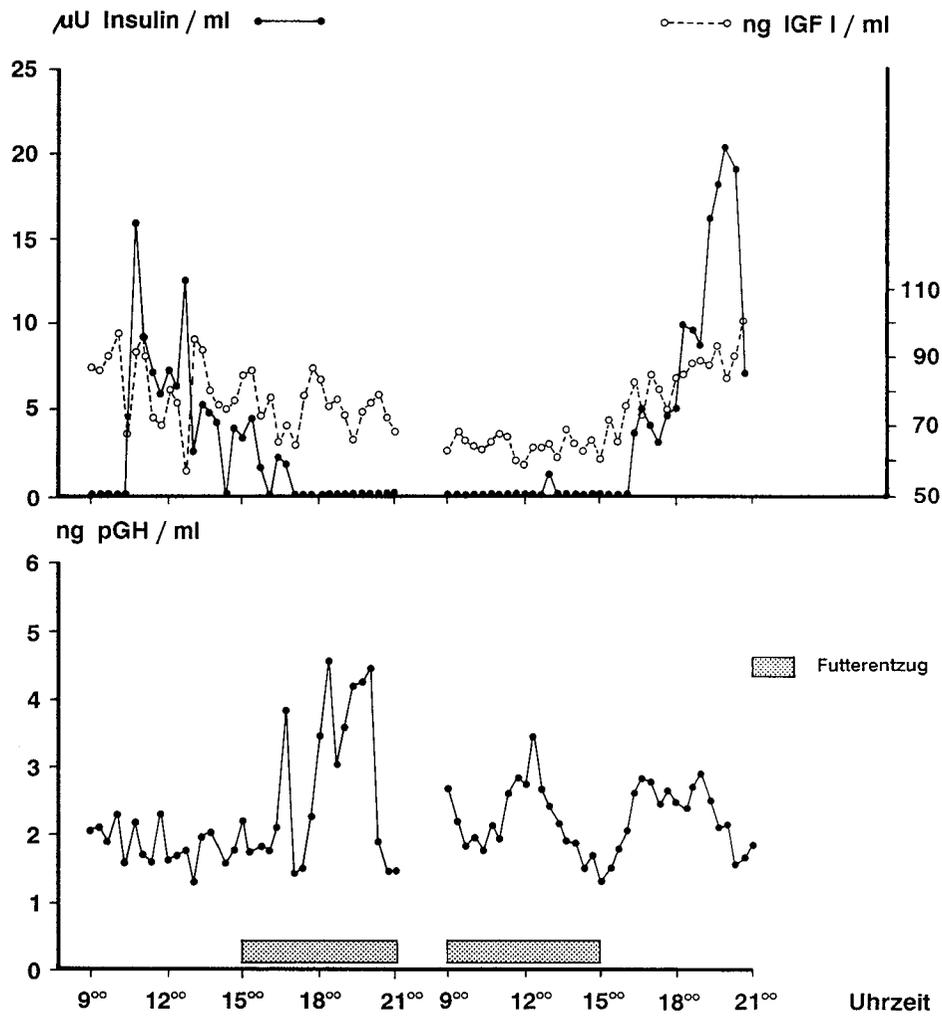


Abb. 5-10: Reaktion der GH-, Insulin- und IGF-I-Sekretion auf Futterentzug (helles Raster) und nachfolgende Realimentation

Bei Realimentation (Abb. 5-10) ist rasch eine steigende Tendenz für IGF-I zu erkennen, so daß bereits nach 6 Stunden Werte wie in der Kontrollphase erreicht werden. Dabei sind die GH-Werte immer noch deutlich höher als in der Kontrollphase.

Diese Befunde aus der Pilotstudie deuten an, daß Energie in Form einer Glucose/Fructose-Infusion ausreicht, um im Hunger die Entkopplung der GH-Sekretion von der IGF-I-Bildung aufzuheben.

Zur weiteren Klärung wurde in einem modifizierten Versuchsansatz mit den drei Extremmodellen Large White, Meishan und Wildschwein nach 18 h Futterentzug entweder 1 g Glucose/kg oder 1 g Fructose/kg Körpergewicht (nur Large White und Meishan) infundiert (s. auch Lais, 1993).

Bei allen drei Genotypen wurden die Konzentrationen von GH, IGF-I und Insulin im Untersuchungszeitraum erfaßt. Zusätzlich wurden hier auch die Blutglucosewerte gemessen. Die Durchschnittswerte nach Futterentzug (beide Behandlungsgruppen zusammengefaßt) sind bereits oben (Tabellen 5-5 bis 5-8) besprochen. Die Daten der IGF-I, GH-, Glucose- und Insulinkonzentrationen für alle Herkünfte sind in den Tabellen 5-11 bis 5-14 zusammengefaßt und für Meishan und Large White z.T. in Abb. 5-1 dargestellt.

Tabelle 5-11: IGF-I (ng/ml) in der Kontrollphase, Hungerphase, während (Infusionsphase) und in der ersten Stunde nach der Glucoseinfusion (Reaktionsphase) bei Large White- (LW) und Meishan-Ebern sowie Keilern (LS-Means \pm SEM; Berechnungsgrundlage jeweils 3 Tiere pro Gruppe und 3 Proben pro Tier und Stunde)

Genotyp	Kontroll- phase 12 h	Hunger- phase 6 h	Infusions- phase 1 h	Reaktions- phase 1 h
LW	261,6 \pm 3,0 ^a	250,0 \pm 4,2 ^b	198,9 \pm 10,6 ^c	236,7 \pm 6,9 ^d
Keiler	178,8 \pm 3,1 ^a	156,1 \pm 4,2 ^c	137,8 \pm 10,7 ^c	151,4 \pm 7,2 ^c
Meishan	74,0 \pm 1,2 ^a	53,9 \pm 1,7 ^c	46,9 \pm 4,3 ^c	52,1 \pm 2,8 ^c

a vs b: $p < 0,05$; a vs c,d: $p < 0,001$; b vs c: $p < 0,001$; c vs d: $p < 0,01$

Tabelle 5-12: **GH** (ng/ml) in der Kontrollphase, Hungerphase, während (Infusionsphase) und in der ersten Stunde nach der Glucoseinfusion (Reaktionsphase) bei Large White- (LW) und Meishan-Ebern sowie Keilern (LS-Means \pm SEM; Berechnungsgrundlage jeweils 3 Tiere pro Gruppe und 3 Proben pro Tier und Stunde)

Dauer	Kontroll- phase 12 h	Hunger- phase 6 h	Infusions- phase 1 h	Reaktions- phase 1 h
LW	0,71 \pm 0,07 ^a	^d 1,08 \pm 0,09 ^c	0,39 \pm 0,24 ^a	2,24 \pm 0,16 ^c
Keiler	1,60 \pm 0,10 ^a	1,83 \pm 0,14 ^a	3,15 \pm 0,35 ^c	2,83 \pm 0,24 ^c
Meishan	1,41 \pm 0,07 ^a	^c 1,62 \pm 0,10 ^b	2,11 \pm 0,25 ^{ad}	2,61 \pm 0,16 ^d

a vs b: $p < 0,05$; a vs c,d: $p < 0,001$; b vs c: $p < 0,001$; c vs d: $p < 0,01$

Tabelle 5-13: **Glucose** (mg/ml) in der Kontrollphase, Hungerphase, während (Infusionsphase) und in der ersten Stunde nach der Glucoseinfusion (Reaktionsphase) bei Large White- (LW) und Meishan-Ebern sowie Keilern (LS-Means \pm SEM; Berechnungsgrundlage jeweils 3 Tiere pro Gruppe und 3 Proben pro Tier und Stunde)

Dauer	Kontroll- phase 12 h	Hunger- phase 6 h	Infusions- phase 1 h	Reaktions- phase 1 h
LW	0,57 \pm 0,14 ^a	0,56 \pm 0,19 ^a	13,52 \pm 0,48 ^c	0,57 \pm 0,31 ^a
Keiler	0,65 \pm 0,04 ^c	0,46 \pm 0,06 ^d	6,66 \pm 0,15 ^a	0,70 \pm 0,10 ^c
Meishan	0,60 \pm 0,02 ^a	0,54 \pm 0,03 ^c	3,20 \pm 0,07 ^c	0,52 \pm 0,05 ^c

a vs b: $p < 0,05$; a vs c,d: $p < 0,001$; b vs c: $p < 0,001$; c vs d: $p < 0,01$

Tabelle 5-14: **Insulin** ($\mu\text{IU/ml}$) in der Kontrollphase, Hungerphase, während (Infusionsphase) und in der ersten Stunde nach der Glucoseinfusion (Reaktionsphase) bei Large White- (LW) und Meishan-Ebern sowie Keilern (LS-Means \pm SEM; Berechnungsgrundlage jeweils 3 Tiere pro Gruppe und 3 Proben pro Tier und Stunde)

Dauer	Kontroll- phase 12 h	Hunger- phase 6 h	Infusions- phase 1 h	Reaktions- phase 1 h
LW	48,2 \pm 2,7 ^a	7,5 \pm 3,8 ^b	117,9 \pm 9,5 ^c	14,6 \pm 6,2 ^b
Keiler	34,4 \pm 1,9 ^a	7,3 \pm 2,61 ^b	57,2 \pm 6,6 ^c	13,7 \pm 4,3 ^b
Meishan	19,1 \pm 0,9 ^a	4,9 \pm 1,3 ^b	31,1 \pm 3,4 ^c	4,4 \pm 2,2 ^b

a vs b,c,d: $p < 0,001$; b vs c,d: $p < 0,001$; c vs d: $p < 0,001$;

Die GH, Insulin- und IGF-I-Konzentrationen bei den mit Glucose infundierten Ebern reagierten prinzipiell ähnlich, wie in Tabellen 5-5 bis 5-8 dargestellt. So stiegen die GH-Konzentrationen bei allen Herkünften in der Hungerphase an, auch wenn das Ausgangsniveau der hier ausgewerteten Gruppen sich leicht vom Niveau der Gesamtgruppe unterscheidet.

Ähnlich sanken die IGF-I- und Insulin-Werte in der Hungerphase deutlich ab. Die Glucosewerte blieben bei den Large White-Ebern auf einem konstanten Niveau, während sie bei den beiden anderen Herkünften signifikant im Hunger sanken. Die einstündige Infusion von Glucose in jeweils identischer Dosierung (1 g/kg Körpergewicht) führte bei den drei Genotypen zu uneinheitlichen Veränderungen. So waren zwar bei allen drei Genotypen die IGF-I-Werte tendenziell in der Infusionsphase am niedrigsten, statistisch war dieser Unterschied zur Hungerphase nur für Large White abzusichern. In der Stunde nach Beendigung der Infusion kam es zu einem Anstieg der IGF-I-Konzentrationen um 19 % (Large White) bzw. 9,9 % (Keiler) und 11 % (Meishan, Bezugsbasis: jeweils Infusionsphase=100%). Auch wenn dieser Anstieg geringer ist als beim Individuum in Abb. 5-9, deutet sich eine spezifische Wirkung der Glucoseinfusion auf IGF-I an. Insulin- und Glucosekonzentrationen stiegen in der Infusionsphase bei allen drei Gruppen auf extrem hohe Werte an, jedoch übertrafen die Glucosekonzentrationen und die Insulinreaktion bei Large White-Ebern die anderen Herkünfte bei weitem.

Die Eber der Rasse Meishan zeigten nur einen sehr abgeschwächten Anstieg der Glucosewerte und Insulinkonzentrationen. Ähnliche Unterschiede in der Einlagerung von Glucose in die Gewebe wurden für langsam und schnell wachsende Linien nach Glucoseinfusion beschrieben (Norton et al., 1989).

Unsere Befunde können - wie in Kap. 5-1 dargestellt - dahingehend interpretiert werden, daß Muskel- und Fettgewebe bei der Rasse Meishan wesentlich sensitiver auf Insulin reagiert als bei den fleischbetonten Large White-Ebern.

Die kurzfristige Reaktion der GH-Sekretion bei der Rasse Large White auf die Glucosebehandlung (-64% gegenüber der Hungerphase) verdeutlicht, daß hohe Glucosewerte die Somatostatinsekretion stimulieren (s. Kap 3.3.1.1.). Ebenso stimmt der Anstieg von GH in der Reaktionsphase bei sinkenden Glucosewerten mit Literaturdaten überein. So wird die verstärkte GH-Sekretion nach Insulinapplikation auf die hierdurch ausgelöste Hypoglycämie zurückgeführt, da die Somatostatin-Freisetzung bei niedrigen Glucosewerten reduziert ist (Thakore & Dinan, 1994).

Im Gegensatz hierzu stehen die Reaktionen von Meishan- und Wildschweinen. Ob hier echte Genotyp-Unterschiede gegeben sind, bedarf der weiteren Untersuchung. Eine Studie mit experimentell erzeugter Hypoglycämie (Insulinverabreichung) bei Yorkshire- und Meishan-Schweinen ergab, daß Yorkshire-Schweine wesentlich schneller in der Lage waren, ihre Glucosespiegel zu normalisieren. Die Phase der Hypoglycaemie war dabei nur bei den Yorkshire-Schweinen von einer massiven GH-Freisetzung begleitet, so daß in dieser Arbeit vermutet wird, daß im Gegensatz zu Yorkshire-Schweinen bei Meishan die Steuerung der Somatostatinfreisetzung unabhängig von der Blutglucose ist (Bonneau, 1993).

Während die Energiezufuhr über Glucose auch mit einer massiven Insulinausschüttung einhergeht und damit die Glucosewirkung von der Insulinwirkung nur schwer abgrenzbar ist, sollte durch die Verwendung von Fructose die Insulinreaktion minimiert werden. Die Reaktion der oben aufgeführten endokrinen Parameter auf eine einstündige Fructoseinfusion sowie die entsprechenden Veränderungen der Blutglucose wurde an jeweils drei Tieren der Rassen Large White und Meishan untersucht (Tabellen 5-15 und 5-18). Der statistische Vergleich wurde jeweils innerhalb der Genotypen vorgenommen.

Tabelle 5-15: IGF-I (ng/ml) in der Kontrollphase, Hungerphase sowie während (Infusionsphase) und in der ersten Stunde nach der Fructoseinfusion (Reaktionsphase)

Dauer	Kontroll- phase 12 h	Hunger- phase 6h	Infusions- phase 1h	Reaktions- phase 1h
Large White	129,2 ± 1,6 ^a	123,9 ± 2,27 ^b	96,3 ± 5,72 ^c	106,3 ± 3,74 ^c
Meishan	82,3 ± 2,7 ^a	59,2 ± 3,7 ^c	47,9 ± 9,4 ^c	60,3 ± 6,13 ^c

a vs b: $p < 0,05$; a vs c: $p < 0,001$; b vs c: $p < 0,001$;

Tabelle 5-16: **GH** (ng/ml) in der Kontrollphase, Hungerphase, während (Infusionsphase) und in der ersten Stunde nach der Fructoseinfusion (Reaktionsphase)

Dauer	Kontroll- phase (K) 12h	Hunger- phase (H) 6h	Infusions- phase (I) 1h	Reaktions- phase 1h
Large White	1,29 ± 0,10 ^a	2,27 ± 0,14 ^c	1,30 ± 0,35 ^b	2,34 ± 0,23 ^c
Meishan	2,04 ± 0,08 ^a	2,14 ± 0,11 ^a	1,67 ± 0,29 ^a	3,25 ± 0,19 ^c

a vs b,c: p < 0,001; b vs c: p < 0,01;

Tabelle 5-17: **Insulin** (μIU/ml) in der Kontrollphase, Hungerphase, während (Infusionsphase) und in der ersten Stunde nach der Fructoseinfusion (Reaktionsphase)

Dauer	Kontroll- phase (K) 12h	Hunger- phase (H) 6h	Infusions- phase (I) 1h	Reaktions- phase 1h
Large White	41,9 ± 2,5 ^a	4,8 ± 3,5 ^b	23,3 ± 8,8 ^c	3,7 ± 5,7 ^d
Meishan	19,1 ± 1,1 ^a	1,9 ± 1,6 ^b	5,4 ± 3,9 ^b	1,3 ± 2,6 ^b

a vs b,d: p < 0,001; a vs c: p < 0,05; b,d vs c: p < 0,05

Tabelle 5-18: **Blutglucose** (mg/ml) in der Kontrollphase, Hungerphase, während (Infusionsphase) und in der ersten Stunde nach der Fructoseinfusion (Reaktionsphase)

Dauer	Kontroll- phase 12h	Hunger- phase 6h	Infusions- phase 1h	Reaktions- phase 1h
Large White	0,59 ± 0,004 ^a	0,58 ± 0,006 ^a	0,63 ± 0,02 ^b	0,56 ± 0,01 ^c
Meishan	0,68 ± 0,006 ^a	0,59 ± 0,008 ^d	0,61 ± 0,02 ^d	0,56 ± 0,01 ^d

a vs b: p < 0,05; a vs c: p < 0,01; a vs d: p < 0,001; b vs c: p < 0,01

Der Vergleich der beiden Infusionen zeigt, daß bei den Large White-Ebern IGF-I, ausgehend von niedrigen Werten in der Fructose-Infusionsphase, nicht signifikant ansteigt und in der Reaktionsphase das IGF-I-Niveau auch entsprechend signifikant niedriger ist als in der Hungerphase. Im Gegensatz dazu erbrachte der Vergleich der einstündigen Reaktionsphase mit der Glucose-Infusionsphase einen signifikanten Anstieg auf Werte, die vergleichbar mit den Durchschnittswerten der in Hungerphase waren.

Im Gegensatz dazu zeigten die Meishan-Eber eine weitaus stärkere IGF-I-Reaktion auf die Fructoseinfusion als auf die Glucoseinfusion. So lagen die IGF-I-Werte in der Reaktionsphase um 26 % über denen in der Infusionsphase, während die Reaktion der Meishan bei der Glucoseinfusion nur 11 % betrug. Damit zeigten die Meishan vergleichbare Reaktionen auf Fructose wie Large White auf Glucose. Auch in der GH-Sekretion reagierten die Meishan-Eber auf Fructose wie die Large White-Eber auf Glucose, während die Large White-Eber auf Fructose nur schwach reagierten. Damit spiegeln sich die Unterschiede in der Reaktion auf Hyper- und Hypoglycämie zwischen Large White und Meishan invers in der Reaktion auf Fructose wider. Die biologische Bedeutung dieser Unterschiede im Glucosestoffwechsel sind nicht bekannt.

Da Fötalwachstum jedoch substratabhängiges Wachstum ist, könnten diese Unterschiede z.B. partiell erklären, warum Fettbildung und Fruchtbarkeit bei den verschiedenen Rassen positiv korrelieren. Der Unterschied zwischen Meishan und weniger fruchtbaren Rassen liegt insbesondere in der embryonalen und fetalen Überlebensrate. Dabei geht die hohe Fruchtbarkeit mit einem reduzierten individuellen Geburtsgewicht und einem entsprechend reduzierten, intrauterinen Platzbedarf des einzelnen Fötus einher. Diese Strategie erfordert jedoch auch eine entsprechend reduzierte Glucosezuteilung zum Uterus. Dies wäre bei der für Meishan beschriebenen Stoffwechsellage dadurch sichergestellt, daß die peripheren Gewebe eine rasche Glucoseaufnahme aus der Zirkulation sicherstellen, so daß für das Fetalwachstum weniger Glucose als bei den Large White zur Verfügung stehen würde. Die Stoffwechsellage der Large White-Eber hingegen entspricht der Situation, die nach exogener GH-Verabreichung typisch ist: hohe IGF-I-Werte bei verminderter Insulinsensitivität (diabetogene GH-Wirkung) und erhöhte periphere Glucosewerte.

Neben der Energieversorgung beeinflussen auch spezifische Aminosäuren die Stoffwechsellage über das endokrine System. So beeinflussen Tryptophanmangel oder ein unausgewogenes Verhältnis von Tryptophan zu anderen Aminosäuren in der Ration die freiwillige Futteraufnahme beim Schwein (Henry et al., 1992). Da bei Tryptophanmangel die Serotonin- und Dopaminkonzentrationen im Hypothalamus reduziert sind, ist eine Wirkung über diese Neurotransmitter zu vermuten (Henry et al., 1992). Zusätzlich ist von einer Beeinflussung der Insulinsekretion durch die Protein- und Aminosäurenversorgung auszugehen (Ponter et al., 1994a,b). Dabei reagieren jüngere Ferkel auf unbalancierte Rationen wesentlich empfindlicher, als Mastschweine oder mature Tiere auf Imbalancen in der Aminosäureversorgung (Übersicht: Möhn, 1994). Ernährungsphysiologische Studien mit gleichzeitiger Erfassung der endokrinen Veränderungen sind jedoch sehr begrenzt und

beschränken sich meist auf eine kurzfristige Erfassung der endokrinen Situation nach Verfütterung der Versuchsrationen.

Um den Einfluß der quantitativen Versorgung mit Energie und Protein sowie die Bedeutung der Aminosäure Tryptophan auf das endokrine System bei wachsenden Mastschweinen zu erfassen, wurde ein Fütterungsversuch im Mastabschnitt von 50 bis 100 kg durchgeführt. Dabei wurden die Auswirkungen einer moderaten Variation von Protein-, Energie-, und Tryptophan-Gehalt in der Ration auf verschiedene Wachstumsparameter untersucht und zur Sekretion von IGF-I, GH und Insulin in Beziehung gesetzt (s. auch Knepper, 1992, Möhn, 1994). Jeweils vier Kastraten (baden-württembergisches Hybridprogramm) wurden hierzu mit den in Tabelle 5-19 dargestellten Rationen in der Endmast gefüttert. Die IGF-I-Werte im Mastverlauf sind zusammenfassend für die bedarfsgerecht gefütterten Gruppen im Vergleich zu den energierestriktiven Gruppen in Kap. 4.1.1 dargestellt. Dabei wird deutlich, daß langfristig das Niveau der IGF-I-Sekretion massiv durch die Energieversorgung beeinflusst wird. Die jeweiligen Gruppenmittelwerte sind in Tabelle 5-19 den täglichen Zunahmen sowie den GH- und Insulin-Werten gegenübergestellt.

Wie sich im Vergleich der täglichen Zunahmen und der IGF-I-Werte für die verschiedenen Gruppen andeutet, besteht ein enger Zusammenhang zwischen Leistung und IGF-I. Die Analyse der IGF-I-Werte in den Bilanzzeiträumen und den Ergebnissen der N- und Energiebilanzen zeigen, daß dieser Zusammenhang auch statistisch abgesichert werden kann. Die Korrelationen zwischen Leistungsparametern (s. Möhn, 1994) und IGF-I sind in Tabelle 5-20 zusammengefaßt. Die Leistungsparameter wurden in Bilanzen bei einem Gewicht von 60 und 80 kg erhoben und zu den IGF-I-Werten im Bilanzabschnitt sowie den Werten von Insulin und GH der korrespondierenden Windows in Beziehung gesetzt (Möhn, 1994).

Tabelle 5-19: Einfluß unterschiedlicher Energie- und Proteinversorgung auf tägliche Zunahmen, sowie die IGF-I, GH- und Insulinkonzentrationen bei wachsenden Kastraten im Gewichtsabschnitt 50-100 kg (IGF-I und tgl. Zunahmen: LS-Means \pm SEM; tgl. Zunahmen: Berechnungsbasis wöchentliche Werte; IGF-I: Berechnungsbasis: tägliche Werte; GH und Insulin: Mittelwerte der Window-samplings basierend auf 37 Proben/Tier und Window, Tierzahl: 4 Tiere/Gruppe und Window; Ausnahmen: Ration 1, 85 kg: 3 Tiere; und Ration 3-80, 85 kg: 2 Tiere; $x \pm$ SEM).

Ration	1	2	3	4	2-80	3-80
<i>Fütterungsniveau (%)</i> ¹	100	100	100	100	80	80
<i>Protein (%RP)</i>	22,1	16,7	13,4	13,4	16,7	13,4
<i>Tryptophan (g/kg TS)</i>	2,6	1,6	1,6	1,3	1,6	1,6
IGF-I (ng/ml)*	73,6 ^a $\pm 0,93$	74,7 ^a $\pm 0,91$	74,2 ^a $\pm 0,93$	61,6 ^b $\pm 0,80$	46,2 ^c $\pm 0,93$	43,8 ^{cf} $\pm 0,80$
tgl. Zunahmen (g)*	962 ^a ± 11	894 ^b ± 11	899 ^b ± 11	825 ^c ± 10	684 ^d ± 12	623 ^e ± 10
GH (ng/ml) (60 kg)	1,74 $\pm 0,54$	1,93 $\pm 0,42$	2,56 $\pm 0,54$	2,47 $\pm 0,90$	2,12 $\pm 0,31$	2,38 $\pm 1,06$
GH (ng/ml) (80 kg)	1,88 $\pm 0,48$	1,94 $\pm 0,45$	2,07 $\pm 0,20$	2,15 $\pm 1,06$	1,77 $\pm 0,35$	1,50 $\pm 0,34$
Insulin (μ IU/ml) (60 kg)	15,5 $\pm 1,0$	12,0 $\pm 1,8$	8,8 $\pm 2,2 \pm$	8,3 3,8	11,1 $\pm 2,6$	9,3 $\pm 3,4$
Insulin (μ IU/ml) (80 kg)	16,5 $\pm 1,8$	13,8 $\pm 1,8$	13,9 $\pm 7,2$	9,9 $\pm 2,8$	12,5 $\pm 3,7$	10,4 $\pm 3,8$

¹ bedarfsgerecht = 100%

a,b,c,d,e: unterschiedliche Buchstaben unterscheiden sich hochsignifikant ($p < 0,001$)

f: unterschiedliche Buchstaben unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$)

*: LS-Means \pm SEM; (Modell: Ration, Tier(Ration), Alter(Ration)); IGF und tgl. Zunahmen: alle Effekte $p < 0,001$)

Tabelle 5-20: Korrelationen zwischen den IGF-I-Konzentrationen in der Bilanzwoche und den ermittelten Leistungsparametern

Kriterium	n	IGF-I
tägliche Zunahmen	46	+0,58 ***
Proteinansatz	46	+0,45 **
Fettansatz	45	+0,44 **
Energieansatz	45	+0,48 ***

(Leistungsdaten s. Möhn, 1994)

Die Befunde ergänzen die Literaturbefunde zum Zusammenhang zwischen Proteinansatz und IGF-I-Konzentrationen bei wachsenden Schweinen. So konnten bei unterschiedlicher Energieversorgung Korrelation von $r=0,40$ bei 30 kg sowie von $r=0,64$ bei 90 kg zwischen IGF-I und Proteinansatz ermittelt werden ($n=36$) (Taylor et al., 1992).

Zwischen GH-Konzentrationen und den Leistungsdaten konnten zwar keine signifikante Beziehungen nachgewiesen werden, die GH-Werte waren jedoch durch die Ration spezifisch beeinflusst (s. Tabelle 5-19). So waren bei 60 kg die GH-Werte der proteinreich gefütterten Gruppen 1 und 2 niedriger als die der proteinarm gefütterten Gruppen 3 und 4, obwohl Gruppe 1 und 2 bei der Probenahme gleich alt bzw. jünger waren als die Tiere der Gruppen 3 und 4 (Effekt des RP Gehalts: $p < 0,1$). Diese Tendenz ist auch im 80 kg-Window noch zu erkennen, auch wenn sich diese Unterschiede aufgrund der niedrigen Tierzahl nicht absichern lassen. Bei den beiden mit 80% des Bedarfs gefütterten Gruppen sind die Einflüsse einzelner Nährstoffkomponenten durch die Auswirkungen der generellen Unterversorgung überlagert. So weisen diese beiden Gruppen (aufgrund der niedrigen täglichen Zunahmen) auch bei der Probenahme ein erheblich höheres Alter auf als die beiden anderen Gruppen. Die Alterseffekte sind in Kap. 4.1.1 besprochen.

Die Insulinsekretion bei einem Gewicht von 60 kg war signifikant (Effekt des RP-Gehalts: $p < 0,001$) durch den Proteingehalt des Futters beeinflusst. Eine Detailanalyse des Verlaufs der Insulinfreisetzung innerhalb der 12 h-Windows zeigte, daß dabei lediglich die Maximalwerte innerhalb der ersten beiden Stunden nach der Futteraufnahme am Morgen sowie nach der Nachmittagsfütterung (16-18 Uhr) durch den Proteingehalt und die Proteinzusammensetzung betroffen waren, nicht aber die Basalwerte vor der Futterzuteilung am Nachmittag (Zeitraum 11-15 Uhr). Statistisch lassen sich aus diesem Fütterungsversuchfolgende Beziehungen zwischen Nährstoffen und endokrinen Parametern ableiten:

Tabelle 5-21: Korrelationen zwischen endokrinen Kriterien und der Nährstoffversorgung

	n	IGF-I	Insulin	GH
Energieaufnahme	46	0,55***	0,35*	-0,20 ns
Rohproteinaufnahme	46	0,06 ns	0,48**	-0,20 ns
Tryptophan-Aufnahme	46	0,01 ns	0,41**	-0,11 ns

Diese Daten deuten an, daß bei der moderaten Variation der Nährstoffversorgung die Energieversorgung die zentrale Bestimmungsgröße für die IGF-I-Sekretion darstellt, während die Insulinsekretion überwiegend durch die Protein- und Aminosäurenversorgung beeinflusst wird. Die Daten stehen damit in Widerspruch zu älteren Arbeiten an Mastschweinen (30 kg), die unter Tryptophanmangel höhere Insulin- und höhere GH-Werte nachweisen konnten (Montgomery et al., 1980). Aktuelle Untersuchungen an abgesetzten Ferkeln zeigen jedoch, daß spezifisch die Aminosäure Tryptophan positiv auf die Insulinsekretion und die Regulation der Blutglucose wirkt und damit indirekt Konsequenzen für die IGF-I-Freisetzung haben müßte (Ponter et al, 1994a,b). Unter allen Leistungsparametern bestand jedoch lediglich ein signifikanter Effekt der Tryptophanversorgung auf den Fettansatz und damit den Energieansatz (Möhn, 1994). Diese Unterschiede weisen darauf hin, daß Mastschweine im Gegensatz zu jüngeren Tieren eine moderate Unterversorgung mit Tryptophan weitgehend kompensieren können.

6 Zusammenfassung

Aufbauend auf Literaturbefunden gibt die vorliegende Arbeit zunächst einen Überblick über die Grundlagen des Wachstums beim Schwein und Besonderheiten in der Entwicklung einzelner Gewebe. Den Schwerpunkt stellen die endokrine Steuerung der Wachstumsprozesse und die Beeinflussung der hormonalen Regulation durch endogene und exogene Faktoren dar.

In eigenen experimentellen Arbeiten wurde insbesondere der Einfluß endogener und exogener Faktoren auf das zentrale Element der Wachstumsregulation anhand der Sekretion von Wachstumshormon (Growth hormone, GH) und IGF-I (Insulin-like growth factor-I) untersucht. Zur Bearbeitung der Fragestellung wurde neben Meßverfahren für GH und IGF-I auch ein Meßverfahren für Osteocalcin im Blutplasma aufgebaut. Osteocalcin ist ein spezifisches Syntheseprodukt der Osteoblasten, die für den Aufbau von Knochensubstanz verantwortlich sind. Die Messung von Osteocalcin im Blutplasma erlaubt es, die Syntheseaktivität der Osteoblasten kontinuierlich darzustellen und endokrine Einflüsse auf die Syntheseleistung zu beschreiben. Neben diesen neu aufgebauten Meßverfahren konnte zur Bearbeitung der Fragestellungen auch auf die etablierten Radioimmunoassays für Gonadenhormone sowie für Cortisol zurückgegriffen werden.

Folgende experimentelle Befunde konnten damit erarbeitet werden:

1. Bei wachsenden Ebern, Jungsauen und Börgen wurden altersabhängige Veränderungen der GH- und IGF-I Sekretion beschrieben und in Beziehung zum Wachstumsverlauf gesetzt. Abhängig von Rasse und Aufzuchtbedingung wurde in den ersten 4-7 Lebensmonaten ein Maximum der IGF-I Sekretion erreicht, während danach die IGF-I Werte kontinuierlich abnahmen. Der Verlauf der IGF-I Werte spiegelt damit die altersabhängigen Veränderungen des Wachstumsvermögens wider. Entsprechend korrelieren die IGF-I Werte mit den täglichen Zunahmen und dem Proteinansatz.
2. Die Osteocalcin-Konzentrationen waren stets mit den IGF-I Werten korreliert. Die altersabhängige Reduktion der Osteocalcinwerte war jedoch stärker ausgeprägt als die altersabhängigen Veränderungen von IGF-I. Die Unterschiede stehen in Übereinstimmung mit der Betonung des Knochenwachstums in der frühen Jugendentwicklung.
3. Unabhängig vom Alter und Geschlecht konnte in der Sekretion von IGF-I eine deutliche Rhythmik mit einer Schwingungsdauer von zwei bis drei Wochen nachgewiesen werden. Diese Rhythmik spiegelte sich z.T. auch in der Sekretion von Cortisol und Osteocalcin wider und wird als Hinweis auf Wachstumsschübe interpretiert, wie sie für das Knochenwachstum bei anderen Species beschrieben wurden.
4. Die Steuerung der GH-Sekretion erfolgt in Wechselwirkung mit den Hormonen, welche die Reproduktion steuern. Auf Ebene der Hypophyse lassen sich Wechselwirkungen

zwischen dem Hormon Gn-RH, das die Freisetzung der Gonadotropine steuert, und GH-RH, das die Freisetzung von Wachstumshormon bedingt, nachweisen. So führt die Stimulation der GH-Sekretion durch GH-RH Applikation zur verminderten Gonadotropinsekretion, während eine verstärkte Gonadotropin-Sekretion von einer verminderten GH-Sekretion begleitet war.

Unter physiologischen Bedingungen konnte eine zeitliche Entkoppelung der GH- und Gonadotropin-Freisetzung auch durch Messung diurnaler Verlaufskurven bestätigt werden. Die biologische Bedeutung der Wechselwirkungen wird darin gesehen, daß durch verschiedene Mechanismen sichergestellt wird, daß entweder das Wachstum oder die Reproduktion dominiert und Konkurrenzsituationen vermieden werden.

5. Gonadensteroiden haben eine direkte Wirkung auf die Freisetzung von GH und auf die IGF-I Bildung. Während Testosteron beim Schwein die GH- und IGF-I-Bildung nur geringfügig beeinflusst, stimulierten niedrige Östrogenkonzentrationen sowohl die GH- als auch die IGF-I Sekretion. Weiter steigende Östrogenkonzentrationen stimulierten zwar noch die IGF-I Bildung, die GH-Sekretion war jedoch gehemmt. Progesteron verminderte tendenziell sowohl die GH- als auch die IGF-I-Sekretion.

Damit kann beim Schwein die wachstumsfördernde Wirkung der Östrogene auf die Stimulation der GH-/IGF-I-Achse zurückgeführt werden, während die Befunde zur Androgenwirkung die beschriebene direkte Wirkung über spezifische Rezeptoren in der Muskulatur stützen.

6. Die dargestellten Konsequenzen der Gonadensteroiden für die GH-/IGF-I-Sekretion konnte auch unter physiologischen Bedingungen an zyklischen Sauen nachvollzogen werden. So wurden steigende GH- und IGF-I-Werte während der Luteolyse gemessen. Parallel zum Östradiolmaximums erreichte die IGF-I-Sekretion ebenfalls ihr Maximum, während die GH-Sekretion bereits gehemmt wurde. Unabhängig vom Sekretionsniveau war unter Östrogen-Einfluß die pulsatile Freisetzung von GH jedoch deutlicher ausgeprägt. Bei steigenden Progesteronwerten während der Gelbkörperanbildung waren deutlich sinkende GH- und IGF-I-Werte nachweisbar.

7. Zusätzlich wurden Genotypen mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung verglichen. Bei wachsenden männlichen Tieren der Rassen Large White (mittlere Fruchtbarkeit, hohes Wachstumsvermögen) und Meishan (hohe Fruchtbarkeit, geringes Wachstumsvermögen) sowie europäischen Wildschweinen (Stammform, geringes Wachstumsvermögen, geringe Fruchtbarkeit) wurden jeweils der Wachstumsverlauf im ersten Lebensjahr und endokrine Parameter analysiert. Die Studien zeigen, daß sich das hohe Wachstumsvermögen der europäischen Hausschweinerasse Large White sowohl durch ein hohes Niveau des anabolen Hormons IGF-I als auch durch eine verminderte Glucocorticoid-Freisetzung bedingt ist.

Das niedrige Muskelbildungsvermögen bei der chinesischen Rasse erklärt sich sowohl durch niedrige Sekretion von proteinanabolem IGF-I bei verstärkter Insulinsensitivität als auch eine hohe Cortisolsekretion. Die gleichzeitig erhöhten Androgenwerte erklären jedoch auch, warum die chinesische Rasse den europäischen Wildschweinen (mit hohen IGF-I-Werten, hohen Cortisolwerten, aber nur saisonal erhöhten Androgenwerten) dennoch leicht im Wachstumspotential überlegen ist. Die endokrinen Unterschiede lassen sich dahingehend interpretieren, daß die züchterische Steigerung des Wachstumsvermögens nicht nur auf einer Erhöhung der anabolen Vorgänge, sondern auch auf einer Verminderung der katabolen Prozesse beruht.

8. Als wesentlicher exogener Faktor wurde der Einfluß der Photoperiode auf die endokrine Regulation von Futteraufnahme und Wachstum untersucht. Dabei konnte die Abhängigkeit der IGF-I-Sekretion von der Jahreszeit sowohl bei Keilern als auch bei Hausschweinebern (LW) nachgewiesen werden, während die Verlaufskurven bei Meishan-Ebern unabhängig von der Jahreszeit waren. Daß bei europäischen Hausschweinen und den Wildschweinen dabei überwiegend Einflüsse der Photoperiode wirken, zeigte sich in experimentellen Arbeiten mit Lichtprogrammen.

Beim Keiler konnten so lichtabhängig drei unterschiedliche Stoffwechselphasen im Jahresverlauf beschrieben werden. Unter Langtagbedingung waren die IGF-I-Sekretion und die Futteraufnahme hoch. Diese Stoffwechselsituation ermöglicht den Aufbau von Muskelprotein. Unter abnehmender Tageslichtdauer waren die Futteraufnahme weiter gesteigert und die Insulin-Sekretion erhöht, so daß eine Stoffwechsellage zum Aufbau von Fettreserven gegeben war. Unter Kurztag dominierten die Gonadensteroiden als Schlüsselhormone der Paarungszeit. Sie schützen in dieser Phase bei stark eingeschränkter Futteraufnahme das Muskelprotein vor starkem Abbau, während die hohen GH-Werte auf eine verstärkte Fettmobilisierung hindeuten.

Bei Hausschweinebern hingegen führt die Photoperiode unter abnehmender Tageslichtdauer zu höchsten IGF-I Werten, da die Gonadensteroiden bei nur leicht reduzierter Futteraufnahme zu steigenden IGF-I-Werten führen.

Neben diesen indirekten Einflüssen der Photoperiode auf die IGF-I-Sekretion über die Gonadenhormone bestehen auch beim Hausschwein noch direkte Einflüsse auf die GH-/IGF-I-Sekretion. Bei Kastraten konnte unter Lichtprogramm und Photoperiode jeweils ein lichtabhängiger Verlauf der IGF-I Sekretion nachgewiesen werden. Dabei wurden Höchstwerte zwar auch unter abnehmender Tageslichtdauer gemessen, die Maxima traten jedoch etwa 4 Wochen früher auf als bei Ebern.

Damit ist auch beim Hausschwein noch von Einflüssen der Photoperiode auf den Stoffwechsel auszugehen, auch wenn das Ausmaß geringer ist als beim Wildschwein.

9. Neben der Photoperiode kommt der Energieversorgung und der Futterzusammensetzung erhebliche Bedeutung für die IGF-I und GH-Sekretion zu. So konnte in mehreren experimentellen Ansätzen nachgewiesen werden, daß die IGF-I-Bildung sensibel auf die Energieversorgung reagiert. Die Protein- und Tryptophanversorgung haben hingegen einen weitaus schwächeren Einfluß auf die IGF-I-Bildung als die Energieversorgung.

Durch Futterentzug kann ebenso wie durch moderate Energierestriktion eine Reduktion der IGF-I Sekretion aufgelöst werden. Im Hunger ist dabei die GH-Sekretion erhöht, die IGF-I-Sekretion ist dabei von der GH-Sekretion entkoppelt. Rasseabhängig kann durch Glucose- und Fructoseinfusion diese Entkoppelung aufgehoben werden. Die Ergebnisse deuten an, daß Nährstoffe, über die Bedarfsdeckung hinaus, weitergehende Wirkungen haben und durch ihre Wechselwirkungen mit dem endokrinen System auch das anabole Potential aktiv beeinflussen können.

7 Literatur

- Abdel-Meguid, S.S., Shien, H.S., Smith, W.W., Dayringer, H.E., Violand, B.N., Bente, L.A. (1987)
Three dimensional structure of a genetically engineered variant of porcine growth hormone
Proc. Natl. Acad. Sci., 84, 6434-6437
- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J. Raff, M., Roberts, K., Watson, J.D. (1983)
Differentiated cells and the maintenance of tissues
In: Molecular biology of the cell, (Alberts, B., Bray, D., Lewis, J. Raff, M., Roberts, K., Watson, J.D. eds.), Garland Publ. Inc., New York, London, pp. 891-950
- Ali, S.Y. (1992)
Matrix formation and mineralisation in bone
In: Bone biology and skeletal disorders in poultry, (Whitehead, C.C. ed.), Carfax Publ. Comp., pp. 19-38
- Alway, S.E., Grumbt, W.H., Gonyea, W.J., Stray-Gundersen, J. (1989)
Contrasts in muscle and myofibers of elite male and female body builders
J. Appl. Physiol., 67, 24-31
- Ambler, G.R., Breier, B.H., Surus, A., Blair, H.T., McCutcheon, S.N., Silbergeld, A., Gluckman, P.D. (1992)
The interrelationship between the regulation of hepatic growth hormone receptors and circulating GH binding protein in the pig
Acta Endocrinologica, 126, 155-161
- Amit, T., Hartmann, K., Shoshany, G., Baruch, Y., Youdim, M.B.H., Hochberg, Z. (1993)
The turnover of growth hormone (GH)-binding protein and GH receptor in rabbit and rat
Molec. Cellular Endocrinol., 94, 149-154
- Armstrong, J.D., Esbenshade, K.L., Johnson, J.L., Coffey, M.T., Heiner, E., Campbell, R.M., Mowles, T., Felix, A. (1990)
Active immunization of pigs against growth-hormone releasing hormone: Effects on concentrations of growth hormone and insulin-like growth factor
J. Anim. Sci., 68, 427-434
- Ashmore, C.R., Tompkins G., Doerr, L. (1972)
Postnatal development of muscle fiber types in domestic animals
J. Anim. Sci. 34, 37-41
- Auf'mkolk, B., Hesch, R.D. (1989)
Hormonelle Regulation von Wachstum, Knochenfunktion und Knochenstruktur
In: Endokrinologie (Hesch, R.D. ed.), Urban & Schwarzenberg, München, pp. 53-5371

- Bader, R. (1983)
Vergleichende histometrische Untersuchungen an der Skelettmuskulatur von Haus- und Wildschweinen
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 96, 89-97
- Bass, J.J., Oldham, J.M., Hodgkinson, S.C., Fowke, P.J., Sauerwein, H., Molan, P., Breier, B.H., Gluckman, P.D. (1991)
Influence of nutrition and bovine growth hormone on hepatic GH binding, insulin-like growth factor-I and growth of lambs
J. Endocrinol., 128, 181-186
- Bauer, M. (1992)
Wachstumshormon und IGF-I Sekretion beim chronisch katheterisierten Schweinefetus
Landbauforschung Völkenrode, Sonderheft 131
- Baumann, G. (1993)
Growth hormone binding proteins
Proc.Soc.Exp. Biol. Med., 202, 392-400
- Baumann, G. (1994)
Growth hormone binding proteins: state of the art
J. Endocrinol., 141, 1-6
- Bazan, J.F. (1989)
A novel family of growth factor receptors: A common binding domain in the growth hormone, prolactin, erythropoietin and IL-6 receptors, and the p75 IL-2 receptor β -chain
Biochem. Biophys. Res. Comm. 164, 788-795
- Bercu, B.B., Yang, S.W., Masuda, R., Walker, R.F. (1992)
Role of selected endogenous peptides in growth hormone releasing hexapeptide activity: Analysis of growth hormone releasing hormone, thyroid hormone releasing hormone, and gonadotropin releasing hormone
Endocrinology, 130, 2579-2586
- Bergen, W.G., Merkel, R.A. (1991)
Protein accretion
In: Growth regulation in farm animals (Pearson, A.M. ed.); Advances in meat reasearch, 7, 169-202
- Bidanel, J.P., Bonneau, M., Pointillart, A., Gruand, J., Mourot, J., Demade, I. (1991)
Effects of exogenous porcine somatotropin (pST) administration on growth performance carcassee traits and pork meat quality of Meishan, Pietrain and crossbred gilts
J. Anim. Sci., 69, 3511-3522

- Bielert, C., Busse, C. (1983)
Influence of ovarian hormones on the food intake of captive and wild female chacma baboons (*Papio ursinus*)
Physiol. Behav., 30, 103-111
- Bikle, D.D., Harris, J., Halloran, B.P., Roberts, C.T., Lorith, D., Morey-Holton, E. (1994)
Expression of the genes for insulin-like growth factors and their receptors in bone during skeletal growth
Am. J. Physiol., 267, E278-E286
- Bingel, A. (1989)
Diurnale Schwankungen von GH und Testosteron beim Schwein
Diplomarbeit FG Tierhaltung und Leistungsphysiologie, Universität Hohenheim
- Blumsohn, A., Hannon, R.A., Wrate, R., Barton, J., Al-Dehaimi, A.W., Colwell, A., Eastell, R., (1994)
Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty
Clinical Endocrinology, 40, 663-670
- Bonneau, M. (1993)
Growth hormone response to GRF and insulin induced hypoglycemia in Yorkshire and Meisha pigs
Am. J. Physiol., 264, 256-259
- Bonneau, M., Mourot, J., Noblet, J., Lefaucheur, L., Bidanel, J.P. (1990)
Tissue development in meishan pigs: Muscle and fat development and metabolism and growth hormone regulation by somatotrophic hormone
Symposium sur le Porc Chinois, INRA Paris, (M. Molenat, C. Legault, eds.), pp. 203-214
- Booth, P.J. (1990)
Metabolic influences on hypothalamic-pituitary-ovarian function in the pig
J. Reprod. Fert., Suppl., 40, 89-100
- Boyd, R.D., Bauman, D.E. (1989)
Mechanisms of action for somatotropin in growth
In: *Animal growth regulation* (Campion, D.R., Hausman, G.J., Martin, R.J. eds), Plenum Press, New York, London, pp. 257-293
- Boyd, R.D., Wray-Cahen, D. (1989)
Biotechnological tools to regulate growth in swine
In: *Biotechnology for control of growth and product quality in swine: Implications and acceptability* (van der Wal, P., Nieuwhof, G.J., Politiek, R.D. eds.), Pudoc Wageningen, pp.21-33
- Brabant, E.G., Ranft, U. (1989)
Pulsatilität von Hormonsystemen als physiologisches Prinzip
In: *Endokriologie* (Hesch, R.D. ed.), Urban & Schwarzenberg, München, pp. 237-251

- Bratusch-Marrain, P.R., Smith, D., DeFronzo, R.A. (1982)
The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man
J. Endocrinol. Metab., 55, 123-129
- Breier, B.H., Gluckman, P.D. (1991)
The regulation of postnatal growth: nutritional influences on endocrine pathways and function of the somatotrophic axis
Livestock Prod. Sci., 27, 77-94
- Breier, B.H., Gluckman, P.D. Bass, J.J. (1988)
Influence of nutritional status and oestradiol-17 β on plasma growth hormone, insulin-like growth factors-I and II and the response to exogenous growth hormone in young steers
J. Endocrinol., 118, 243-250
- Breier, B.H., Gluckman, P.D., Blair, H.T., McCutcheon, S.N. (1989)
Somatotrophic receptors in hepatic tissue of the developing male pig
J. Endocrinol. 123, 25-31
- Brenner, K.V., Novakovski, J., Bechtel, P.J., Easter, R.A. (1989)
Metabolic and endocrine challenge of somatotropin treated pigs
In: *Biotechnology and growth regulation* (Heap, R.B., Prosser, C.G., Lamming, G.E., eds.)
Butterworth, London, Boston, pp. 227
- Brown, W.B., Forbes, J.M., Goodall, E.D., Kay, R.N., Simpson, A.M. (1979)
Effects of the photoperiod on food intake, sexual condition and hormone concentrations in stags and rams.
J. Physiol., 309, 58P
- Bryan, K.A., Hammond, J.M., Canning, S. (1989)
Reproductive and growth response of gilts to exogenous porcine pituitary growth hormone
J. Anim. Sci., 67, 196-205
- Bucher, O., Wartenberg, H. (1989)
Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen, Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Toronto
- Buttery, P.J., Vernon, B.G. (1980)
Aspects of protein metabolism and its control
Livestock Prod. Sci. 7, 111-120
- Carlson, H.E., Miglietta, J.T., Roginsky, M.S., Stegink, L.D. (1989)
Stimulation of pituitary hormone secretion by neurotransmitter amino acids in humans
Metabolism, 38, 1179-1182

- Centrella, M., Casighino, S., McCarthy, T.L. (1994)
Differetial actions of prostaglandins in separate cell populations from fetal bone
Endocrinology, 135, 1611-1620
- Charrier, J., Martal, J. (1988)
Growth hormones. 1. Polymorphism
Reprod. Nutr. Develop. 28, 857-887
- Chaundhary, Z.I., Price, M.A. (1987)
Efects of castration and exogenous estradiol or testosterone on limb bone growth and some performance traits in young male pigs
Can. J. Anim. Sci., 67, 681-688
- Chilliard, Y. (1989)
Long term effects of recombinant bovine somatotropin (rBST)
In: Use of somatotropin in livestock production (Sejrsen, K., Vestergaard, M., Neimann-Sorensen, A. eds.), Elsevier Appl. Sci. London, New York, pp 61-87
- Claus, R. (1978)
Der Geschlechtsgeruch des Ebers aus der Sicht des Tierarztes, des Verbrauchers und der Tierproduktion.
Wien. Tierärztl. Mschr. 65, 381-388
- Claus, R. (1979)
Pheromone bei Säugetieren unter besonderer Berücksichtigung des Ebergeruchsstoffs und seiner Beziehung zu anderen Hodensteroiden
Beiheft z. Zeitschr. Tierphysiol. Tierernährg. Futtermitterkde, 10, Verlag Paul Parey
- Claus, R. (1995)
Vergleichende Wertung der Ergebnisse aus dem Gemeinschaftsversuch zur Ebermast Fleischwirtschaft (in press)
- Claus, R., Weiler, U. (1985)
Influence of light and photoperiodicity on pig prolificacy.
J. Reprod. Fert. Suppl. 33, 185-197
- Claus, R., Weiler, U. (1987a)
Umwelteinflüsse auf das geschlechtsspezifische Wachstumsvermögen.
Übers. Tierernährung 15 301-316
- Claus, R., Weiler, U. (1987b)
Seasonal variation of fertility in the pig and its explanation through hormonal profiles.
In: Definition of the summer infertility problem in the pig.
Seren, E., Mattioli, N. (eds.) Commission of the European Communities. Report EUR 10653 EN., 127-139

- Claus, R., Weiler, U. (1994a)
Wie funktioniert das Wachstum
SUS, Teil I: 4, 28-30; Teil II: 5, 36-39
- Claus, R., Weiler, U. (1994b)
Endocrine regulation of growth and metabolism in the pig
Livestock Prod. (invited paper), 37 (1994) 245-260
- Claus, R., Schopper, D., Wagner, H.G. (1983)
Seasonal effects on steroids in blood plasma and seminal plasma
J. Steroid Biochem., 19, 725-729
- Claus, R., Weiler, U., Wagner, H.-G. (1984a)
The influence of age and of season and light on boar reproductive functions.
In: "The male in farm animal reproduction". M. Courot (ed). Martinus Nijhoff Publisher, Boston, Dordrecht, Lancaster, 161-183
- Claus, R., Schelkle, G., Weiler, U. (1984b)
Erste Versuche zur Verbesserung der Fruchtbarkeitslage von Sauen im Sommer durch ein Lichtprogramm.
Zuchthygiene 19 (2), 49-56
- Claus, R., Schopper, D., Wagner, H.-G., Weiler, U. (1985a)
Photoperiodic influences on reproduction of domestic boars.
I. Light influences on testicular steroids in peripheral blood plasma and seminal plasma.
Zbl. Vet. Med. (A) 32, 86-98
- Claus, R., Schopper, D., Wagner, H.-G., Weiler, U. (1985b)
Photoperiodic influences on reproduction of domestic boars.
II. Light influences on semen characteristics and libido.
Zbl. Vet. Med. (A) 32, 99-109
- Claus, R., Weiler, U., Hahn, R. (1985c)
Photoperiod and fertility in the pig.
In: "Endocrine causes of seasonal and lactational anestrus in farm animals".
Martinus Nijhoff Publishers, Dordrecht, Boston, Lancaster, 119-131
- Claus, R., Hoang-Vu, C., Schopper, D., Weiler, U. (1987)
Seasonal variation of ovarian function in unmated sows revealed by measurement of progesterone and 17 β -estradiol in bloodplasma.
Zbl. Vet. Med. (A) 34, 344-352

- Claus, R., Bingel, A., Hofäcker, S., Weiler, U. (1990)
Twenty-four hour profiles of growth hormone (GH) concentrations in mature female and entire male domestic pigs in comparison to mature wild boars (*sus scrofa L.*).
Livestock Prod. Sci. 25, 247-255
- Claus, R., Weiler, U., Hofäcker, S., Herzog, A., Meng, H. (1992)
Cycle dependent changes of Growth hormone (GH), insulin-like growth factor I (IGF-I) and insulin in bloodplasma of sows and their relation to progesterone and oestradiol.
Growth Regulation 2, 115-121
- Claus, R., Weiler, U., Herzog, A. (1994)
Physiological aspects of androstenedione and skatole formation in the boar -a review with experimental data
Meat Science, 38, 289-305
- Clemmons, D.R., Underwood, L.E. (1992)
Role of insulin-like growth factors and GH in reversing catabolic states
Horm. Res., 38 (Suppl. 2), 37-40
- Clemmons, D.R., Underwood, L.E., Ridgway, E.C., Kliman, B.; Kjellberg, R.N., Van Wyk, J.J. (1980)
Estradiol treatment of acromegaly. Reduction of immunoreactive somatomedin-C and improvement in metabolic status
Am. J. Med., 69, 571-575
- Czaja, J.A. (1985)
Ovarian influence on primate food intake: assessment of progesterone actions
Physiol. Behav., 21, 923-928
- Dauncy, M.J., Shakespear, R.A., Rudd, B.T., Ingram, D.L. (1990)
Variations in Somatomedin-C/Insulin-like growth factor-I associated with environmental temperature and nutrition
Horm. meta. Res., 22, 261-264
- Davenport, M.L., Clemmons, D.R., Miles, M.V., Camcho-Hubner, C., D'Ercole, A.J., Underwood, L.E. (1990)
Regulation of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding proteins during rat pregnancy
Endocrinology, 127, 1278-1286
- Davis, S.L., Graf, M., Morrison, C.A., Hall, T.R., Swift, P.J. (1992)
Identification and partial purification of serum growth hormone binding protein in domestic animal species
J. Anim. Sci., 70, 773-780

- Davis, S.L., Ohlson, D.L., Klindt, J., Anfinson, M.S. (1977)
Episodic growth hormone secretory pattern in sheep: relationship to gonadal hormones
Am. J. Physiol., 233, E519-E523
- Dawson-Hughes, B., Stern, D., Goldman, J., Reichlin, S. (1986)
Regulation of growth hormone and somatomedin-C secretion in postmenopausal women: effect of physiological estrogen replacement
J. Clin. Endocrinol. Metab., 63, 424-432
- Dayton, W.R., Hathaway, M.R. (1989)
Autocrine, paracrine and endocrine regulation of myogenesis
In: *Animal growth regulation* (Campion, D.R., Hausman, G.J., Martin, R.J. eds), Plenum Press, New York, London, pp. 69-90
- de Gennaro Colonna, V., Cella, S.G., Locatelli, V., Loche, S., Ghigo, E., Cocchi, D., Müller, E.E. (1989)
Neuroendocrine control of growth hormone secretion
Acta Paediatr. Scand., (Suppl.), 349, 87-92
- Demeyer, D., Verbeke, R., van de Voorde, G., Fabry, J., Deroover, E., Dalrymple, R.H. (1989)
Effect of recombinant porcine somatotropin on carcass and meat quality of Belgian and Dutch pigs
In: *Biotechnology for control of growth and product quality in swine: Implications and acceptability* (van der Wal, P., Nieuwhof, G.J., Politiek, R.D. eds.), Pudoc Wageningen, pp.191-199
- DeMeyts, P., Wallach, B., Christofferson, C.T., Urso, B., Gronskov, K., Latus, L.J., Yajushiji, F., Ilondo, M.M., Shymoko, R.M. (1994)
The insulin like growth factor-I receptor
Horm. Res., 42, 152-169
- Denis, I., Zerath, E., Pointillart, A. (1994)
Effects of exogenous growth hormone on bone mineralization and remodeling and on plasma calcitriol in intact pigs
Bone, 15, 419-424
- Douglas, R.G., Gluckman, P.D., Ball, K., Breier, B.H., Shaw, J.H.F. (1991)
The effect of infusion of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II and insulin on glucose and protein metabolism in fasted lambs
J. Clin. Invest., 88, 614-622
- Dubreuil, P.G., Pelletier, D., Petitclerc, D., Lapierre, H., Couture, Y., Brazeau, P., Gauderau, P., Morisset, J. (1987)
Influence of age and sex on basal secretion of growth hormone (GH) and on GH-induced release by porcine GH-releasing factor pGRF (1-29NH₂) in growing pigs
Domestic Anim. Endocr., 4, 299-307

- Dubreuil, P.G., Pelletier, D., Petitclerc, D., Lapierre, H., Gauderu, P., Brazeau, P. (1989)
Effects of active immunization against somatostatin on serum growth hormone concentrations in growing pigs: Influence of fasting and repetitive somatocrinin injections
Endocrinology, 125, 1378-1384
- Eggum, B.O. (1989)
Biochemical and methodological principles
In: Protein metabolism in farm animals, (Bock, H.D., Eggum, B.O., Low, A.G., Zerbrowska, T., eds.), Oxford Sci. Publ., DLB, Berlin, 1-52
- Elahi, D., McAloon-Dyke, M., Fukagawa, N.K., Sclater, A.L., Wong, G.A., Shannon, R.P., Minaker, K.L., Miles, J.M., Rubenstein, A.H., Vanderpol, C.J., Guler, H.P., Good, W.R., Seaman, J.J., Wolfe, R.R. (1993)
Effects of recombinant human IGF-I on glucose and leucine kinetics in men
Am. J. Physiol., 265, (Endocrinol. Metab. 28), E831-E838
- Enright, W.J. (1989)
Effects of administration of somatotropin on growth, feed efficiency and carcass composition of ruminants: a review
In: Use of somatotropin in livestock production (Sejrsen, K., Vestergaard, M., Neimann-Sorensen, A. eds.), Elsevier Appl. Sci.. London, New York, pp 132-156
- Essén-Gustavsson, B., Lindholm, A. (1984)
Fiber types and metabolic characteristics in muscles of wild boars, normal and halothane sensitive Swedish landrace pigs
Comp. Biochem. Physiol., 78, 67-71
- Essig, B. (1995)
Endokrine Einflüsse auf die Osteocalcinkonzentrationen beim Schwein
Diss. med. vet. (in Vorbereitung)
- Etherton, T.D. (1989)
Mechanisms by which porcine growth hormone (pGH) and insulin-like growth factors (IGFs) regulate pig growth performance: approaches from pGH and IGF receptors to the whole animal
In: Biotechnology for control of growth and product quality in swine: Implications and acceptability (van der Wal, P., Nieuwhof, G.J., Politiek, R.D. eds.), Pudoc Wageningen, pp.111-125
- Etherton, T.D., Kensinger, R.S. (1984)
Endocrine regulation of fetal and postnatal meat animal growth
J. Anim. Sci., 59, 511-528
- Etherton, T.D., Louveau, I. (1992)
Manipulation of adiposity by somatotropin and β -adrenergic agonists: a comparison of their mechanism of action
Proc. Nutr. Soc., 51, 419-431

- Evans, H.M., Long, J.A. (1921)
 The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth, maturity, and oestrous cycles of the rat
 Anat. Rec., 21, 62
- Evers, B. (1989)
 Hormonal effects on protein turnover
 In: Protein metabolism in farm animals, (Bock, H.D., Eggum, B.O., Low, A.G., Zerbrowska, T., eds.), Oxford Sci. Publ., DLB, Berlin, 367-404
- Evock, C.M., Etherton, Chung, C.S., Ivy, R.E. (1988)
 Pituitary porcine growth hormone and a recombinant pGH analogue stimulate pig growth performance in a similar manner
 J. Anim. Sci., 66, 1928-1941
- Faria, A.C.S., Waranch-Bekenstein, L., Booth, R.A., Vaccro, V.A. Asplin, C.M., Veldhuis, J.D., Thorner, M.O., Evans, W.S. (1992)
 Pulsatile growth hormone release in normal women during the menstrual cycle
 Clin. Endocrinol., 36, 591-596
- Farnworth, E.R., Kramer, J.K.G. (1987)
 Fat metabolism in growing swine: a review
 Can. J. Anim. Sci., 67,301-318
- Feddern, E. (1994)
 Verlauf der postmortalen Glycogenolyse und Muskelstrukturmerkmale bei Hampshire-Reinzuchtieren und verschiedenen Kreuzungskombinationen
 Diss. s.c. agr, Schriftenreihe des Instituts für Tierzucht und Tierhaltung der Christians-Albrecht Universität, Kiel
- Fine, R.N. (1993)
 Corticosteroids and growth
 Kidney Internat. 44, Suppl.43, S59-S61
- Finkelstein, J.S., Klibanski, A. (1990)
 Effects of androgens on bone metabolism
 In: Testosterone, action, deficiency, substitution (Nieschlag, E., Behre, H.M., eds.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, pp. 204-218
- Fischer, U. (1994)
 Pankreas
 In: Veterinärmedizinische Endokrinologie. (Döcke, F. ed.), G. Fischer Verlag Stuttgart; pp. 609-652

- Fitts, R.H., Nagele, F.J., Cassens, R.G. (1973)
 Characteristics of skeletal muscle fibre types in the miniature pig and the effect of training
Can. J. Physiol. Pharmacol. 51, 825-831
- Florini, J.R. (1985)
 Hormonal control of muscle cell growth
J. Anim. Sci. 61, 21-38
- Ford, J.J., Klindt, J (1989)
 Sexual differentiation ad the growth process
 In: *Animal growth regulation* (Campion, D.R., Hausman, G.J., Martin, R.J. eds), Plenum Press,
 New York, London, pp. 317-336
- Fortune, C.L., Farrugia, W., Tresham, J., Scoggins, B.A., Wark, J.D. (1989)
 Hormonal regulation of osteocalcin plasma production and clearance in sheep
Endocrinology, 124, 2785-2790
- Foster, D.L., Ebling, F.J.P., Micka, A.F., Vannerson, L.A., Bucholtz, D.C., Wood, R.I., Suttie, J.M.,
 Fenner, D.E. (1989)
 Metabolic intefaces between growth and reproduction
 I. Nutritional modulation of gonadotropin, prolactin, and growth hormone secretion in the growth
 limited female lamb
Endocrinology, 125, 342-350
- Fowler, V.R., Kanis, E. (1989)
 Use of recombinant porcine somatotropin (rPST) in Europe, Research experience and perspectives
 In: *Biotechnology for control of growth and product quality in swine: Implications and acceptability*
 (van der Wal, P., Nieuwhof, G.J., Politiek, R.D. eds.), Pudoc Wageningen, pp.65-72
- Francis, G.L., Owen, P.C., McNeil, K.A., Wallace, J.C., Ballard, F.J. (1989)
 Purification, amino acid sequenzes and assay cross-reactivities of porcine insulin-like growth factor
 I and II
J. Endocrinol. 127, 681-687
- Friedenstein; A.J., Chailakhyan, R.K., Gerasimov, U.V. (1987)
 Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers
Cell Tissue Kinetics, 20, 263-272
- Froesch, E.R., Burgi, H., Ramseier, E.B., Bally, P., Labhard, A. (1963)
 Antibody-suppressible and nonsuppressible insulin-like activities in human serum and their
 physiological significance
J. Clin. Invest., 42, 1816-182

- Frohmann, L.A., Jansson, J.O. (1986)
Growth-hormone releasing hormone
Endocr. Rev. 7, 223-234
- Fung, K.F., Qi, S.Z. (1989)
Prospects for using porcine somatotropin in chinese pigs
In: Biotechnology for control of growth and product quality in swine: Implications and acceptability
(van der Wal, P., Nieuwhof, G.J., Politiek, R.D. eds.), Pudoc Wageningen, pp. 73-75
- Gädeken, D. Böhme, H., Oslage, H. (1983)
Protein and energy metabolism in growing pigs as influenced by compensatory growth
Arch.Tierern., 33, 125-140
- Garvey, W.T., Hueckstaedt, T.P., Monzon, R., Marshall, S. (1989)
Dexamethason regulates the glucose transport system in primary cultured adipocytes: Different mechanisms of insulin resistance after acute and chronic exposure
Endocrinol., 124, 2063-2073
- Geloën, A., Collet, A.J., Guay, G., Bukowiecki, L.J. (1989)
Insulin stimulates in vivo cell proliferation in white adipose tissue
Am. J. Physiol., 256, C190-C196
- Genazzani, A.R., Lemarchand-Beraud, T.H., Aubert, M.L., Felber, J.P. (1975)
Pattern of plasma ACTH, hGH, and cortisol during menstrual cycle
J. Clin. Endocrinol. Metab., 41, 431-437
- Giddings, C.J., Gonyea, W.J. (1992)
Morphological observations supporting muscle fibre hyperplasia following weight lifting exercise in cats
Anat. Rec. 233, 178-195
- Giudice, L.C., Farrell, E.M., Pham, H., Lamson, G., Rosenfeld, R.G. (1990)
Insulin-like growth factor binding proteins in maternal serum throughout gestation and in puerperium: Effects of a pregnancy associated serum protease activity. J. Clin. Endocrinol. Metab. 71, 806-816
- Gluckman, P.D., Breier, B. (1989)
The regulation of the growth hormone receptor
In: Biotechnology and growth regulation (Heap, R.B., Prosser, C.G., Lamming, G.E., eds.)
Butterworth, London, Boston, pp. 27-33
- Goldfine, I.D. (1987)
The insulin receptor: Molecular biology and transmembrane signaling
Endocrine Reviews, 8, 235-255

- Goll, D.E., Kleese, W.C., Szpacenko, A. (1989)
Skeletal muscle proteases and protein turnover
In: Animal growth regulation (Campion, D.R., Hausman, G.J., Martin, R.J. eds), Plenum Press,
New York, London, pp. 141-182
- Gong, E.J., Garrei, D., Calloway, D.H., (1989)
Menstrual cycle and voluntary food intake
Am. J. Clin. Nutr., 49, 252-258
- Grant, A.L., Helferich, W.G., Kramer, S.A., Merkel, R.A., Bergen, W.G. (1991)
Administration of growth hormone to pigs alters the relative amount of insulin-like growth factor-I
mRNA in liver and skeletal muscle
J. Endocrinol. 130, 331-338
- Green, H., Morikawa, M., Nixon, T. (1985)
A dual effector theory of growth hormone action
Differentiation, 29, 195-198
- Guler, H.P., Zapf, J., Binz, K., Froesch, E.R. (1989)
Growth promotion using recombinant insulin-like growth factor
In: Biotechnology and growth regulation (Heap, R.B., Prosser, C.G., Lamming, G.E., eds.)
Butterworth, London, Boston, pp. 119-127
- Gumbiner, B., Polonsky, K.S., Beltz, W.F., Wallace, P., Brechtel, G., Fink, R.I (1989)
Effects of aging on insulin secretion
Diabetes, 38, 1549-1556
- Gundberg, C.M., Hauschka, P.V., Lian, J.B., Gallop, P.M. (1984)
Osteocalcin: Isolation, characterization and detection
Methods in Enzymol. 517-544
- Hamm, R. (1991)
Lactatdehydrogenase und ihre Bedeutung in der Fleischforschung
3. Abhängigkeit der LDH von Muskelfasertyp und Muskelentwicklung; Einfluß tierspezifischer
Faktoren; Bedeutung von Muskelaktivität und Innervierung
Fleischforschung, 71, 102-106
- Hammond, J. (1932)
Pigs for pork and pigs for bacon
J. Royal Agric. Soc. England, 93, 131-145.
- Handel, S.E., Stickland, N.C. (1986)
Giant muscle fibres in skeletal muscle of normal pigs
J. Comp. Path., 96, 447-457

- Hauschka, P.V., Lian, J.B., Cole, D.E.C., Gundberg, C.M. (1989)
Osteocalcin and matrix Gla Protein: Vitamin K-dependent proteins in bone
Physiological Reviews, 69, 990-1047
- Hausman, G.J., Hausman, D.B. (1993)
Endocrine regulation of porcine adipose tissue development: Cellular and metabolic aspects
In: *Growth of the pig* (Hollis, G.R., ed.), CAB International, Wallingford, pp. 49-73
- Hausman, G.J., Jewell, D.E., Hentges, E.J. (1989)
Endocrine regulation of adipogenesis
In: *Animal growth regulation* (Campion, D.R., Hausman, G.J., Martin, R.J. eds), Plenum Press, New York, London, pp. 49-68
- Hayden, J.M., Marten, N.W., Burke, E.J., Straus, D.S. (1994)
The effect of fasting on insulin-like growth factor-I nuclear transcript abundance in rat liver
Endocrinology, 134, 760-768
- Henry, Y., Seve, B., Colleaux, Y., Ganier, P., Saligaut, C., Jego, P. (1992)
Interactive effects of dietary levels of tryptophan and protein on voluntary feed intake and growth performance in pigs, in relation to plasma free amino acids and hypothalamic serotonin
J. Anim. Sci., 70, 1873-1887
- Hermanussen, M., Burmeister, J. (1989)
Untersuchungen zur Messung der kurzfristigen Periodizität des kindlichen Wachstums
Monatsschr. Kinderheilkd, 137, 403-410
- Herold, C. (1995)
Endokrine Einflüsse auf Skelettanomalien beim Schwein
Diss. med. vet. (in Vorbereitung)
- Herzog, A. (1995)
Endokrine und nutritive Einflüsse auf die Skatolbildung beim Schwein
Diss. sc. agr., Universität Hohenheim
- Hill, P.A., Reynolds, J.J., Meikle, M.C. (1995)
Osteoblasts mediate insulin like growth factor-I and II stimulation of osteoclast formation and function
Endocrinology, 136, 124-131
- Hinrichsen, J.K. (1958)
Untersuchungen über Nachkommensprüfungen auf Mast- und Schlachtleistung beim Schwein
Habilitationsschrift, Justus-Liebig-Universität Gießen

- Ho, K.Y., Evans, W.S., Blizzard, R.M., Veldhuis, J.D., Merriam, G.R., Samojlik, E., Furlanetto, R., Rogol, A.D., Kaiser, D.L., Thorner, M.O. (1987)
Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of the endogenous estradiol concentrations
J. Clin. Endocrinol. Metab., 64, 51-58
- Hochberg, Z., Maor, G., Lewinson, D., Silbermann, M. (1989)
The direct effects of growth hormone on chondrogenesis and osteogenesis
In: *Biotechnology and growth regulation* (Heap, R.B., Prosser, C.G., Lamming, G.E., eds.)
Butterworth, London, Boston, pp.123-128
- Hofäcker, S. (1992)
Einflüsse der Photoperiode auf die Verlaufskurven von Gonadenhormonen, Wachstumshormon und Somatomedin C beim Wildschwein
Diss. sc. agr., Universität Hohenheim
- Holloway, L., Butterfield, G., Hintz, R.L., Gesundheit, N., Marcus, R. (1994)
Effects of recombinant human growth hormone on metabolic indices, body composition, and bone turnover in healthy elderly women
J. Clin. Endocrinol. Metab., 79, 470-479
- Holly, J.M.P., Wass, J.A.H. (1989)
Review: Insulin-like growth factors; autocrine paracrine or endocrine? New perspectives of the somatomedin hypothesis in the light of recent developments
J. Endocrinol. 122, 611-618
- Honegger, A., Humbel, R.E. (1986)
Insulin-like growth factor 1 and 2 in fetal and adult bovine serum. Purification, primary structure and immunologic cross reactivities
J. Biol. Chem. 261, 569-575
- Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S., Spiegelman, B.M. (1993)
Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance
Science, 259, 87-91
- Huan Yan, M.D., Schalch, D.S., Ney, D.M., (1990)
Anabolic effect of insulin-like growth factor I in caloric restricted and ad libitum fed rats
Nutrition Research, 10, 1151-1160
- Huxley, J.S. (1932)
Problems of relative growth
Methuen and Co. Ltd., London

- Huxley, J.S., Needham, J., Lerner, I.M. (1941)
Terminology of relative growth-rates
Nature, 148, 225.
- Illig, R., Prader, A. (1970)
Effect of testosterone on growth hormone secretion in patients with anorchis and delayed puberty
J. Clin. Endocrinol. Metab. 30, 615-618
- Irving, T.C., Swatland, H.J., Millman, B.M. (1988)
X-ray diffraction measurements of myofilament lattice spacing and optical measurements of reflectance and sarcomere length in commercial pork loins
J. Anim. Sci., 67, 152-156
- Isgaard, J., Möller, C., Isaksson, O.G.P., Nilsson, A., Mathews, L.S., Norstedt, G. (1988)
Regulation of IGF-I mRNA in rat growth plate by growth hormone
Endocrinology, 122, 1515-1520
- Isgaard, J., Nilsson, A., Vikman, K., Isaksson, O.G.P. (1989)
Growth hormone regulates the level of insulin-like growth factor I mRNA in rat skeletal muscle
J. Endocrinol. 120, 107-112
- Janning, T. (1993)
Corticosteroide als katabole Stoffwechselformone: Methodische Entwicklungen und Messungen beim Schwein
Diplomarbeit FG Tierhaltung und Leistungsphysiologie, Universität Hohenheim
- Jansson, J.O., Eden, S., Isaksson, O.G.P. (1985)
Sexual dimorphism in the control of growth hormone secretion
Endocrine Rev., 6, 128-150
- Joffe, P., Heaf, J., Hyldstrup, L. (1994)
Osteocalcin; A non-invasive index of metabolic bone disease in patients treated by CAPD
Kidney Internat., 46, 838-846
- Joost, H.G., Wandel, S., Schürmann, A. (1994)
Structure function relationship of glucose transporters catalyzing facilitated diffusion
Exp. Clin. Endocrinol., 102, 434-438
- Karg, H. (1994)
Hormonale Regulation des Wachstums
In: Veterinärmedizinische Endokrinologie. (Döcke, F. ed.), G. Fischer Verlag Stuttgart; pp. 176-203

- Kelly, P.A., Goujon, L., Sotiropoulos, A., Dinerstein, H., Esposito, N., Edery, M., Finiddori, J., Postel-Vinay, M.C. (1994)
The GH receptor and signal transduction
Horm. Res. 42, 133-139
- Kiess, W., Kessler, U., Schmitt, S., Funk, B. (1993)
Growth hormone and insulin-like growth factor I: Basic aspects
In: Growth hormone and insulin-like growth factor I in human and experimental diabetes (Flyvbjerg, A., Orskov, H., Alberti, G., eds.), John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, pp.1-21
- Kirchgessner, M. (1982)
Tierernährung
DLG-Verlag, Frankfurt
- Kirkwood, R.N., Thacker, P.A., Goonerante, A.D., Guedo, B.L., Laarveld, B. (1988)
The influence of exogenous growth hormone on ovulation rate in gilts
Can. J. Anim. Sci., 68, 1097-1103
- Klindt, J. (1986)
Porcine growth hormone and prolactin secretion: the first month of postnatal life
Growth, 50, 516-525
- Klindt, J., Stone, R.T. (1984)
Porcine growth hormone and prolactin: concentrations in the fetus and secretory patterns in the growing pig
Growth, 48, 1-15
- Knepper, K. (1992)
Einfluß der Energie-, Protein- und Tryptophanversorgung auf wachstumsrelevante Hormone beim Schwein
Diplomarbeit FG Tierhaltung und Leistungsphysiologie, Universität Hohenheim
- Knudson, B.K., Hogberg, M.G., Merkel, R.A., Allen, R.E., Magee, W.T. (1985)
Developmental comparisons of boars and barrows: Growth rate, carcass and muscle characteristics
J. Anim. Sci., 61, 789-796
- Köck, G. (1992)
Einflüsse der Gonadensteroid- und GH-RH auf die Freisetzung von Wachstumshormon beim Schwein
Diplomarbeit FG Tierhaltung und Leistungsphysiologie, Universität Hohenheim

- Krätzl, W.D. (1992)
 Sekretionsanalytische Untersuchungen zu Wachstumshormon (GH) und Insulinähnlichem Wachstumsfaktor - I bei wachsenden und laktierenden Schweinen mit der Berücksichtigung eines GH-Releasing Analogs
 Diss. med. vet., Ludwigs-Maximilians-Universität München
- Krawielitzki, K. (1980)
 Studies on growing pigs
 In: Role and extent of the amino acid pool in pigs and poultry during growth (Bock, H.D., ed.), Akademie der Landwirtschaftswissenschaft der DDR, Berlin, pp.38-48
- Kuhara, T., Ikeda, S., Ohneda, A., Sasaki, Y. (1991)
 Effects of intravenous infusion of 17 amino acids on the secretion of GH, glucagon, and insulin in sheep.
 Am. J. Physiol., 260, E21-E26
- Lais, S. (1993)
 Einfluß der Energieversorgung auf stoffwechselrelevante Hormone bei Wildschweinen, Meishan- und Large White-Ebern
 Diplomarbeit FG Tierhaltung und Leistungsphysiologie, Universität Hohenheim
- Landeskuratorium der Erzeugerringe für tierische Veredelung in Bayern (1989)
 Ergebnisse und Auswertungen der Fleischleistungsprüfung in Bayern,
 Lingenhöhl GmbH, München
- Leaman, D.W., Simmen, F.A., Ramsay, T.G., White, E.M. (1990)
 Insulin-like growth factor-I and II messenger RNA expression in muscle, heart, and liver of streptozotocin-diabetic swine
 Endocrinology, 126, 2850-2857
- Lee, C.Y., Chung, C.S., Simmen, F.A. (1993)
 Ontogeny of the porcine insulin-like growth factor system
 Mol. Cell. Endocrinol., 93, 71-80
- Lee, D.C., Han, V.K. (1990)
 Expression of growth factors in development
 In: Peptide growth factors and their receptors II (Sporn, M.B., Roberts, A.B. eds.), Springer Verlag Heidelberg, pp. 611-654
- Lee, P.D.K., Conover, C.A., Powell, D.R. (1993)
 Regulation and function of Insulin-like growth factor -binding-protein-1
 P.S.E.B.M., 204, 4-29

- Legault, C. (1985)
Selection of breeds, strains and individual pigs for prolificacy
J. Reprod. Fert., Suppl. 33, 151-166
- Leung, D.W., Spencer, S.A., Cachianes, G., Hammonds, R.G., Collins, C., Henzel, W.J., Barnard, R.,
Waters, M.J., Wood, W.I. (1987)
Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression
Nature, 330, 537-543
- Li, C.H., Dixon, J.S. (1971)
Human pituitary growth hormone
Arch. Biochem., 146, 233
- Li, C.H., Evans, C.H. (1944)
The isolation of pituitary growth hormone
Science, 99, 183-184
- Link, K., Blizzard, R.M., Evans, W.S., Kaiser, D.L., Parker, M.W., Rogol, A.D. (1986)
The effect of pulsatile release and the twenty-four hour mean concentration of growth hormone in
peripubertal man
J. Clin. Endocrinol. Metab., 62, 159-164
- Liu, C.Y., Mills, S.E. (1990)
Decreased insulin binding to porcine adipocytes in vitro by beta-adrenergic agonists
J. Anim. Sci., 68, 1603-1608
- Lobie, P.E., Mertani, H., Morel, G., Morales-Bustos, O., Norstedt, G., Waters, M.J. (1994)
Receptor-mediated nuclear translocation of growth hormone
J. Biochem. Chem., 269, 21330-21339
- Lobley, G.E. (1993)
Species comparisons of tissue protein metabolism: Effects of age and hormonal action
J. Nutr. 123, 337-343
- Loudon, A.S.I., Milne, J.A., Curlewis, J.D., McNeilly A. S. (1989)
A comparison of the seasonal hormone changes and patterns of growth, voluntary food intake and
reproduction in juvenile and adult red deer (*Cervus elaphus*) and Père David's deer (*Elaphurus
dauricus*) hinds.
J. Endocrinol., 122: 733-745
- Louveau, I., Bonneau, M., Salter, D.N. (1991)
Age-related changes in plasma porcine growth hormone (GH) profiles and insulin-like growth
factor-I (IGF-I) concentrations in Large White and Meishan pigs
Reprod. Nutr. Dev., 311, 205-216

- Lovejoy, J., DiGirolamo, M. (1992)
Habitual dietary intake and insulin sensitivity in lean and obese adults
Am. J. Clin. Nutr., 55, 1174-1179
- Loveridge, N., Thomson, B.M., Farquharson, C. (1992)
Bone growth and turnover
In: *Bone biology and skeletal disorders in poultry*, (Whitehead, C.C. ed.), Carfax Publ. Comp., pp. 3-17
- Lystras, A., Bock, M.E., Dodd, J.G., Cattini, P.A. (1994)
Detection of placental growth hormone variant and chorionic somatomammotropin ribonucleic acid expression in human trophoblastic neoplasms by reverse transcriptase-polymerase chain reaction
Endocrinology, 134, 2461-2467
- MacDonald, M.L., Swick, R.W. (1981)
The effect of protein depletion and repletion in muscle protein turnover in the chick
Biochem. J. 194, 811-819
- Maharajan, P., Maharajan, V., (1993)
Growth hormone signal transduction
Experientia, 49, 980-987
- Mainoya, J.R. (1975)
Effects of bovine growth hormone, human placental lactogen and ovine prolactin on intestinal fluid and ion transport in the rat
Endocrinology, 96, 1165-1170
- Maor, G., Hochberg, Z., von der Mark, K., Heinegard, D., Silbermann, M. (1989)
Human growth hormone enhances chondrogenesis and osteogenesis in a tissue culture system of chondroprogenitor cells
Endocrinol. 125, 1239-1245
- Martinez, A.J., Pascual, M., Larralde, J. (1994)
Acute effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) on bone protein synthesis rate
Biochimica et Biophysica Acta 119, 101-103
- Martini, M.C., Lampe, J.W., Slavin, J.L., Murzer, M.S., (1994)
Effect of the menstrual cycle on energy and nutrient intake
Am. J. Clin. Nutr., 60, 895-899
- Mauget, R., Aumaitre, A., Peignier, Y. (1988)
Caractérisation de l'état trophique du sanglier, en milieu forestier, à partir du gras mésentérique et des paramètres sanguins.
Reprod. Nutr. Dévelop., 28, 969-978

- Mayer, M., Rosen, F. (1975)
Interaction of anabolic steroids with the glucocorticoid receptor sites in rat muscle cytosol
Am. J. Physiol., 229, 1381-1386
- Mendelson, L.G. (1988)
Growth hormone receptors
Life Sciences, 43, 1-5
- Mendes, A.M., Madon, R.J., Flint, D.J. (1985)
Effects of cortisol and progesterone on insulin binding and lipogenesis in adipocytes from normal and diabetic rats
J. Endocrinol., 106, 225-231
- Meng, H. (1990)
Zykluseinflüsse auf die Konzentrationen von Wachstumshormon (GH) im Blutplasma von Sauen
Diplomarbeit FG Tierhaltung und Leistungsphysiologie, Universität Hohenheim
- Metzger, D.L., Kerrigan, J.R. (1993)
Androgen receptor blockade with flutamide enhances growth hormone secretion in late pubertal males: Evidence of independent actions of estrogen and androgen
J. Clin. Endocrinol. Metab., 76, 1147-1152
- Meyer, H.H.D., Rapp, M. (1985)
Estrogen receptor in bovine skeletal muscle
J. Anim. Sci., 60, 294-300
- Mezger, A. (1990)
Saisonale Futteraufnahme beim Wildschwein
Diplomarbeit FG Tierhaltung und Leistungsphysiologie, Universität Hohenheim
- Mezger, K. (1994)
Einfluß von Lichtprogramm und Eberpräsenz auf den Pubertätsverlauf von Jungsauen
Diss. sc. agr., Universität Hohenheim
- Michel, G. (1983)
Kompendium der Embryologie der Haustiere
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
- Millard, W.J. (1989)
Central regulation of growth hormone secretion
In: Animal growth regulation (Campion, D.R., Hausman, G.J., Martin, R.J. eds), Plenum Press, New York, London, pp. 237-251

- Millward, D.J., Nnanyelugo, D.O., Garlick, P.J. (1974)
The effect of refeeding on muscle protein metabolism of protein depleted rats
Proc. Nutr. Soc., 33, 115A
- Milne, J.A., McRae, J.C., Spence, A. M., Wilson, S. (1978)
A comparison of the voluntary intake and digestion of a range of forages at different times of the year by the sheep and the red deer (*Cervus elaphus*)
Brit. J. Nutr., 40 347-357
- Mitchell, B., McCowan, D., Nicholson, I.A. (1976)
Annual cycles of body weight and condition in Scottish Red Dee (*Cervus elaphus*).
J. Zool. Lond., 180, 107-127
- Moehn, S. (1994)
Wirkung des Tryptophans auf Wachstum, Stoffansatz und Plasmakonzentration von Hormonen beim Schwein
Diss. sc. agr., Universität Hohenheim
- Möhn, S., Susenbeth, A., Weiler, U., Claus, R. (1994)
Beziehung zwischen Fütterungsregime, Leistung und Plasmakonzentrationen von Hormonen bei wachsenden Schweinen
Proc. Soc. Nutr. Physiol., 2, 90
- Montgomery, G.W., Flux, D.S., Greenway, R.M. (1980)
Tryptophan deficiency in pigs: changes in food intake and plasma levels of glucose, amino acids, insulin and growth hormone
Horm. Metab. Res., 12, 304-309
- Müller, W.A. (1995)
Entwicklungsbiologie
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena
- Mullins, T.M., Davis, S.L. (1992)
Assesment of factors regulating serum growth hormone binding protein in pigs.
J. Amin. Sci., 70, 2741-2745
- Mulvany, D.R., Merkel, R.A., Bergen, W.G. (1985)
Skeletal muscle protein turnover in young male pigs
J. Nutr., 115, 1057-1067
- Neely, E.K., Beukers, M.W., Oh, Y, Cohen, P., Rosenfeld, R.G. (1991)
Insulin-like growth factor receptors
Acta Paediatr. Scand. 372 (suppl.) 116-123

- Neely, R.D., Rooney, D.P., Bell, P.M., Sheridan, B., Atkinson, A.B., Trimble, E.R. (1992)
Influence of growth hormone on glucose-glucose-6-phosphat cycle and insulin actions in normal humans
Am. J. Physiol. 263, E980-E985
- Neupert, , Claus, R., Herbert, E., Weiler, U. (1995)
Einfluß von Geschlecht, Fütterung und Lichtprogrammen auf die Androstenon- und Skatolbildung beim Schwein
Züchtungskunde, 67, (in press)
- Nielsson, A., Lindahl, A., Eden, S., Isaksso, O.G.P. (1989)
Demonstration of growth hormone receptors in cultured rat epiphyseal chondrocytes by specific binding of growth hormone and immunohistochemistry
J. Endocrinol., 122, 69-77
- Norton, S.A., Zavy, M.T., Maxwell, C.V., Buchanan, D.S., Breazile, J.E. (1989)
Insulin, growth hormone, glucose, and fatty acids in gilts selected for rapid vs. slow growth rate
Am. J. Physiol., 257, E554-E560
- Novakovski, J., McCusker, R.H. (1993)
Physiology and principles of muscle growth
In: *Growth of the pig* (Hollis, G.R., ed.), CAB International, Wallingford, pp. 33-48.
- Oddy, V.H., Warren, H.M., Moyses, K.J., Owens, P.C. (1991)
IGF-I inhibits muscle protein breakdown in sheep
Proc. 2nd Internat. Symp. on insulin-like growth factors/somatomedins, Univ. California, San Francisco, p. 281 (abstr.)
- Ohlsson, C., Nilsson, A., Isaksson, O.G.P., Lindahl, A (1992)
Effect of growth hormone and IGF-I on DNA synthesis and matrix production in rat epiphyseal chondrocytes in monolayer culture
J. Endocrinol., 133, 291-300
- Okazaki, R., Riggs, L., Conover, C.A. (1994)
Glucocorticoid regulation of insulin-like growth factor binding protein expression in normal human osteoblast like cells.
Endocrinology, 1134, 126-132
- Oue, Y., Kanatani, H., Kiyoki, M., Eto, Y., Ogata, E., Matsumoto, T. (1994)
Effects of local injections of activin A on bone formation in newborn rats
Bone, 15, 361-366
- Owen, M. (1988)
Marrow stem cells
J. Cell Sci. Suppl. 10, 63-76

- Owens, P.C., Conlon, M.A., Campbell, R.G., Johnson, R.J., King, R. Ballard, F.J. (1991)
 Developmental changes in growth hormone, insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) and IGF-binding proteins in plasma of young growing pigs
J. Endocrinol., 128, 439-447
- Page, M.D., Dieguez, C., Scanlon, M.F. (1989)
 Neuroregulation of growth hormone secretion
 In: *Biotechnology and growth regulation* (Heap, R.B., Prosser, C.G., Lamming, G.E., eds.)
 Butterworth, London, Boston, pp. 47-55
- Palsson, H. (1955)
 Conformation and body composition
 In: *Progress in the physiology of farm animals*, (Hammond, J. ed.), Butterworths, London, 430-542
- Pash, J.M., Delany, A.M., Roberts, C.T., LeRoit, D., Canalis, E. (1995)
 Regulation of insulin like growth factor I transcription by prostaglandin E₂ in osteoblast cells
Endocrinol., 136, 33-38
- Pell, J.M., Elcock, C., Harding, R.L., Morrell, D.J., Simmonds, A.D., Wallis, M. (1990)
 Growth, body composition, hormonal and metabolic status in lambs treated long term with growth hormone
British J. Nutr., 63, 431-445
- Pfeilschifter, J., Bonewald, L., Mundy, G.R. (1990)
 Role of growth factors in cartilage and bone metabolism
 In: *Peptide growth factors and their receptors II* (Sporn, M.B., Roberts, A.B. eds.), Springer Verlag Heidelberg, pp. 371-400
- Philipson, L., Sorrentino, V. (1992)
 Growth control in animal cells
 In: *Development, the molecular genetic approach* (Russo, V.E.A., Brody, S., Cove, D., Ottolenghi, S., eds.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, pp. 537-553
- Pirkanen, A., Jääskeläinen, T., Mäenpää, P.H. (1993)
 Insulin-like growth factor modulates steroid hormone effects on osteocalcin synthesis in human MG-63 osteosarcoma cells
Eur. J. Biochem., 218, 883-891
- Plotnik, L.P., Thompson, R.G., Beitius, J., Blizzard, R.M. (1974)
 Integrated concentrations of growth hormone correlated with stage of puberty and estrogen levels in girls
J. Clin. Endocrinol. Metab., 38, 436-439

- Pointillard, A., Bonneau, M., Kann, G. (1991)
Effect of human growth hormone releasing factor on bone and mineral metabolism in growing pigs
J. Anim. Sci., 69, 1454-1460
- Ponter, A.A., Cortamira, N.O., Seve, B.M., Salter, D.N., Morgan, L.M. (1994a)
The effects of energy source and tryptophan on the rate of protein synthesis and on hormones of the entero-insular axis in the piglet
British Journal Nutr., 71, 661-674
- Ponter, A.A., Seve, B., Morgan, L.M. (1994b)
Intragastric tryptophan reduces glycemia after glucose, possibly via glucose mediated insulinotropic polypeptide, in early weaned piglets
J. Nutr., 124, 259-267
- Price, J.S., Russell; R.G.G. (1992)
Bone remodelling: regulation by systemic and local factors
In: *Bone biology and skeletal disorders in poultry*, (Whitehead, C.C. ed.), Carfax Publ. Comp. pp. 39-60
- Pursel, V.G., Rexroad, C.E., Boltz, D.J. (1989)
Gene transfer for enhanced growth of livestock
In: *Animal growth regulation* (Campion, D.R., Hausman, G.J., Martin, R.J. eds), Plenum Press, New York, London, pp. 359-375
- Rahelic, S., Puac, S. (1981)
Fibre types in longissimus dorsi from wild and highly selected pig breeds
Meat Sci., 5, 439-450
- Raisz, L.G., Fall, P.M. (1990)
Biphasic effects of prostaglandin E2 on bone formation in cultured fetal rat calvariae: Interaction with cortisol
Endocrinology, 126, 1654-1659
- Rathfelder, A. (1991)
Beziehungen zwischen Muskelmorphologie, Fleischanteil, Fleischbeschaffenheit und Stressresistenz bei verschiedenen Schweineherkünften
Diss. s.c. agr., Universität Hohenheim
- Rawlings, S.R., Mason, W.T. (1989)
Modulation of growth hormone release: from CNS to the secretory event
In: *Biotechnology and growth regulation* (Heap, R.B., Prosser, C.G., Lamming, G.E., eds.) Butterworth, London, Boston, pp. 35-45

- Rechler, M.M. (1993)
Insulin-like growth factor binding proteins
Vitamins and Hormones, 47, 1-114
- Reddy, G.P.V. (1994)
Cell cycle: regulatory events in G1/S transition of mammalian cells
J. Cell. Biochem., 54, 379-386
- Reeds, P.J. (1989)
Regulation of protein turnover
In: Animal growth regulation (Campion, D.R., Hausman, G.J., Martin, R.J. eds), Plenum Press,
New York, London, pp. 183-210
- Reeds, P.J., Burrin, D.G., Davis, T.A., Fiorotto, M.A., Mersman, M.J., Pond, W.G. (1993)
Growth regulation with particular reference to the pig
In: Growth of the pig (Hollis, G.R., ed.), CAB International, Wallingford, pp. 1-32.
- Reeds, P.J., Cadenhead, A., Fuller, M.F., Lobley, G.E., McDonald, J.D. (1980)
Protein turnover in growig pigs. The effect of age and food intake
Brit. J. Nutr., 43, 445-455
- Reeds, P.J., Hutchens, T.W. (1994)
Protein requirements: from nitrogen balance to functional impact
J. Nutr., 124, 1754S- 1764S
- Reeds, P.J., Palmer, R.M. (1986)
The role of prostaglandins in the control of muscle protein turnover
In: Control and manipulation of animal growth (Buttery, p.B., Haynes, N.B., Lindsay, D.B. eds.),
Butterworth, London pp. 162-186
- Reinauer, H., (1989)
Insulin als zentraler Stoffwechselregulator unter besonderer Berücksichtigung des Eiweißhaushaltes
Infusionstherapie, 16, 3-15
- Roche, J.F., Quirke, J.F. (1986)
The effects of steroid hormones and xenobiotics on growth of farm animals
In: Control and manipulation of animal growth (Buttery, p.B., Haynes, N.B., Lindsay, D.B. eds.),
Butterworth, London pp. 39-51
- Rosen, C.J., Donahue, L.R., Hunter, S.J. (1994)
Insulin-like growth factor and bone: the osteoporosis connection
P.S.E.B.M., 206, 83-102

- Rosenfeld, R.G. (1994)
Circulating growth hormone binding proteins
Horm. Res., 42, 129-132
- Ryg, M., Jacobson, E. (1982)
Seasonal changes in growth rate, feed intake, growth hormone, and thyroid hormones in young male reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*).
Can. J. Zool., 60, 15-23
- Sah, R.L., Chen, A.C., Grodzinsky, A.J., Tripple, S.B. (1994)
Differential effects of bFGF and IGF-I on Matrix metabolism in calf and adult bovine cartilage explants
Arch. Biochem. Biophys., 308, 137-147
- Salmon, W.D., Daughaday, W.H. (1957)
A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vivo
J. Lab. Clin. Med., 49, 825-830
- Salmon, W.D., Daughaday, W.H. (1957)
A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vivo
J. Lab. Clin. Med., 49, 825-830
- Saltiel, A.R. (1990)
Signal transduction in insulin action
J.Nutr.Biochem., 1, 180-188
- Sauerwein, H. Meyer, H.H.D. (1989)
Androgen and estrogen receptors in bovine skeletal muscle: relation to steroid induced allometric muscle growth
J. Anim. Sci., 67, 206-212
- Scanes, C.G., Lazarus, D., Bowen, S., Buonomo, F.C., Gilbreath, R.L. (1987)
Postnatal changes in circulating concentrations of growth hormone, somatomedin C and thyroid hormones in the pig
Dom. Anim. Endocrinol., 4, 253-257
- Schadereit, R., Krawielitzki, K., Herrmann, U. (1986)
Studies of ¹⁵N transamination after giving various tracer substances, 1. Examinations of the total bodies of the rats,
Arch. Anim. Nutr., 36, 783-92
- Schams, D., Kanis, E., van der Wal, P. (1989)
Potential occurrence of residues after treatment of pigs with recombinant somatotropin
In: Biotechnology for control of growth and product quality in swine: Implications and acceptability (van der Wal, P., Nieuwhof, G.J., Politiek, R.D. eds.), Pudoc Wageningen, pp. 179-182

- Schmid, C., Ruitshauser, J., Schlapfer, I., Froesch, E.R., Zapf, J. (1991)
Intact but not truncated insulin-like growth factor protein (IGFBP3) blocks IGF-I induced stimulation of osteoblasts: Control of IGF signalling to bone cells by IGFBP-3-specific proteolysis?
Biochem. Biophys. Res. Comm. 179, 579-585
- Schmidt, E. (1988)
Analyse des Wachstums und seine Beziehung zum Schlachtkörperwert beim Schwein
Diss. sc. agr., Univ. Kiel
- Schnoebelen, S. (1993)
Influence du genotyp et l'age sur les niveaux circulants d'IGF-I et d'hormones de croissance chez le porc
Diplomarbeit, Universität Rennes
- Schnorr, B. (1989)
Embryologie der Haustiere
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- Schoenle, E., Zapf, J., Humbel, R., Froesch, E.R. (1982)
Insulin-like growth factor I stimulates growth in hypophysectomized rats
Nature, 296, 252-253
- Schopper, D. (1990)
Negative Energiebilanz während der Laktation: Konsequenzen für die hormonale Regulation und Ursachen von Dysfunktionen von Reproduktionsphänomenen am Beispiel der stillen Brunst p.p.
Habilitationsschrift, Universität Hohenheim
- Schopper, D., Gaus, J., Claus, R., Bader, H. (1984)
Seasonal changes of steroid concentrations in seminal plasma of an European wild boar.
Acta Endocrinol., 107. 425-427
- Selman, P.J., Moll, J.A., Rutteman, G.R., van Garderen, E., Rijnberk, A. (1994)
Progesterin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland
Endocrinology, 134, 287-292
- Sharpe, P.M., Haynes, .B., Buttery, P.J. (1986)
Glucocorticoid status and growth
In: *Control and Manipulation of animal growth* (Buttery, p.B., Haynes, N.B., Lindsay, D.B. eds.), Butterworth, London, pp. 207-222
- Short, R.V. (1984)
Species differences in reproductive mechanisms
In: *Reproductive fitness*, (Austin, C.R., Short, R.V. eds.), Cambridge University Press, Cambridge, pp. 24-61

- Simon, O. (1989)
Metabolism of proteins and amino acids
In : Protein metabolism in farm animals, (Bock, H.D., Eggum, B.O., Low, A.G., Zerbrowska, T., eds.), Oxford Sci. Publ., DLB, Berlin, 273-366
- Skottner, A., Clark, R.G., Robinson, C.A.F., Frykland, L. (1987)
Recombinant human insulin-like-growth factor: Testing the somatomedin hypothesis in hypophysectomized rats
J. Endocrinol., 112, 123-132
- Slebodziski, A. (1994)
Schilddrüse
In: Veterinärmedizinische Endokrinologie. (Döcke, F. ed.), G. Fischer Verlag Stuttgart; pp. 228-268
- Snochowski, M., Lundström, K., Dahlberg, E., Petresson, H., Edquist, L.E. (1981)
Androgen and glucocorticoid receptors in porcine skeletal muscle
J. Anim. Sci. 53, 80-90
- Snyder, D.K., Clemmons, D.R., Underwood, L.E. (1988)
Treatment of obese, diet-restricted subjects with growth hormone for 11 weeks: Effects on anabolism, lipolysis and body composition
J. Clin. Endocrinol. Metab., 67, 54-61
- Solomon, M.B., Campbell, R.G., Steele, N.C. (1990)
Effect of sex and exogenous porcine somatotropin on longissimus muscle fiber characteristics of growing pigs
J. Anim. Sci., 68, 1176-1181
- Solomon, M.B., Campbell, R.G., Steele, N.C., Caperna, T.J. (1991)
Effects of exogenous porcine somatotropin administration between 30 and 60 kg on longissimus fiber morphology and meat tenderness of pig grown to 80 kg
J. Anim. Sci., 69, 641-645
- Spencer, E.M. (1989)
Endocrinology of bone formation
In: Animal growth regulation (Campion, D.R., Hausman, G.J., Martin, R.J. eds), Plenum Press, New York, London, pp. 21-47
- Stancel, G.M., Baker, V.V., Hyder, S.M., Kirkland, J.L., Loose-Mitchell, D.S. (1993)
Oncogenes and uterine function
Oxford Rev. Reprod. Biol. 15, 1-42

- Steeb, C.B., Trahair, J.F., Tomas, F.M., Read, L.C. (1994)
 Prolonged administration of IGF peptides enhances growth of gastrointestinal tissue in normal rats
Am. J. Physiol., 266, G1090-G1098
- Steele, N.C., Campbell, R.G., Caperna, T.J., McMurry, J.P., Solomon, M.B. (1989)
 PST efficacy in North America: management variables and advantages
 In: *Biotechnology for control of growth and product quality in swine: Implications and acceptability* (van der Wal, P., Nieuwhof, G.J., Politiek, R.D. eds.), Pudoc Wageningen, pp.51-63
- Steele, N.C., Elsasser, T.H. (1989)
 Regulation of somatomedin production, release and mechanism of action
 In: *Animal growth regulation* (Campion, D.R., Hausman, G.J., Martin, R.J. eds), Plenum Press, New York, London, pp. 295-315
- Straus, D.S. (1994)
 Nutritional regulation of hormones and growth factors that control mammalian growth
F.A.S.E.B. Journal, 8, 6-12
- Suttie J.M., Goodall E.D., Pennie, K., Kay, R.N. B. (1983)
 Winter food restriction and summer compensation in red deer stags.
Brit. J. Nutr., 50, 737-747
- Swatland, H.J. (1984)
 Structure and development of meat animals
 Prentice Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey
- Taylor, J.A., Salter, D.N., Close, W.H., Laswai, G.H. (1992)
 Serum concentrations of insulin-like growth factor 1 and cholesterol in relation to protein and fat deposition in growing pigs
Anim. Prod., 55, 257-264
- Taylor, St C.S., Murray, J.I. (1987)
 Genetic aspects of mammalian growth and survival in relation to body size
 Butler Memorial Lecture, University of Queensland, Academic Press, 1-58
- Thakore, J.H., Dinan, T.G. (1994)
 Growth hormone secretion: the role of glucocorticoids
Life Sci., 14, 1083-1099
- Thompson, E.B. (1994)
 Apoptosis and steroid hormones
Molecular Endocrinol., 8, 665-673

- Thoren, M., Soop, M., Degerblad, M., Sääf, M. (1993)
 Preliminary study of the effects of growth hormone substitution therapy on bone mineral density and serum osteocalcin levels in adults with growth hormone deficiency
 Acta endocrinol. 128 (suppl.2), 41-43
- Thorner M.O., Holl, R.W. (1989)
 Physiologisches Wachstum
 In: Endokrinologie, Teil A, (Hesch, R.D. ed.), Urban & Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore pp.537-558
- Thun, R., Schwartz-Porsche, D. (1994)
 Nebennierenrinde
 In: Veterinärmedizinische Endokrinologie. (Döcke, F. ed.), G. Fischer Verlag Stuttgart; pp. 309-356
- Tikkanen, M.J. (1990)
 Role of plasma lipoproteins in the pathogenesis of arteriosclerotic disease, with special reference to sex hormone effects
 Am. J. Obstet. Gynecol., 163, 296-304
- Tissen, J.P., Ketelslegers, J.M., Underwood, L.E. (1994)
 Nutritional regulation of the insulin-like growth factors
 Endocrine Reviews, 15, 80-101
- Toth, M., Zakar, T. (1986)
 Classification of anabolic steroids using the method of competitive metabolism
 Exp. Clin. Endocrinol., 87, 125-132
- Trenkle, A. (1976)
 The anabolic effect of estrogens on nitrogen metabolism of growing and finishing cattle and sheep
 Environ. Qual. Saf., 5, (Suppl.), 79-88
- Turner, R.L., Riggs, B.L., Spelsberg, T.C. (1994)
 Skeletal effects of estrogens
 Endocrine reviews, 15, 275-300
- Van Buul-Offers, S., Ueda, I., van der Brande, J.L. (1986)
 Biosynthetic somatomedin C (SM-C/IGF-I) increases the length and weight of snell dwarf mice
 Pediatr. Res. 20, 825-827
- Van Weerden, E.J., Versteegen, M.W.A. (1989)
 Effects of PST on environmental pollution
 In: Biotechnology for control of growth and product quality in swine: Implications and acceptability (van der Wal, P., Nieuwhof, G.J., Politiek, R.D. eds.), Pudoc Wageningen, pp. 237-243

- Vanderschueren, D., Jans, I., Van Herck, E., Moermans, K., Verhaege, J., Bouillon, R. (1994)
Time related increase of biochemical markers of bone turnover in androgen deficient male rats
Bone and Mineral, 26, 123-131
- Vernon, R.G. (1986)
The growth and metabolism of adipocytes
In: *Control and manipulation of animal growth* (Buttery, P.J., Haynes, N.B., Lindsay, D.B., eds.),
Butterworths, London, Boston, Durban, Singapore, Sydney, Toronto, Wellington, pp 67-83
- Versteegen, M.W.A., van der Hel, W., van Weerden, E.J. (1989)
Influence of porcine somatotropin on energy metabolism in pigs
In: *Biotechnology for control of growth and product quality in swine: Implications and acceptability*
(van der Wal, P., Nieuwhof, G.J., Politiek, R.D. eds.), Pudoc Wageningen, pp. 127-136
- Vorlesungsunterlagen des Fachgebiets Tierhaltung und Leistungsphysiologie, (1994)
Block Schweineproduktion, (unveröffentlicht)
- Wallis, M. (1989)
Species specificity and structure-function relationships of growth hormone
In: *Biotechnology and growth regulation* (Heap, R.B., Prosser, C.G., Lamming, G.E., eds.)
Butterworth, London, Boston, pp.3-14
- Wallis, M., Howell, S.L., Taylor, K.W. (1985)
Mechanism of insulin action
In: *The Biochemistry of the polypeptide hormones*
(Wallis, M., Howell, S.L., Taylor, K.W., eds), J. Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane,
pp. 279-300
- Walstra, P. (1980)
Growth and carcass composition from birth to maturity in relation to feeding level and sex in Dutch
landrace pigs
Dissertation Univ. Wageningen, H.Veenman & Zonen B.V., Wageningen.
- Walton, P.E., Etherton, T.D. (1989)
Effects of porcine growth hormone and insulin-like growth factor I (IGF-I) on immunoreactive IGF-
binding protein concentrations in pigs
J. Endocrinol. 120, 153-160
- Waters, M.J., Spencer, S.A., Leung, D., Hammonds, R.G., Cachianes, G., Henzel, W.J., Wood, W.I.,
Barnard, R., Quirk, P., Hamlin, G. (1989)
Growth hormone receptors and binding proteins
In: *Biotechnology and growth regulation* (Heap, R.B., Prosser, C.G., Lamming, G.E., eds.)
Butterworth, London, Boston, pp.15-25

- Watkins, B.A. (1992)
 Factors involved in the local regulation of bone growth
 In: Bone biology and skeletal disorders in poultry, (Whitehead, C.C. ed.), Carfax Publ. Comp. pp. 67-86
- Weeks, T.E.C. (1986)
 Insulin and growth
 In: Control and manipulation of animal growth (Buttery, P.J., Haynes, N.B., Lindsay, D.B., eds.), Butterworths, London, Boston, Durban, Singapore, Sydney, Toronto, Wellington, pp 187-206
- Wehrenberg, W.B., Ling, N. (1983)
 In vivo biological potency of rat and human growth hormone releasing factor and fragments of human growth hormone releasing factor
 Biochem. Biophys. Commun., 115, 525-530
- Weiler, U. (1987)
 Einfluß von Licht, Rasse, Alter und Absamhäufigkeit auf Fruchtbarkeitskriterien von Besamungsebern.
 Diss. sc. agr., Universität Hohenheim
- Weiler, U., Claus, R. (1990)
 Schweineproduktion zwischen Quantität und Qualität.
 In: "Information, Diskussion, Seminar". Schriftenreihe des staatlichen Seminars für landwirtschaftliche Lehr- und Beratungskräfte in Rheinland-Pfalz, 6, 429-439
- Weiler, U., Vogelbacher, B., Claus, R. (1985)
 Saisonale Einflüsse auf die Hodensteroidfreisetzung männlicher Ferkel.
 Zuchthygiene, 20, 111
- Weiler, U., Claus, R., Herzog, A. (1993a)
 Effect of gonadal steroids on growth hormone (GH) and IGF-I secretion in the pig.
 Exp. Clin. Endocrinol., 101 (Suppl. 1) 38.
- Weiler, U., Appell, H.-J., Kremser, M., Hofäcker S., Claus, R. (1995a)
 Consequences of selection on muscle composition. A comparative study on gracilis muscle in wild and domestic pigs.
 Anatomia Histologia Embryologia, 24, (in press)
- Weiler, U., Herbert, E., Claus, R. (1995b)
 Einfluß von Geschlecht, Genotyp und Mastendgewicht auf die Androstenon- und Skatolkonzentrationen im Fett von Mastschweinen
 Fleischwirtschaft (in press)

- Weiler, U., Claus, R., Dehnhard, M., Hofäcker, S. (1995c)
Influence of the photoperiod and a light reverse programme on metabolically active hormones and food intake in domestic pigs compared to a wild boar
(in prep.)
- Weissberger, A.J., Ho, K.K.Y., Lazarus, L. (1991)
Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH binding protein in postmenopausal women
J. Clin. Endocrinol. Metab., 72, 374-381
- Weller, P.A., Dauncey, M.J., Bates, P.C., Bramfeld, J.M., Buttery, P.J., Gilmour, R.S. (1994)
Regulation of porcine insulin-like growth factor I and growth hormone receptor mRNA expression by energy status
Am. J. Physiol., 266, E776-E785
- White, P.J., Cybulski, K.A., Primus, R., Johnson, D.F., Collier, G.H., Wagner, G.C. (1988)
Changes in macronutrient selection as a function of dietary tryptophan
Physiol. Behav., 43, 73-77
- Wiedemann, E., Schwartz, E., Frantz, A.G. (1976)
Acute and chronic estrogen effects upon serum somatomedin activity, growth hormone and prolactin in man
J. Clin. Endocrinol. Metab., 42, 942-952

8 Danksagung

Daß ich nach dem Abschluß der Dissertation weitergemacht habe, verdanke ich vor allem meinem wissenschaftlichen Lehrer, Herrn Prof. Rolf Claus. Für seine Ermutigungen und seine Unterstützung möchte ich mich bei ihm ganz herzlich bedanken. Bedanken möchte ich mich aber auch dafür, daß er mir vielfältige Arbeitsmöglichkeiten an seinem Fachgebiet eingeräumt hat, mich in Projekte einbezogen hat und mir dann auch eigenständige Forschungsansätze ermöglicht hat. Dabei war er stets wissenschaftlicher Lehrer und Diskussionspartner, einer der seltenen Menschen, die Widerspruch ertragen und kritische Diskussionen schätzen. Nur in einem solchen Klima kann Kreativität entstehen und Wissenschaft Spaß machen, nur in einem solchen Klima kann man lernen, auch gegen den Strom zu denken. Für all das herzlichen Dank.

Die Projekte wären aber auch nicht durchführbar gewesen, wenn nicht ein Team höchst unterschiedlicher Kolleginnen und Kollegen mitgearbeitet hätte, mich bei der Durchführung der Tierversuche und den analytischen Arbeiten unterstützt hätte. Ich danke den Kolleginnen und Kollegen für die Unterstützung, die Diskussionsbereitschaft und nicht zuletzt auch dafür, daß sie mich auch dann wieder aufgebaut haben, wenn einmal Rückschläge zu verdauen waren. Dafür sei allen herzlich gedankt. Besonders erwähnen möchte ich dabei meine Kolleginnen Danny Diestel und Anette Behler, deren Lachen kein Frust widerstehen kann, und die Kollegen Dr. Martin Dehnhard und Dr. Dieter Schopper, die mich freundschaftlich unterstützt haben.

Eine Vielzahl an Diplomandinnen und Diplomanden sowie Doktorandinnen und Doktoranden haben mit mir zusammen gearbeitet. Wir hatten viel Arbeit, oft gute Ergebnisse, aber immer auch viel Spaß zusammen. Dafür Euch allen herzlichen Dank, insbesondere Dr. Sigrid Hofäcker und Dr. Andreas Herzog, Annegret Bingel, Anette Mezger, Gudrun Köck, Huaiwang Meng, Katja Knepper-Herzog, Sylvie Schnoebelen, Stephan Lais, Barbara Essig und Christine Herold.

Für die exzellente Betreuung der Versuchstiere sei Claudia Fischinger, Bill Dunne und Christoph Krölller gedankt, für die graphische Unterstützung Anne Schöck.

Für die Hilfe bei der Anfertigung der Schriftfassung, insbesondere für die fachlichen Diskussionen und die sprachlichen Anregungen, möchte ich meinem Partner Wolf Bellmann und meiner Mitdoktorandin und Freundin Dr. Ellen Münster herzlich danken.

Ein Teil der Methodenentwicklungen und Arbeiten wurde in Kooperation mit anderen Forschungsinstituten durchgeführt. Ich möchte mich daher für die konstruktive Zusammenarbeit stellvertretend bedanken bei Prof. D. Henricks und Prof. T. Gimenez (Clemson University, SC, USA), Prof. H.J. Appell, (Sporthochschule Köln), Prof. Branscheid und Dr. K. Fischer, (Bundesanstalt für Fleischforschung, Kulmbach), Prof. A. Susenbeth und Dr. S. Möhn, (Institut für Tierernährung, Universität Hohenheim), Dr. B. Neupert (MPA Achternwehr), Dr. I. Louveau, und Dr. M. Bonneau (INRA, St. Gilles).

Die Projekte, die in dieser Arbeit zusammengefaßt sind, wurden von verschiedenen Institutionen gefördert. Dafür bedanke ich mich. Insbesondere sei der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung der Arbeit im Rahmen der Projekte We 1361/1-1 und Cl 47/10-1, dem Land Baden Württemberg für die Förderung von Teilprojekten im Rahmen des Landesforschungsschwerpunktes "Tiergerechte Haltungsverfahren: Physiologie und Pathophysiologie von Wachstum und Futteraufnahme" und dem BML für die Förderung der Arbeiten im Rahmen des Bundesversuchs zur Ebermast gedankt. Nicht zuletzt sei dem NATO-Wissenschaftsausschuß für die Gewährung des Stipendiums an der Clemson University, SC, USA, gedankt.