

**Validierung eines neuen Modells zum kompletten  
kardiopulmonalen Bypass bei der Ratte durch Überprüfung der  
kognitiven Leistung, des neurologischen Status und des  
allgemeinen Verhaltens**

**Yvonne Pitz**

Aus der Klinik für Anaesthesiologie  
Direktor: Prof. Dr. med., Dipl. phys. E. Kochs  
und dem  
Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung  
Leitung: Prof. Dr. med. B. Gänsbacher  
der Technischen Universität München

Angefertigt unter der Leitung von  
PD Dr. med. M. Blobner

Vorgelegt über  
Prof. Dr. med. vet. M. Erhard  
Vorstand des  
Instituts für Tierschutz, Verhaltenskunde und Tierhygiene  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Validierung eines neuen Modells zum kompletten kardiopulmonalen Bypass bei der Ratte  
durch Überprüfung der kognitiven Leistung, des neurologischen Status und des allgemeinen  
Verhaltens

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

von  
Yvonne Pitz  
aus Geislingen/Steige  
München 2004

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

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. A. Stolle
Referent:	Univ.-Prof. Dr. M. H. Erhard
Korreferent:	Univ.-Prof. Dr. K. Pfister

Tag der Promotion: 13. Februar 2004

Meiner Familie

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Schriftum</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Extrakorporale Zirkulation</b> .....	<b>2</b>
2.1.1	Definition .....	2
2.1.2	Vollständige und partielle extrakorporale Zirkulation .....	2
2.1.3	Zubehör der Herz-Lungen-Maschine .....	3
<b>2.2</b>	<b>Physiologie und Pathophysiologie unter Einfluss der EKZ</b> .....	<b>3</b>
<b>2.3</b>	<b>Komplikationen unter der EKZ</b> .....	<b>6</b>
<b>2.4</b>	<b>Risikofaktoren für neuropsychologische Dysfunktionen</b> .....	<b>8</b>
<b>2.5</b>	<b>Anatomie des kardiovaskulären Systems der Ratte</b> .....	<b>10</b>
<b>2.6</b>	<b>Beschreibung verschiedener Tiermodelle der EKZ</b> .....	<b>10</b>
<b>2.7</b>	<b>Lern- und Gedächtnisprozesse</b> .....	<b>13</b>
2.7.1	Vorbemerkungen, Begriffe und Definitionen.....	13
2.7.2	Nichtdeklaratives und deklaratives Gedächtnis .....	13
2.7.3	Kurzzeitgedächtnis .....	16
2.7.4	Langzeitgedächtnis .....	17
2.7.5	Mechanismus des Gedächtnisses.....	17
<b>2.8</b>	<b>Verhalten und Verhaltensstörungen</b> .....	<b>18</b>
2.8.1	Verhaltensstörungen bei Labortieren .....	19
2.8.2	Verhaltenstest .....	19
2.8.3	Weitere spezifische Verhaltenstests zur Identifizierung eines assymetrischen Bewegungsablaufs bei der Ratte .....	27
2.8.4	Der modifizierte Hole-Board-Test nach OHL et al. (1998) .....	28
<b>3</b>	<b>Eigene Untersuchungen</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>Zielvorstellungen</b> .....	<b>29</b>
<b>3.2</b>	<b>Untersuchungsgut und Methoden</b> .....	<b>29</b>
3.2.1	Versuchstiere .....	29
3.2.2	Versuchsplan .....	30
3.2.3	Versuchsvorbereitung.....	32
3.2.3.1	Der modifizierte Hole-Board-Test nach Ohl.....	32
3.2.3.2	Die Futterbelohnung .....	32

3.2.3.3	Zusätzliche Geräte.....	32
<b>3.3</b>	<b>Hole-Board-Protokoll .....</b>	<b>33</b>
3.3.1	Kognition (Gedächtnisparameter) .....	35
3.3.2	Explorations- und Motivationsparameter.....	35
3.3.3	Angstbezogene Parameter .....	36
<b>3.4</b>	<b>Versuchsbeschreibung.....</b>	<b>37</b>
3.4.1	Akklimatisation der Tiere an den Versuchskäfig .....	37
3.4.2	Auswahlverfahren .....	37
3.4.3	Täglicher Ablauf.....	37
3.4.4	Lernphase .....	38
3.4.4.1	1. Abend.....	39
3.4.4.2	2. Abend.....	39
3.4.4.3	3. Abend.....	39
3.4.4.4	Lochkombinationen, Ende der Lernphase und Beginn der Baseline .....	39
3.4.5	Versuchsphase .....	40
3.4.6	Allgemeinbefinden und physiologische Parameter .....	41
3.4.7	Chirurgischer Versuchsaufbau .....	44
<b>3.5</b>	<b>Statistische Berechnungen.....</b>	<b>46</b>
<b>3.6</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>47</b>
3.6.1	Physiologische Parameter.....	47
3.6.1.1	Körpergewicht.....	47
3.6.1.2	Futteraufnahme .....	49
3.6.1.3	Wasseraufnahme .....	50
3.6.2	Neurologische Parameter .....	51
3.6.3	Kognition.....	52
3.6.3.1	Wrong Choices.....	52
3.6.3.2	Wrong Choices (räumlich).....	53
3.6.3.3	Repeated Choices.....	54
3.6.3.4	Repeated Choices (räumlich).....	55
3.6.4	Explorations- und Motivationsparameter.....	56
3.6.4.1	Time complete .....	56
3.6.4.2	Time complete (räumlich).....	57
3.6.4.3	Time on board .....	59

## Inhaltsverzeichnis

---

3.6.4.4	Time on board (räumlich) .....	60
3.6.4.5	Number of board entries .....	62
3.6.4.6	Number of board entries (räumlich).....	63
3.6.4.7	Number of hole visits .....	64
3.6.4.8	Number of hole visits (räumlich) .....	65
3.6.4.9	Time on board per number of hole visits .....	66
3.6.4.10	Time on board per number of hole visits (räumlich) .....	67
3.6.4.11	Omission error .....	68
3.6.4.12	Omission error (räumlich).....	69
3.6.5	Angstbezogene Parameter .....	70
3.6.5.1	Latency first entry on board .....	70
3.6.5.2	Latency first entry on board (räumlich) .....	71
3.6.5.3	Latency first correct hole visit.....	72
3.6.5.4	Latency first correct hole visit (räumlich).....	74
3.6.5.5	Latency food intake.....	76
3.6.5.6	Latency food intake (räumlich).....	78
3.6.5.7	Number of Group Contacts .....	80
3.6.5.8	Number of Group Contacts (räumlich) .....	81
3.6.5.9	Group Contact.....	82
3.6.5.10	Group Contact (räumlich) .....	83
3.6.5.11	Grooming .....	85
3.6.5.12	Grooming (räumlich) .....	86
3.6.5.13	Grooming Time.....	87
3.6.5.14	Grooming Time (räumlich).....	89
3.6.5.15	Rearing.....	91
3.6.5.16	Rearing (räumlich) .....	92
3.6.5.17	Bolus .....	93
3.6.5.18	Bolus (räumlich) .....	94
3.6.6	Hole-Board Parameter, die das Allgemeinbefinden betreffen.....	95
3.6.6.1	Food intake.....	95
3.6.6.2	Food intake (räumlich).....	96
3.6.6.3	Time immobile.....	97
3.6.6.4	Time immobile (räumlich).....	99

<b>3.7</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse .....</b>	<b>101</b>
3.7.1	Physiologische Parameter.....	101
3.7.2	Neurologischer Parameter .....	101
3.7.3	Kognition (Gedächtnisparameter) .....	101
3.7.4	Explorations- und Motivationsparameter.....	102
3.7.5	Angstbezogene Parameter .....	102
3.7.6	Hole-Board Parameter, die das Allgemeinbefinden betreffen.....	102
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>103</b>
<b>4.1</b>	<b>Diskussion der Methode .....</b>	<b>103</b>
4.1.1	Kompletter kardiopulmonaler Bypass .....	103
4.1.2	Der Hole-Board-Test .....	104
4.1.3	Neurologische Untersuchung .....	106
<b>4.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>108</b>
4.2.1	Physiologische Parameter.....	108
4.2.2	Neurologische Parameter .....	109
4.2.3	Kognition (Gedächtnisparameter) .....	110
4.2.4	Explorations- und Motivationsparameter.....	111
4.2.5	Angstbezogene Parameter .....	112
4.2.6	Hole-Board-Parameter, die das Allgemeinbefinden betreffen .....	114
4.2.7	Schlussfolgerung .....	114
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>115</b>
<b>6</b>	<b>Summary .....</b>	<b>117</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>118</b>
<b>8</b>	<b>Verzeichnisse.....</b>	<b>140</b>
<b>8.1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>140</b>
<b>8.2</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>142</b>
<b>8.3</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>144</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>147</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>148</b>

## **1 Einleitung**

Seit der Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) 1951, wurden wiederholt zerebrale Schädigungen beim Menschen beschrieben (GARDNER et al., 1985; TUMAN et al., 1992; NEWMAN et al., 1996). Das Erscheinungsbild neurologischer Defizite kann vom schweren Schlaganfall bis hin zu schlecht fassbaren neu aufgetretenen Verschlechterungen der intellektuellen Fähigkeiten reichen (ROACH et al., 1996; NEWMAN et al., 2001).

Die Untersuchung der zugrunde liegenden Pathomechanismen und Entwicklung neuroprotektiver Strategien benötigen ein geeignetes Tiermodell, das die klinische Situation best möglichst simuliert. Bisher verwendete Tiermodelle der Herz-Lungen-Maschine (HLM), wurden vorwiegend an Großtieren durchgeführt (HINDMAN et al., 1991; JOHNSTON et al., 1993; BOKESCH et al., 1998), mit dem Nachteil, dass kaum neurologische und neurokognitive Tests hierfür etabliert und derartige Versuche sehr kostspielig sind.

An Ratten war es lange Zeit nicht möglich eine komplette extrakorporale Zirkulation durchzuführen, die mit dem langfristigen Überleben vereinbar ist. Kürzlich gelang es MACKENSEN et al. (2001) ein extrakorporales Zirkulations-Modell an der Ratte zu entwickeln, unter dem die Tiere im Allgemeinbefinden so vital waren, dass sie überleben konnten. Dieses positive Ergebnis gab Anlaß nun etwaige neurologische und neurokognitive Defizite nachweisen zu können.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, festzustellen, ob bei diesem experimentellen Modell zur kompletten extrakorporalen Zirkulation, mit einem kleineren an die Rattengröße adaptierten Oxygenator, kognitive Leistungsstörungen, bzw. Verhaltensänderungen mit einer neurologischen Schädigung auftreten. Der modifizierte Hole-Board-Test nach OHL et al. (1998), ein räumlicher und visuell-räumlicher Test, der die Untersuchung des deklarativen Gedächtnisses und des Arbeitsgedächtnisses von Ratten ermöglicht, wird zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten verwendet.

## **2 Schriftum**

### **2.1 Extrakorporale Zirkulation**

#### **2.1.1 Definition**

Zahlreiche Herzoperationen sind nur am nicht schlagenden Herzen möglich. Hierzu müssen Herz und Lungen aus dem Kreislauf ausgeschaltet und stillgelegt werden. Ihre Funktion übernimmt eine externe Herz-Lungen-Maschine, ein Vorgang, der als extrakorporale Zirkulation (EKZ) oder kardiopulmonaler Bypass (CPB) bezeichnet wird.

Die Herz-Lungen-Maschine (HLM) ist ein Gerät zur künstlichen Durchströmung des Körpers bei Ausschaltung von Herz- und Lungendurchblutung unter Aufrechterhaltung der Kreislauf-, Atmungs- und Stoffwechselfunktionen, die durch GIBBON (1954) erstmals angewandt wurde.

Das Prinzip der EKZ ist es, das venöse Blut des Patienten durch in die Hohlvenen eingelegte Schläuche in die HLM zu leiten und im so genannten Oxygenator mit Sauerstoff zu sättigen, wobei auch die Kohlensäure eliminiert und Narkosegas zugeführt wird. Das arterialisierte Blut wird durch eine Pumpe (Roller-, Finger- oder Ventil-Pumpe) in ein arterielles Gefäß des Patienten (meist A. iliaca, A. subclavia oder Aorta) zurückgeleitet. Bei relativ kleinem Maschinenfüllvolumen (priming volume) können zur Auffüllung Blutersatzmittel verwendet werden. Das Blut wird durch Heparin ungerinnbar gemacht und durch einen Wärmeaustauscher automatisch auf Körpertemperatur gehalten. Die künstliche Durchströmung des Körpers mit der HLM kann bis zu 2 Stunden und länger aufrechterhalten werden. Die Anwendung der HLM, meist bei einem koronararteriellen Bypass, ermöglicht die Operation an einem nicht schlagenden Herzen.

#### **2.1.2 Vollständige und partielle extrakorporale Zirkulation**

Ein vollständiger / totaler Bypass bedeutet, dass das gesamte venöse Blut aus der V. cava superior und inferior und aus dem Sinus coronarius direkt in den Oxygenator geleitet wird, und dass kein Restblut vom rechten Ventrikel in die Lunge gepumpt wird. Die pulmonalarterielle Druckkurve zeigt dadurch einen nicht pulsatilen Flow an. Ein partieller Bypass bedeutet, dass ein Teil des venösen Blutes weiterhin durch den rechten und den linken Ventrikel gepumpt wird. Der andere Teil wird dem Oxygenator zugeleitet und dem arteriellen Kreislauf zugeführt. Als Beispiel kommt ein femoro-femorale Bypass in Frage (ARENS, 1976).

### **2.1.3 Zubehör der Herz-Lungen-Maschine**

#### **➤ Pumpe**

Eine pulsatile Perfusion kann durch intraortale Ballongegenpulsation erzeugt werden. Einige Studien zeigen, dass bei längeren Perfusionszeiten ein pulsatiler Fluss günstigere Auswirkungen auf Organfunktionen hat als ein nicht-pulsatiler. Es besteht jedoch noch keine Einigkeit darüber, ob diesem Aspekt bei kurzen Bypasszeiten eine große Bedeutung zukommt (IONESCU und WOOLER, 1976; KAPLAN, 1979).

GOURLEY et al. (2002) beschreiben eine neue Technik in einer pulsatilen CPB am Rattenmodell. Dabei entwickelten sie eine Pumpe mit Kompressionsplatten für einen pulsatilen Blutfluss. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass auch ein pulsatiler Blutfluss zu keinerlei Einschränkung führt. Es gab keine wesentlichen Unterschiede zwischen dem Arbeiten in der Klinik und dem von ihnen beschriebenen Rattenmodell.

#### **➤ Oxygenator**

Der Oxygenator ist die „künstliche Lunge“ der HLM, in der das in die Maschine einströmende venöse Blut mit Sauerstoff angereichert und das Kohlendioxid eliminiert wird. Für den Gasaustausch in der künstlichen Lunge ist eine große Oberfläche erforderlich, damit sich Blut- und Gasphase äquilibrieren können. Grundsätzlich gibt es 2 Typen von Oxygenatoren, die sich durch die Art der Trennung von Blut- und Gasphase unterscheiden (IONESCU et al., 1976; KAPLAN, 1979):

-Gemeinsame Blut-Gas-Phase ( $O_2$  und  $CO_2$  strömen durch die Blutsäule des Reservoirs):

Bubble-Oxygenator

-Getrennte Blut-Gas-Phase ( $O_2$  und  $CO_2$  sind von der Blutsäule des Reservoirs getrennt):

Membranoxygenator

## **2.2 Physiologie und Pathophysiologie unter Einfluss der EKZ**

#### **➤ Heparinisierung**

Wegen der erhöhten Thrombogenität bei Blutkontakt mit Fremdoberfläche muss der Patient vor der Kanülierung und für die Gesamtdauer der EKZ antikoaguliert werden. Hauptgefahr einer unzureichenden Heparinisierung ist die disseminierte intravaskuläre Koagulation (DIC). Heparin führt zur Bildung eines Thrombin-Antithrombin-III-Komplexes, der Thrombin inaktiviert; außerdem verhindert Heparin die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. Al-

lerdings induziert Heparin bei ca. 30 % der Patienten eine Thrombozytopenie (BELL et al., 1976), die in Kauf genommen wird.

➤ **Hypothermie und pH-Management**

Herzchirurgische Eingriffe mit einer EKZ-Dauer von mehr als 20 bis 30 Minuten werden vorwiegend in mäßiger Hypothermie (systemischer Hypothermie) von 33 bis 35 °C durchgeführt. Dies erlaubt einerseits ein Herabsetzen der Durchflussrate durch das HLM-System (geringere Bluttraumatisierung) und dient andererseits dazu die Organfunktionen bei hypoxischen oder ischämischen Insulten aufrechtzuhalten (GALLETTI et al., 1962). Die Blutviskosität steigt pro °C Temperaturabnahme um 2 % an, was durch eine Hämodilution mit isotonen Elektrolytlösungen kompensiert werden kann (HEDLEY-WHYTE, 1976).

Das sogenannte alpha-stat-Management (=Aufrechterhaltung nichttemperaturkorrigierter pH- und pCO<sub>2</sub>-Normalwerte bei 37 °C) des Säure-Basen-Gleichgewichts in Hypothermie (RAHN et al., 1975; WHITE, 1981) hat sich seit Anfang der 80er Jahre weitgehend gegenüber dem pH-stat-Management (=Aufrechterhaltung temperaturkorrigierter pH- und pCO<sub>2</sub>-Normalwerte) durchgesetzt. Experimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass bei alpha-stat-Management die zerebrale Autoregulation intakt und die globale Hirndurchblutung den metabolischen Bedürfnissen angepasst ist (PROUGH et al., 1986; MURKIN et al., 1987; MURKIN, 1988; STEPHAN et al., 1992).

➤ **Hämodilution**

Meist wird während der EKZ eine Hämodilutionsperfusion durchgeführt. Hämodilution vermindert die Viskosität des Blutes und verbessert die Perfusion der Organe, besonders unter Hypothermie. Um eine Verdünnung des Blutes zu erreichen, werden unterschiedliche Flüssigkeiten eingesetzt, wie Glukose 5 %, physiologische Kochsalzlösung, Dextran usw. Praktisch gilt Folgendes: Bei den meisten Patienten kann eine Hämodilutionsperfusion bis zu einem Hämatokrit von etwa 20 bis 25 % gefahrlos durchgeführt werden, obwohl hierdurch die Sauerstofftransportkapazität wesentlich eingeschränkt wird. Bei Risikopatienten besteht ab einem Hämatokrit <17 %, bei gesunden Patienten <14 %, eine erhöhte Gefahr der Mortalität. Der kritische Hämatokrit ist jedoch noch nicht abschließend geklärt (FANG et al., 1997). Die Hämodilution wird vor allem deswegen gut toleriert, weil durch die induzierte Hypothermie der O<sub>2</sub>-Bedarf des Organismus erheblich abnimmt. Für Normothermie gilt jedoch Folgendes: Wird bei Normothermie die Hämoglobinkonzentration um 50 % vermindert, so muss das

Herzzeitvolumen verdoppelt werden, um die O<sub>2</sub>-Versorgung der Gewebe aufrechtzuerhalten. Solch hohe Pumpleistung wird jedoch während der EKZ nicht angewandt, so dass der O<sub>2</sub>-Bedarf der Gewebe durch Hypothermie herabgesetzt werden muss.

➤ **Myokardprotektion**

Um die Arbeit am offenen Herzen zu ermöglichen, wird häufig die Koronarzirkulation für längere Zeit unterbrochen. Zum Schutz des nicht perfundierten Myokards wird eine Myokardprotektion verwendet, womit die Dauer der ohne Schäden am Myokard tolerierten Ischämiezeit wesentlich verlängert werden kann (BRETSCHNEIDER, 1975).

Die häufigste Methode der Myokardprotektion ist die Verminderung des myokardialen Sauerstoffbedarfs durch Hypothermie (hemmt den Abbau energiereicher Phosphate in der Herzmuskelzelle, so dass die Toleranz des Myokards gegenüber einer Ischämie für eine begrenzte Zeit erhöht wird) und Kardioplegie (ein pharmakologisch induzierter Herzstillstand, durch den die Ischämietoleranz des Myokards weiter gesteigert wird) (JYNGE et al., 1977). Grundsätzlich führen 2 Mechanismen zu Myokardschäden: Die Myokardhypoxie, aufgrund eines verminderten Sauerstoffgehaltes im Koronarblut und die Myokardischämie, durch eine im Verhältnis zum Bedarf zu niedrigen Koronardurchblutung.

➤ **Blutaktivierung**

Der ausgedehnte Kontakt des Patientenblutes mit dem synthetischen Material der HLM löst eine Reihe komplexer Blutaktivierungsprozesse aus. Dazu gehören die Aktivierung der Gerinnungskaskade, des Kallikreinsystems (mit Bradykininfreisetzung), des fibrinolytischen Systems und des Komplementsystems. Diese Aktivierungsprozesse werden zusammen mit Reperfusionsvorgängen (z.B. Freisetzung von O<sub>2</sub>-Radikalen) für viele der nach herzchirurgischen Eingriffen beobachtenden Organfunktionsstörungen verantwortlich gemacht. Im Vordergrund steht die Komplement-(C3a-, C5a-) Aktivierung (CHENOWETH et al., 1981; KIRKLIN et al., 1983; KIRKLIN, 1989; WESTABY, 1987), die zu Leukozytenaggregation und Sequestration mit Freisetzung von Zytokinen (z.B. „tumor-necrosis-factor“, TNF) und vasoaktiven Substanzen (DOWNING und EDMUNDS, 1992) führt, welche den systemischen und regionalen Gefäßtonus beeinflussen und durch direkte Membranschädigung die Kapillarpermeabilität erhöhen.

➤ **Muskelrelaxantien**

Muskelrelaxantien werden verabreicht, um Zwerchfellbewegungen auszuschalten, die das chirurgische Vorgehen beeinträchtigen könnten, und um hypothermiebedingtes Muskelzittern zu unterbinden. Muskelzittern erhöht den O<sub>2</sub>-Verbrauch um bis zu 486 %. Die Wirkung von Muskelrelaxantien wird durch Hypothermie sowie durch Hämodilution geschwächt (LEBOWITZ, 1978).

**2.3 Komplikationen unter der EKZ**

Auftreten und Schweregrad von Komplikationen stehen meist in enger Beziehung zu Dauer der EKZ, Ausmaß vorbestehender Organschädigungen und Schwere der operativen Korrigierbarkeit des Herzfehlers.

Die wichtigsten Komplikationen sind:

➤ **Gerinnungsstörungen**

Blutgerinnungsstörungen können auftreten infolge von Thrombozytopenie, ungenügender Antagonisierung von Heparin, Überdosierung von Protamin, Mangel an plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Disseminierte intravasale Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie (ARENS, 1976).

➤ **Wasser- und Elektrolytstörungen**

Eine Hyponatriämie entsteht durch die Hämodilution. Die Hypokaliämie wird häufig nach dem Bypass beobachtet. Diese Störung tritt besonders beim digitalisierten Patienten auf und muss umgehend korrigiert werden. Eine Hypokalzämie tritt ebenfalls häufig während und nach dem Bypass auf. Ein normaler Kalziumspiegel ist für die Myokardfunktion von großer Bedeutung. Eine Polyurie entsteht besonders dann, wenn die HLM mit Glukoselösungen gefüllt wurde. Die Überdosierung von Diuretika kann ebenfalls eine massive Polyurie auslösen. Eine Oligurie entsteht infolge mangelhafter Nierenperfusion. Der kolloidosmotische Druck fällt während der EKZ durch Hämodilution und Hypothermie ab, normalisiert sich jedoch meist innerhalb von 90 Minuten nach Beendigung des Bypasses wieder. Eine Hyperglykämie entsteht durch erhöhte Katecholaminspiegel. Respiratorische Störungen im Sinne des ARDS-Syndroms entstehen in Folge von verminderter Perfusion der Lunge, kollabierten Alveolen, Flüssigkeitsüberladung, Hypoxie, Linksherzversagen und Mikroembolie (ARENS, 1976).

➤ **Embolien**

Während der EKZ können verschiedene Embolietypen auftreten. Embolien bestehen aus Luft, Fett (CAGUIN und CARTER, 1963; MC KIBBIN et al., 1976), Kalk und atheromatösen Bestandteilen (GORE et al., 1960; PRICE und HARRIS, 1970; MC KIBBIN et al., 1976; LANDYMORE et al., 1986), Thromboembolien (aggregierte Blutbestandteile und Fibrinnetzwerke) (GUIDOIN et al., 1975), sowie aus exogenen Fremdmaterialien.

Ophthalmologische (BLAUTH et al., 1990) und ultrasonographische (PADAYACHEE, 1987) Studien zeigen, dass Membran-Oxygenatoren weniger Mikroembolien zur Folge haben als Bubble-Oxygenatoren. Eine Luftembolie droht auch bei Unterbrechung des venösen Rückstroms zum Oxygenator, da sich das Reservoir der Maschine rasch entleert und große Mengen Luft über die arterielle Kanüle in den Patienten gepumpt werden.

Bei Herzoperationen ist die Hauptursache von neurologischen Störungen die zerebrale Embolie. Studien zeigen, mit Hilfe transkranieller Dopplersonographie, dass hunderte, manchmal sogar tausende von Mikroembolien während einer Herzoperation entstehen (BAKER et al., 1995; BARBUT et al., 1996; BRAEKKEN et al., 1997; ARROWSMITH et al.; 1998; GROCOTT et al., 1998). Eine vermehrte Anzahl zerebraler Mikroembolien korreliert mit einem wahrscheinlicheren Auftreten postoperativer neurologischer und /oder neuropsychologischer Abnormalitäten (PUGSLEY et al., 1994; BARBUT et al., 1994; CLARK et al., 1995; HAMMON et al., 1997).

Verschiedene Studien beweisen die Korrelation zwischen einem Atherom in der Aorta und einem Schlaganfall (HOSODA et al., 1991; HARTMAN et al., 1996).

BARBUT et al. (1997) untersuchen die Abhängigkeit zwischen der Schwere der atheromatösen Plaques und der vorhandenen Embolieanzahl. Sie fanden heraus, dass keine Korrelation zwischen dem Schweregrad des Atheroms und der Anzahl der Embolien besteht, da viele Embolien nicht atheromatös sein müssen.

➤ **Neurologische und neurokognitive Störungen**

Neurologische Schäden durch EKZ treten bei 1,8 % aller Koronarbypass-Operationen, hingegen bei 7 bis 13% der intrakardialen Eingriffe auf. Die Störungen manifestieren sich in folgender Weise:

- irreversibles Koma
- Schlaganfall
- fokale neurologische Ausfälle
- Verwirrtheit und Desorientiertheit

- verzögertes Erwachen nach der Operation
- vorübergehende Persönlichkeitsveränderungen

Besonders gefährdet sind Patienten mit präexistenten Erkrankungen der Hirngefäße oder der großen zuführenden extrakraniellen Arterien (z.B. Karotisstenose).

Psychische und psychiatrische Störungen treten nach Herzoperationen häufig auf. Sie manifestieren sich unter anderem als:

- affektive Veränderungen
- Verwirrtheit
- Schlaflosigkeit
- Unruhe, Agitiertheit (motorische Unruhe und gesteigerte körperliche Erregtheit), Delir (Form der akuten organischen Psychose)
- Depressionen

Zerebrale Ischämie als Komplikation von Eingriffen unter EKZ kann sich als postoperative zerebrale Dysfunktion zeigen, vom so genannten Durchgangssyndrom bis zum tiefen Koma, mit Krampfanfällen oder Herdsymptomatik. Die Häufigkeitsangaben schwanken von 7 bis 44 % unmittelbar nach dem Eingriff für vorübergehende und 1,6 bis 23 % für bleibende neurologische Schäden (BARASH, 1980; SLOGOFF et al., 1982). Es gibt sogar Hinweise, dass schlicht alle kardiochirurgischen Eingriffe mit zerebraler Beeinträchtigung verbunden sind (ABERG et al., 1982). Ursachen ist eine globale inkomplette Ischämie durch prolongierte Hypotension (MALONE et al., 1981) oder fokale Ischämie durch Luft- und Partikelembolie (BRIERLY, 1963; SLOGOFF et al., 1982). Zerebrale Hyperaktivität in Krampfanfällen nach EKZ kann mit fortschreitender Substratverarmung und Laktatansammlung, vor allem aber Kalziumanhäufung, zu Schadensmustern ähnlich dem nach globaler kompletter Ischämie führen (MELDRUM et al., 1985).

## **2.4 Risikofaktoren für neuropsychologische Dysfunktionen**

### **➤ Alter**

Das Alter spielt eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von ZNS-Störungen nach einer Herzoperation (TUMAN et al., 1992). Ältere Patienten (6. und 7. Lebensdekade) sind besonders anfällig für zerebrale Embolien, zerebrovaskuläre Erkrankungen, intrakranielle Hämorrhagien oder inadequate Perfusion während einer EKZ (MOHAN et al., 1992). NEWMAN et al. (1994) berichten von dem Einfluss des Alters auf das Ausmaß postoperativer kog-

nitiver Defizite. Die Autoregulation des perioperativen zerebralen Blutflusses bei kardiopulmonaren Bypassoperationen soll demnach einen wesentlichen Einflussfaktor darstellen.

➤ **Genetische Prädisposition**

Wissenschaftler haben eine genetische Verbindung zwischen der spät beginnenden Alzheimer Erkrankung und dem Apolipoprotein E 4 Gen (APOE 4) entdeckt. Diese Beobachtung löste eine Reihe von Studien aus, welche die Bedeutung des Gens für neurologische Störungen und für die Rekonvaleszenz nach einer Vielfalt von ischämischen Anfällen zeigten, einschließlich intrazerebraler Hämorrhagie (ALBERTS et al., 1995) und akuten Schlaganfällen (SLOOTER et., 1997). TARDIFF et al. (1997) berichten über eine Verbindung von APOE 4 und neurokognitiven Abnahmen nach einer Herzoperation. Die Hypothese ist, dass die biochemischen Produkte welche von diesem Gen codiert werden, nicht in der Lage sind Neuronen des ZNS während einer Herzoperation zu schützen und zu reparieren. Das Ergebnis ist ein Defizit des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der Konzentration.

➤ **Perfusionsdruck und -fluss**

Intraoperative Hypotension und zerebrale Hypoperfusion werden als Hauptursache für neurologische und neurokognitive Defizite nach einer extrakorporalen Zirkulation diskutiert, seit der klassischen Beschreibung von GILMAN (1965) über neurologische Dysfunktionen nach Herzoperationen.

➤ **Temperatur**

Hypothermie vermindert den Sauerstoffverbrauch und trägt dazu bei, Organfunktionen bei hypoxischen oder ischämischen Insulten aufrechtzuhalten. Die schnelle oder exzessive Wiedererwärmung hat schädliche Effekte auf viele Organe, insbesondere auf Gehirn und Rückenmark. Die Verwendung nasopharyngealer Temperaturen zur zerebralen Temperaturüberwachung während der EKZ, kann die Temperatur im Gehirn deutlich unterschätzen (GRO-COTT et al., 1997).

MORA et al. (1996) und REGRAGUI et al. (1996) zeigen in ihren Studien, dass normothermische Anwendungen eine Zunahme der neurologischen Morbidität zur Folge haben.

➤ **pH-Management**

Während des chirurgischen Eingriffes am Herzen ( $\alpha$ -stat-Management) wird eine Normokapnie aufrechterhalten. Unabsichtliche Hyperventilation vor Beginn der EKZ (NEVIN et al., 1987) und die Verwendung von pH-stat-Blutgasmanagement (STEPHAN et al., 1992; VENN et al., 1995) führt zu vermehrten neuropsychologischen Vorkommnissen.

## **2.5 Anatomie des kardiovaskulären Systems der Ratte**

Außer, dass das Herz der Ratte kleiner ist, unterscheidet sich die Anatomie nicht wesentlich vom menschlichen Herz. Die einzig wichtige Abweichung tritt auf der venösen Seite auf (BIVIN et al., 1979; HEBEL et al., 1986). Das Rattenherz besitzt drei Venae cavae: zwei Vv. cavae superiores und eine V. cava inferior (PRAKASH, 1954; MOMMA et al., 1992). Ansonsten ist die Aufteilung der Aorta ascendens, des Aortenbogens und der Aorta descendens vollständig analog der des Menschen (COCCHETTO und BJORNSSON, 1983; MILNOR, 1989; GOLDBERGER, 1990).

## **2.6 Beschreibung verschiedener Tiermodelle der EKZ**

Das Konzept der temporären Übernahme der Kreislauffunktion durch eine dafür geeignete Apparatur wurde bereits im Jahre 1812 durch den Franzosen Le Gallois realisiert. GIBBON (1937) konstruierte die erste Herz-Lungen-Maschine, die er an Katzen testete und sie als „Pumpen-Oxygenator“ bezeichnete. Die erfolgreiche Einführung der extrakorporalen Zirkulation mit der Herz-Lungen-Maschine in die Herzchirurgie, erfolgte 1954 durch GIBBON.

POPOVIC et al. (1968) führen einen normothermen, sowie einen hypothermen partiellen Bypass, bei geschlossenem Brustkorb und peripherer Kanülierung durch. Das Blut fließt durch Schwerkraft in ein venöses Reservoir und wird mit einer Rollerpumpe über Film-Membran-Oxygenator, Wärmeaustauscher, Filter und zurück zum arteriellen System transportiert. Das gesamte Füllungsvolumen beträgt 13,7 ml, der Anteil des Oxygenators daran 11,3 ml. Sie erkannten das Problem der venösen Drainage. Der extrakorporale Blutfluss war nur ausreichend stark, wenn die venöse Kanüle im rechten Vorhof platziert ist (POPOVIC et al., 1966, 1968).

Das Modell von TRIGGIANI et al. (1970) wird entwickelt, um eine kombinierte Herz-Lungen-Transplantation durchzuführen, da eine einfache Hypothermie zur Kreislaufhemmung, in der Ratte nicht möglich zu sein schien. Das Modell wird als totaler Bypass beschrie-

ben. Da der Blutfluss allerdings nur 10 bis 15 ml/Minute beträgt, was bedeutend weniger ist als das durchschnittliche Herzminutenvolumen der Ratte, ist die Bezeichnung „totaler“ Bypass fragwürdig. Bei eröffnetem Brustkorb werden eine zentrale venöse Drainage, sowie eine periphere arterielle Rückführung des Blutes hergestellt. Eine Rollerpumpe, ein Gas-Bubble-Oxygenator und ein Eisen-Filter (bedeckt mit einer Entschäumungssubstanz) bilden den Kreislauf. Sie entwickelten eine atriale Kanüle aus Glas mit einer Dreifach-Struktur, aufgeteilt in drei Äste, für die drei Vv. cavae, um in einem blutleeren rechten Vorhof operieren zu können. Die Autoren klemmen die Pulmonalarterie ab, so dass das ganze Blut im extrakorporalen Kreislauf ist.

ALEXANDER und AL ANI (1983) berichten über eine verkleinerte EKZ mit geringem Füllungsvolumen (12 ml Gesamtvolumen, davon 4,4 ml Oxygenatorvolumen). Der Bericht beinhaltet eine genaue Beschreibung eines speziell entwickelten rotierenden Scheiben-Oxygenators, sowie über Art und Weise wie dieser hergestellt wird. Kanüliert wird der rechte Vorhof über die Femoral- oder Jugularvene, der arterielle Rückfluss erfolgt über die Femoral- oder Karotisarterie.

Das Modell von WEHBERG et al. (1996) wird entwickelt, um den Einfluss von Stickstoffoxid auf die Flüssigkeitsakkumulation während eines totalen normothermen Bypasses mit zentraler Kanülierung an Ratten zu testen. Zur arteriellen Kanülierung dient die Aorta, zur venösen, der rechte Vorhof. Der Bypass dauert 3 Stunden, danach werden die Tiere euthanasiert. Das extrakorporale Volumen beträgt 30 ml, so dass zusätzliches Spenderblut verwendet wird.

Das partielle Ratten-Bypass-Modell von SASAKI et al. (1996) untersucht das Ischämie-Reperfusion Phänomen. Die Technik erlaubt die Untersuchung unterschiedlicher Gas-mischungen. Die Kanülierung erfolgt peripher über die Jugularvene für die venöse Drainage und die Femoralarterie für den arteriellen Rückfluss. Die Fülllösung des Kreislaufs von 25 ml besteht aus frischem Spenderblut, Ringer-Laktat-Lösung, Mannitol und Natriumbikarbonat. Der Oxygenator hat eine Oberfläche von 0,05 m<sup>2</sup> und sorgt ca. 2 Stunden für eine ausreichende Oxygenierung.

FABRE et al. (2001) erstellen ein Langzeit-Überlebensmodell nach einer 90minütigen partiellen EKZ bei der Ratte. Kanüliert werden die rechte Femoralvene und -arterie. Die Tiere werden 3 Wochen nach dem Eingriff euthanasiert. In dieser Studie demonstrieren FABRE et al., dass dieses Modell einfach durchgeführt werden kann und ein gutes postoperatives Überleben erlaubt.

Das Modell von MACKENSEN et al. (2001) stellt ein Langzeit-Überleben von 12 Tagen bei Ratten nach einer 60 minütigen normothermen kompletten EKZ (mit einem Gesamtfüllungsvolumen von 40 ml) dar. Die Schwanzarterie wird für den Einstrom des Blutes kanüliert, das rechte Atrium für die venöse Drainage. Untersucht werden die neurologischen und neurokognitiven Dysfunktionen nach einer EKZ.

## **2.7 Lern- und Gedächtnisprozesse**

### **2.7.1 Vorbemerkungen, Begriffe und Definitionen**

Das ZNS verfügt über die Fähigkeit zur plastischen Veränderung. Der Begriff Plastizität steht hier für die Anpassung an veränderte Umweltbedingungen. Plastizität ist die Grundlage von Lernprozessen, wenngleich umgekehrt nicht jede plastische Veränderung Lernen gleichzusetzen ist. Lernen und Gedächtnis sind für eine erfolgreiche Lebensführung in einer wechselnden Umwelt unentbehrlich. Dies trifft sowohl auf das tägliche Leben, als auch auf Situationen zu, in denen sich der Organismus nach Schädigungen oder Läsionen an die veränderten Bedingungen anpassen muss (MILTNER und WEISS, 1999). Lernen beruht keinesfalls nur auf individuellen Erfahrungen. So werden durch Kommunikation zwischen den Individuen von Generation zu Generation Erfahrungen weitergegeben. Aber auch die stammesgeschichtliche Entwicklung schlägt sich in Form genetischer Vorgaben nieder, so dass grundlegende Fähigkeiten und Verhaltensweisen genetisch determiniert angelegt sind, was allerdings nicht heißt, dass Lernen genetisch weitergegeben wird. Diese Fähigkeiten und Fertigkeiten werden im Laufe der individuellen Entwicklung modifiziert (VAN DEN BERG et al., 2000).

### **2.7.2 Nichtdeklaratives und deklaratives Gedächtnis**

Das Lernen und der Abruf, wie etwas zu tun ist, stellen meist unbewusste Vorgänge dar. Diese Lern- und Gedächtnisvorgänge werden nichtdeklarativ genannt. Das Wissen über Dinge, Orte etc., das wir bewusst verfügbar halten, wird im Allgemeinen als deklaratives Gedächtnis bezeichnet. Annähernd synonym, aber nicht vollständig identisch werden die Begriffe „deklaratives“ Gedächtnis für explizites und „nichtdeklaratives (nondeklaratives)“ Gedächtnis für implizites Wissen benutzt (SCHACTER, 1987; SQUIRE et al., 1993).

Das deklarative Gedächtnis ist schnell und flexibel, aber nicht immer zugänglich. Ein Teil des deklarativen Gedächtnisses wird als „semantisches“ Gedächtnis bezeichnet. Es umfasst Kenntnisse über Ereignisse und Fakten, die nicht mit spezifischen persönlichen Ereignissen zusammenhängen. Ein zweiter Teil beinhaltet Personengebundene Informationen. Hierzu zählen persönliche Ereignisse mit ihren zeitlichen und örtlichen Bezügen, also Inhalten, die Auskunft darüber geben, was sich im persönlichen Leben wo, wann und wie ereignete. TULVING (1995) nannte diesen Teil des deklarativen Gedächtnisses deshalb episodisches Gedächtnis.

Episodische und semantische Unterformen des deklarativen Gedächtnisses überlappen sich hinsichtlich der repräsentierten Informationen teilweise erheblich. Diese Tatsache wirft mitunter die Frage nach dem Nutzen dieser Einteilung auf (BADDELEY, 1995). Anatomisch kann

man das deklarative Gedächtnis dem Hippokampus (inklusive Gyrus dentatus und subiculum) und Hippokampus verwandten anatomischen Strukturen (entorhinaler, perirhinaler und parahippokampaler Kortex) zuordnen, die ebenfalls in der medialen temporalen Schleife liegen. Zusätzlich wird es bestimmten Strukturen im Diencephalon (medialer Thalamus, Nucleus mammillarii, Nucleus thalamicus mediodorsalis, Nucleus anterior und Lamina medullaris interna) zugeschrieben (SQUIRE, 1992; ZOLA-MORGAN und SQUIRE, 1993). Die Kapazität des deklarativen Gedächtnisses ist begrenzt, allerdings hat es in der Anfangsphase des Lernens eine Schlüsselfunktion (SQUIRE et al., 1993).

Zum nichtdeklarativen Gedächtnis gehört das prozedurale Gedächtnis, das erworbene motorische Fähigkeiten (z.B. Fahrrad fahren), Fähigkeiten zur perzeptuellen Differenzierung (z.B. Unterscheidung verschiedener musikalischer Kompositionen) und allgemeine kognitive Fähigkeiten (z.B. Problemlösestrategien) beinhaltet. Dem nichtdeklarativen Gedächtnis werden weiterhin die Konditionierung, Habituation und Sensitivierung, sowie Priming zugeordnet. Der Sitz des nichtdeklarativen Gedächtnisses ist in vielen verschiedenen Hirnstrukturen außerhalb des Hippokampus und dessen anatomisch verwandten Strukturen und außerhalb des Diencephalon anzusiedeln. Das nichtdeklarative Gedächtnis ist langsam, immer wieder abrufbar, aber unflexibel, da es nur durch Prozesse abgerufen werden kann, die am ursprünglichen Lernvorgang beteiligt waren (SQUIRE, 1992).

➤ **Prozedurale Gedächtnisleistung**

Diese Gedächtnisleistung ist mit dem Erlernen motorischer Fertigkeiten verbunden. Ein auffälliger Unterschied zwischen prozeduralen und episodischen Gedächtnisleistungen ist, dass die Engrammbildung (in ihrem Mechanismus unbekanntes Gedächtnisspur einer Information) beim prozeduralen Lernen der Übung, der häufigen Wiederholung bedarf, während Engramme im episodischen Gedächtnis oft schon nach einmaliger Erfahrung niedergelegt werden können (KLINKE und SILBERNAGL, 2000).

➤ **Klassische Konditionierung**

Die Konditionierung ist vom Hippokampus unabhängig. Eine bewusste Wahrnehmung ist nicht unbedingt nötig. Der russische Physiologe Pawlow beschrieb als Erster 1906, dass zunächst unbedeutende Reize (Schlagen einer Tür eines Hundezwingers) bei wiederholter Kopplung mit einem zweiten Reiz (Gabe von Futter) die gleichen physiologischen Reaktionen (Speichelfluss beim Hund) hervorrufen, die ursprünglich lediglich durch die Futtergabe auszu-

lösen waren (ECKERT, 1993; KLINKE und SILBERNAGL, 2000). Da eine Assoziation zwischen dem ersten und dem zweiten Reiz hergestellt wurde, kann die Bildung einer Beziehung zwischen den Reizen als assoziatives Lernen bezeichnet werden. In der Terminologie der Konditionierung wird das Schlagen der Tür als konditionierter bzw. bedingter Reiz, die Gabe des Futters als unkonditionierter bzw. unbedingter Reiz, und der Speichelfluss als unkonditionierte Reaktion bezeichnet (VAN DEN BERG et al., 2000).

➤ **Operante Konditionierung**

Bei der klassischen Konditionierung wird der bedingte Reflex passiv gelernt. Aktiv erwirbt das Tier neues Verhalten durch die Operante oder instrumentelle Konditionierung. Beim Operanten Konditionieren folgt unmittelbar auf die zu lernende Reaktion ein belohnender oder bestrafender Reiz. Dies führt zu positiver oder negativer Verstärkung des Verhaltens. Das Verhalten selbst wirkt also „operativ“ auf einen fördernden oder hemmenden Reiz, daher die Bezeichnung operantes oder instrumentelles Lernen ((VAN DEN BERG et al., 2000).

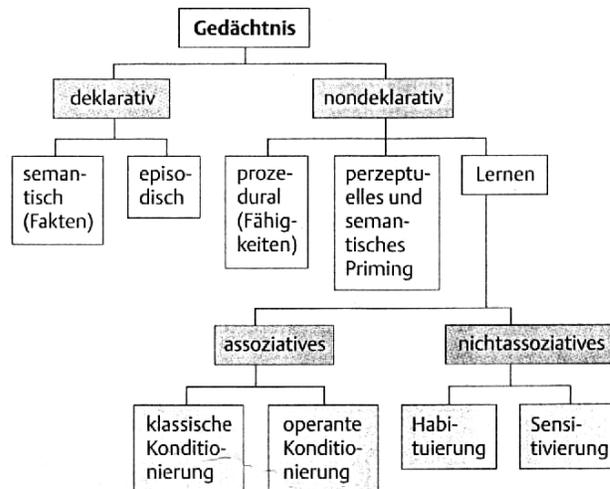
➤ **Habituation und Sensitivierung**

Habituation und Sensitivierung finden statt, wenn ein Individuum mehrfach mit einem einzelnen Reiztypus, z.B. Tönen oder Lichtblitzen, konfrontiert wird. Der Prozess des Aufbaus dieser Art des nichtdeklarativen Gedächtnisses wird dem nichtassoziativen Lernen zugeordnet. Die Habituation (Gewöhnung) findet in einer Verhaltensabschwächung auf wiederholte Reize Ausdruck (ECKERT, 1993). So erschrecken die meisten Menschen beim ersten Auftreten eines lauten Geräuschs; diese Reaktion nimmt aber bei Wiederholung sehr rasch ab. Das bedeutet, dass Habituation ein ganz wesentlicher Prozess ist, der den Organismus befähigt, wiederholte „alltägliche“ Reize zu ignorieren und somit die mentalen Ressourcen für neue und wichtige Stimuli zu reservieren. Bei der Sensitivierung handelt es sich um die gegenteilige Reaktion, d.h. es tritt bei Wiederholung eines besonders schädlichen Reizes eine Empfindlichkeitssteigerung auf (VAN DEN BERG et al., 2000).

➤ **Priming**

Priming wird auch sensorisches Wiedererkennen genannt. Priming liegt vor, wenn ein Ereignis A die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses B vergrößert, das mit A assoziiert ist. Es erfolgt eine unterschwellige Aktivierung eines ganzen Systems von Assoziationen. Dies erleichtert das Wiedererkennen schon einmal erlebter Situationen. Neue Erkenntnisse

zeigen, dass beispielsweise bei amnestischen Störungen (Gedächtnisverlust) und in frühen Stadien der Alzheimer-Erkrankung Priming-Prozesse erhalten bleiben und therapeutisch nutzbar gemacht werden können (WEISKRANTZ, 1997; VAN DEN BERG et al., 2000).



**Abb. 1: Unterteilung des Gedächtnisses in ein deklaratives und ein nichtdeklaratives Gedächtnis (nach MILTNER und WEISS, 1999)**

### 2.7.3 Kurzzeitgedächtnis

Das Kurzzeitgedächtnis hat eine deutlich geringere Speicherkapazität als das sensorische Gedächtnis. In ihm werden Informationen bis zu einer Zeitdauer von Minuten gespeichert. Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre belegen, dass auch das Kurzzeitgedächtnis keine Einheit darstellt, sondern mindestens aus einem visuell-räumlichen und einem phonologischen Speicher sowie einer zentralen Exekutiven besteht, die wiederum weitgehend unabhängig voneinander agieren. Der phonologische Teil ist für das Lautverständnis und für die Lautäußerung verantwortlich. Er umfasst die vorübergehende Speicherung und die Wiedergabe von gehörten Äußerungen. Der visuo-spatiale Teil enthält und manipuliert visuell-räumliche Informationen (BADDELEY, 1998). In Tierstudien werden nur die visuell-räumlichen Aspekte untersucht (GOLDMAN-RAKIC, 1988).

Das Kurzzeitgedächtnis befindet sich unter anderem im präfrontalen Kortex, im okzipitalen und im parietalen Lappen des Gehirns. Anatomisch ist das Kurzzeitgedächtnis unabhängig vom Langzeitgedächtnis, aber teilweise in seiner Funktion von diesem abhängig, z.B. zur Verarbeitung phonologischer Informationen. Weniger deutlich zeigt sich die Abgrenzung zum Arbeitsgedächtnis, das ebenfalls eine begrenzte Speicherkapazität und eine Zeitspanne im Minutenbereich für die aufgenommenen Informationen besitzt. Ihm kommt jedoch eine Son-

derstellung hinsichtlich der Kommunikation mit dem Langzeitgedächtnis, aber auch in Bezug auf das Bewusstwerden der Inhalte dieses Speichers zu. Das Arbeitsgedächtnis erfordert flexible Stimulus-Reaktions-Assoziationen und ist höchst empfänglich für Störungen (OLTON et al., 1979).

#### **2.7.4 Langzeitgedächtnis**

Als Langzeitgedächtnis wird das Gedächtnis für langfristige Speicherung von Wahrnehmungen mit Konsolidierung von Engrammen bezeichnet (KLINKE und SILBERNAGL, 2000). Dieses Gedächtnis besitzt eine nahezu unbegrenzte Speicherkapazität und lässt eine teilweise permanente Speicherung zu. Das Langzeitgedächtnis ist sehr resistent gegen alle Störungen. Auch nach langer tiefer Bewusstlosigkeit, schweren neurologischen Erkrankungen oder häufigen epileptischen Anfällen, wird es nur wenig beeinträchtigt. Man kann daraus schließen, dass eine sehr stabile, d.h. wahrscheinlich strukturelle Konsolidierung vorliegt.

#### **2.7.5 Mechanismus des Gedächtnisses**

Viele Zellen ändern ihre Erregbarkeit in Abhängigkeit von der Frequenz ihrer Erregung. Speziell im Hippokampus können nach Reizung die Empfindlichkeitsschwellen für nachfolgende Reize über Minuten bis zu Stunden hin verändert werden (KLINKE und SILBERNAGL, 2000). Lernen und Gedächtnis beruhen auf strukturellen Veränderungen in den synaptischen Verschaltungen und der Effizienz synaptischer Übertragung. Die Langzeitpotenzierung stellt ein anerkanntes und verbreitetes Modell für die an den Synapsen ablaufenden Prozess dar. Durch eine starke Depolarisation werden die zukünftigen Übertragungseigenschaften der Synapse geändert. Dabei spielen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA) eine besondere Rolle, deren Aktivierung kurz-, mittel- und langfristige Veränderungen an der Prä- und vornehmlich an der Postsynapse nach sich zieht. Die Gedächtnisinhalte werden nicht in einer einzelnen Zelle oder Synapse repräsentiert, sondern hierfür sind neuronale Netze notwendig (MILTNER und WEISS, 1999).

## 2.8 Verhalten und Verhaltensstörungen

Als Verhalten wird die Gesamtheit der endogen verursachten (Spontan-) Aktivitäten und der Reaktionen auf Umweltreize bezeichnet. Es basiert auf ererbten Handlungsweisen und erworbenen Erfahrungen. Die ererbten Verhaltensweisen sind konstant, man spricht auch von Erbkoordination, und tritt immer in bestimmten Situationen als Instinkthandlung auf. Treten kurzzeitige oder andauernde deutliche Abweichungen vom normalen, artspezifischen Verhalten auf, spricht man von einer Verhaltensstörung (GÜTTNER, 1993). Man kann zwischen psychisch bedingten und nicht psychisch bedingten Verhaltensstörungen unterscheiden. Psychisch bedingte Verhaltensstörungen, auch psycho- oder umweltreaktiv genannt, lassen sich unterteilen in:

### **Früherworbene reaktive Verhaltensstörungen auf Grund von:**

- Fehlprägungen,
- versäumter Sozialisierung,
- Aufzucht in reizarmer Umwelt.

### **Aktualreaktive Verhaltensstörungen:**

- als Antwort auf konfliktauslösende oder triebfrustrierende Umweltgegebenheiten.

### **Residualreaktive Verhaltensstörungen:**

-bleiben nach Wegfall der aktualreaktiven Verhaltensstörungen bestehen (GÜTTNER, 1993). Nicht psychisch bedingte Verhaltensstörungen sind chemisch-physikalischer Art, beispielsweise aufgrund einer Mangelernährung (SAMBRAUS, 1978). Verdächtig für eine zu erwartende Entstehung von aktualreaktiven Verhaltensstörungen, ist die auffällige Zunahme von Intensionsbewegungen (Instinktbewegungen), Leerlaufbewegungen, Übersprungs- bewegungen (Ersatzhandlungen) und übersprungsähnlichen Handlungsabläufen (BOGNER et al., 1984). BROWN et al. (1987) beschreiben in diesem Zusammenhang das zwanghafte Schwanzjagen beim Hund. Krankheit und Leiden drücken sich immer durch Verhaltensänderung aus. Diese können von Lethargie und Appetitlosigkeit bis zur Übererregbarkeit oder exzessiver Selbstbeleckung reichen (DODMAN et al., 1988). Die extremste Form solcher Verhaltensstörungen ist wohl die Selbstverstümmelung oder Automutilation, bei der die Tiere in einer Form des Kannibalismus eigene Körperteile abfressen oder anderweitig zerstören (IMMELMANN, 1982).

### **2.8.1 Verhaltensstörungen bei Labortieren**

WÜRBEL und STAUFFACHER (1994) weisen auf Verhaltensstörungen bei Labormäusen hin, die unter allgemein üblichen Verhältnissen gehalten werden. Vor allem das Benagen der Käfiggitterstäbe ("wire-gnawing") und das nervöse Anspringen der Wände ("jumping") wird von den Tieren als stereotyper Bewegungsablauf ausgeübt. MASON (1991) führt derartige Stereotypien bei Labortieren auf die suboptimalen Haltungsbedingungen und die sich daraus entwickelnde Frustration und den dadurch entstehenden Stress, sowie auf die fehlende Stimulation zurück. Seiner Ansicht nach sind dies Auslöser für die Umwandlung natürlicher Verhaltensweisen in eine ziellose stereotype Bewegung. Das Benagen der Käfiggitter beschreibt STAUFFACHER (1992) auch als Stereotypie bei Kaninchen. Er stellt dieses weit verbreitete Verhaltensproblem als Charakterzug von in Gefangenschaft gehaltenen Nagern dar. Bei Laborratten ist ein derartiges Verhalten bei einer bestimmten Zuchtlinie beschrieben (JAKOBS et al., 1984). IGLAUER et al. (1995) berichten über eine bei einer einzelnen Kaninchenzuchtlinie auftretende Automutilation. Beginn ist ein zwanghaftes Lecken an den Extremitäten. In Folge werden die betroffenen Körperteile angebissen. Die Tiere zeigen ansonsten keine klinischen Auffälligkeiten. Eine Änderung der Haltungsbedingungen führt zu keiner Besserung. Lediglich durch regelmäßige Gabe des Dopamin-Antagonisten Haloperidol kann die Selbstverstümmelung unterbrochen werden.

Automutilationen insbesondere bei der Ratte, sind größtenteils auf neurologische Eingriffe zurückzuführen. CODERRE et al. (1986) führen an, dass Selbstverstümmelung an denervierten Gliedmaßen ein Hinweis auf chronische Schmerzen und Dysästhesie sind. So beginnen Ratten nach einer Rhizotomie der Dorsalwurzeln C5 bis T1 mit Selbstverstümmelung an den Vorderextremitäten (SUAUDEA et al., 1989). Bei einer Injektion von reinem Glycerol in den N. ischiadicus bei Ratten, werden myelinisierte als auch unmyelinisierte Nervenfasern zerstört, es kommt wiederum zur Automutilation (VALLANT et al., 1988).

### **2.8.2 Verhaltenstest**

Ein Verhaltenstest ist ein ethologischer Funktionstest, bei dem das Verhalten als Hinweis für funktionelle Störungen genutzt wird (GÜTTNER, 1993). Ebenso kann er verwendet werden um eine subjektiv nicht feststellbare Reduzierung der Lebensqualität zu entdecken, da sich eine Krankheit oder ein Leiden in einer Änderung des Verhaltens ausdrücken kann (GRAUVOGEL, 1983). Probleme bereitet die Bewertung des Verhaltens von Laborratte und Wildform, da die natürliche Lebensform der Wanderratte sehr wenig bekannt ist, und der Lebens-

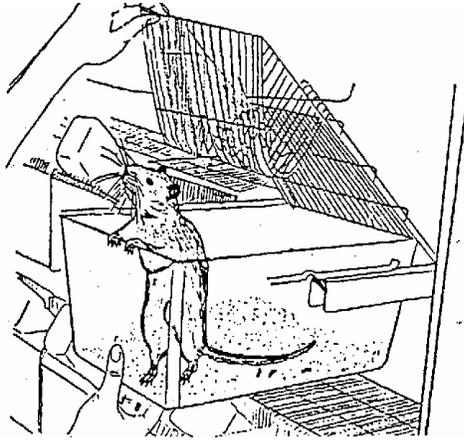
raum der Laborratten stark eingeschränkt ist. Die Bewertung der möglichen Verhaltensänderungen erfordert daher viel Erfahrung und wird häufig durch den subjektiven Eindruck des Beobachters beeinflusst (MARTIN und BATESON, 1993). Methoden, bei denen die Versuchstiere aktiv zu beobachtende Testaufgaben zu bewältigen haben, bieten den Vorteil einer objektiven, eventuell sogar messbaren Bewertung auftretender motorischer oder physischer Defizite (SPINELLI und MARKOWITZ, 1987). Für die Beurteilung des Verhaltens von Labornagern in Verhaltenstests, mit dem Ziel, eine Aussage über den Grad der Störung des Wohlbefindens des einzelnen Tieres machen zu können, muss eine Vergleichsgruppe gebildet werden. Die Vergleichsgruppe wird unter den gleichen Verhältnissen wie die Versuchsgruppe gehalten und unterscheidet sich auch hinsichtlich des Alters, Geschlechts und anderen wichtigen Einflussgrößen, wie z.B. einer Narkose, nicht von der Versuchsgruppe. Im Gegensatz zur Versuchsgruppe ist sie keinen sonstigen Manipulationen ausgesetzt (ARCHER, 1973).

Die Suche nach neuen Testverfahren, die noch besser die Wirkung von Eingriffen an Versuchstieren, wie z.B. den Einfluss von Pharmaka auf das Verhalten, erkennen lassen oder neue Aspekte dieser Wirkung deutlich machen, hat in jüngster Zeit auch zur Einbeziehung von Verhaltensuntersuchungen geführt als Konsequenz der Erfahrung, dass Lichtbedingungen, aktuelle Versuchszeit und versuchsbedingter Umgang mit den Tieren, das sogenannte Handling, über Verhaltensänderungen und physiologische Wirkungen das Versuchsergebnis beeinflussen. Verhaltenstests bieten einige Vorteile gegenüber anderen Methoden (PALISSA und BECKER, 1986):

- Verhalten ändert sich (in der Regel) schon, bevor physiologische oder andere Wirkungen einer applizierten Substanz erkennbar werden.
- Verhaltenstests arbeiten rückwirkungsarm und -frei. Das Versuchstier muss während der Untersuchung weder berührt noch getötet werden. Für die Datenerfassung sind direkte Eingriffe in der Regel nicht nötig.
- Verhaltenstests sind meist zeit- und materialökonomischer als die herkömmlichen Verfahren.
- Viele Verhaltenstests sind automatisierbar, die Datenerhebung kann mechanisiert werden und dadurch sehr rationell und EDV-gerecht erfolgen.

#### ➤ **Home-Cage-Emergence-Test**

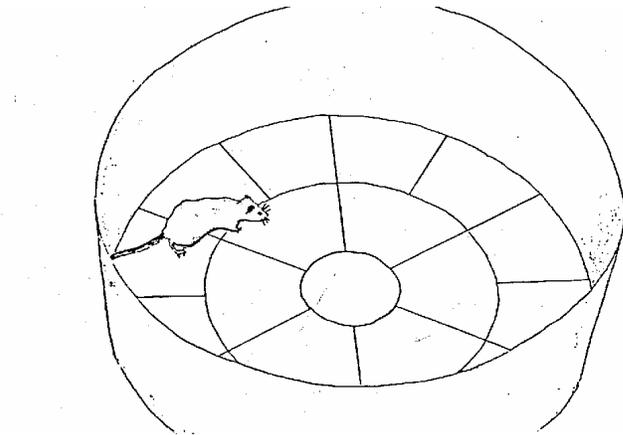
Hierbei wird das Verhalten der Ratten, nach dem Öffnen ihres „Wohnkäfigs“, beurteilt. Mit diesem Test werden das Erkundungsverhalten, die Emotionalität und die Ängstlichkeit der Tiere ermittelt (WILLIAMS und WELLS, 1970).



**Abb. 2: Home-Cage-Emergence-Test (PACHTNER, 1998)**

➤ **Open-field-Test**

Das Tier wird in eine gut beleuchtete runde Arena gesetzt. Auf dem Boden sind 19 Felder unterteilt. Bewegen der Pfote, sowie das Putzen und Aufrichten, dienen als Untersuchungsparameter. Als Zielgröße wird die Emotionalität verwendet (HALL, 1934; BROADHURST, 1957).



**Abb. 3: Open-field-Test (PACHTNER, 1998)**

➤ **Automatisierter Bewegungsmesser**

Dieser Test basiert auf den Prinzipien des Open-field-Testes, wobei die Aktivität der Tiere mit Hilfe eines Netzes von Infrarotlichtschranken gemessen wird. Mit diesem Test wird die motorische Aktivität der Tiere bestimmt (SANBERG et al., 1985).

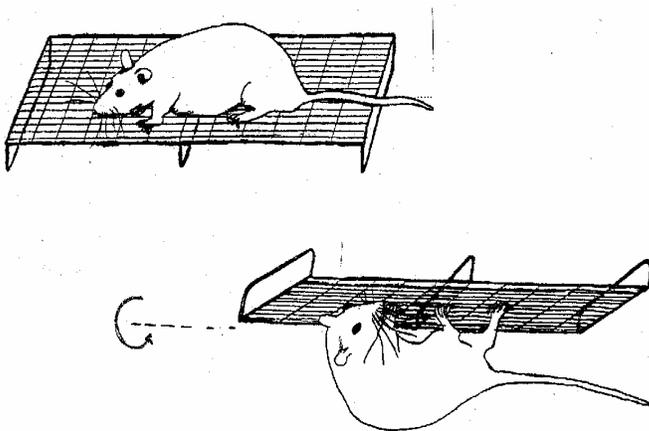
➤ **Gleichgewichts-Balken-Test**

Bei diesem Test wird ein Versuchstier auf einen 2,5 cm breiten Holzbalken gesetzt, der in 40 cm Höhe über einer weichen Unterlage befestigt ist. Mit diesem Test werden der Gleichgewichtssinn und die Körperkraft beurteilt (COMBS und D´ALECY, 1987; SHAPIRA et al., 1995).

➤ **Drahtgittertest ("screen-test")**

Man benutzt hierzu ein 30 cm×45 cm Drahtgitter mit 1,5 cm weiten Maschen. Das Gitter ist etwa 30 cm über einer weichen Unterlage angebracht. Die Ratte wird auf das horizontal (0 °) gestellte Gitter gesetzt, das Gitter dann langsam erst in vertikale (90 °) Position und weiter in umgekehrt horizontale (180 °) Lage gewendet. Normalerweise sind Ratten in der Lage, längere Zeit in der vertikalen oder umgekehrt horizontalen Position auszuharren. Außerdem drehen sie sich zur Orientierung, so dass sie am vertikalen Gitter mit dem Kopf nach oben oder unten schauen.

Es wird gemessen, wie lange sich das Tier in den verschiedenen Neigungswinkeln festhalten kann. Dieser Test dient als Indikator für die Muskelkraft, den Gleichgewichtssinn und nach dem Fallenlassen aus der umgekehrten Horizontalen für das Gleichgewichtsverhalten und die Stellreflexe (COMBS und D´ALECY, 1987).



**Abb. 4: Drahtgittertest (PACHTNER, 1998)**

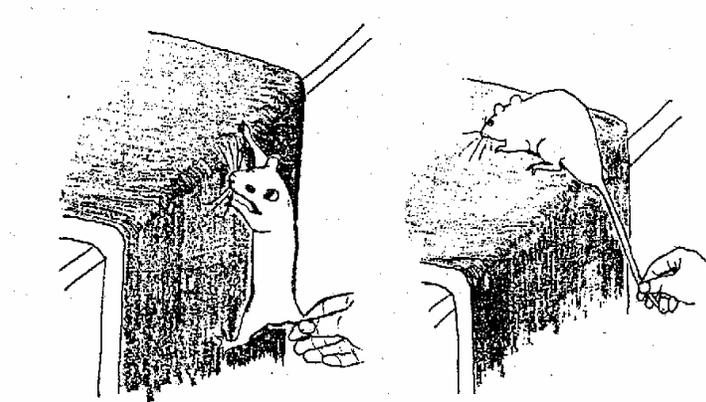
➤ **Greif-Zug-Test**

2 Möglichkeiten bestehen für diesen Test:

a) Hierbei wird die Fähigkeit bestimmt, sich mit den Vorderpfoten an einem 0,5 cm dicken, horizontal gespannten Seil festzuhalten. Dabei kommt es auf die Zeitdauer an, bis die Ratte

herunterfällt, und auf die Tatsache, ob das Tier die Fähigkeit besitzt mit einem Hinterbein das Seil zu erfassen.

b) Zwei im rechten Winkel verklebte Sperrholzplatten werden mit einem Teppich überzogen, der den Tieren ausreichend Halt bietet und es ihnen ermöglicht, sich daran hochzuziehen. Die Ratte wird mit den Vorderpfoten an die Kante der Plattform gesetzt und losgelassen. Sie muss sich nun über die Teppichkante auf die horizontale Fläche ziehen ("Prehensil-traction-test"). Das Greifvermögen, die Muskelkraft und das Gleichgewichtsgefühl werden so beurteilt (COMBS und D'ALECY, 1987).



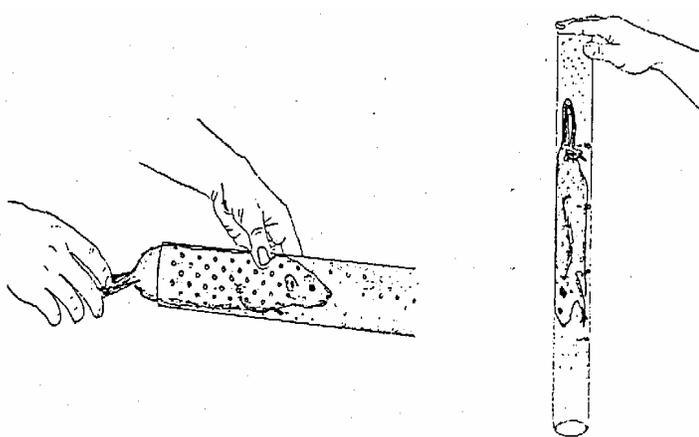
**Abb. 5: Greif-Zug-Test (PACHTNER, 1998)**

➤ **Exploration-Box-Test**

Die Tiere werden in einen Untersuchungskäfig gesetzt, in dessen Ecke sich eine nur zu einer Seite hin offene Box mit vier Objekten (Holzstück, Futterpellet, Glaskrug und Pappschachtel) befindet. Der Test erlaubt die Untersuchung von Vermeidungs-, Annäherungs- und Gewöhnungsverhalten, sowie die Beurteilung der Umwelterkundung (OTTER et al., 1997).

➤ **Chimney-Test**

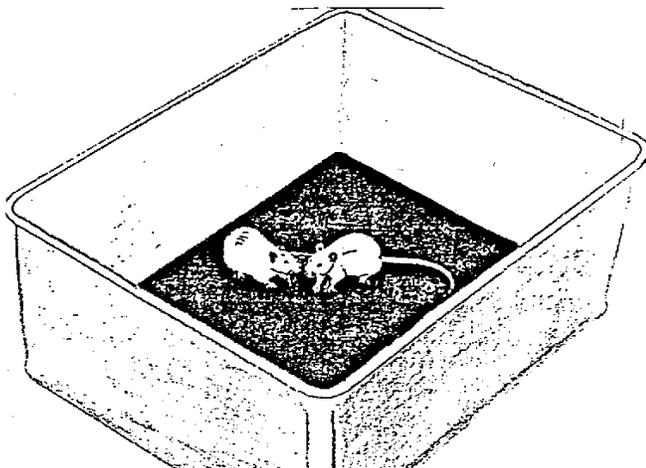
Die Versuchsratte wird mit dem Gesicht vor die Öffnung einer waagrecht auf dem Tisch liegenden durchsichtigen Plastik- oder Glasröhre gesetzt und veranlasst in die Röhre hineinzulaufen. Erreicht sie das hintere Ende der Röhre wird diese senkrecht aufgestellt und die Ratte muss rückwärts wieder hinausklettern. Mit diesem Test untersucht man die negative Geotaxis, das Koordinationsvermögen, die Muskelleistung das Erkundungsverhalten, die Schreckhaftigkeit und die Fluchtbereitschaft (BOISSIER et al., 1960; PALISSA und BECKER, 1986).



**Abb. 6: Chimney-Test (PACHTNER, 1998)**

➤ **Social-Interaction-Test**

Dabei wird das Tier einerseits mit einer hell erleuchteten, fremden Umgebung, andererseits mit einem unbekanntem, ihm in Geschlecht und Größe entsprechenden Tier konfrontiert. Aufgrund der Reaktionen des Versuchstieres wird indirekt auf den Grad der Ängstlichkeit geschlossen. Von Relevanz sind dabei die Parameter Schnuppern, Knabbern, Putzen, Nachlaufen, auf den Partner klettern oder unter ihn kriechen, ebenso aggressive Begegnungen wie Treten, Boxen und auf den Partner springen (FILE und HYDE, 1977).



**Abb. 7: Social-Interaction-Test (PACHTNER, 1998)**

### ➤ Maze-Tests

Bei diesen Tests werden umweltbedingte, optisch-räumliche Aufgaben gestellt. Es gibt eine Vielzahl von Mazes, die man nach verschiedenen Kriterien unterscheidet (HODGES, 1996):

-Aufbau: einfache (z.B. Water-Maze) und komplizierte (z.B. Radial-Arm-Maze) Konstruktionen

-Fähigkeiten: visospatiale, assoziative oder sensorische Fähigkeiten

-Aufgabenstellungen: spontane Erkundung bis hin zu komplexen Entscheidungen

-Motivation (Beweggründe der Tiere, die gestellte Aufgabe zu lösen): Flucht aus Angst, Suche nach Zufluchtsmöglichkeiten, die Neugierde zu Erkunden oder Fressen zu finden.

Maze-Tests zeigen unterschiedliche Arten von Lern- und Gedächtnisprozessen bei Tieren, besonders in Bezug auf Medikamente und verschiedene Sorten von Gehirnverletzungen. Deshalb ist nicht jeder Maze-Test geeignet für gleiche Untersuchungen. Somit kann beim Water-Maze die visuell-räumliche Orientierung gemessen werden, er ist aber nicht geeignet für die Bewertung von Langzeitgedächtnisdefiziten. Dagegen ist der Radial-Arm-Maze für die Untersuchung für diese Defizite von Vorteil (HODGES, 1996).

#### a) Morris-Water-Maze

Die Tiere werden in ein mit vier Orientierungspunkten versehenes Wasserbecken gebracht und müssen schwimmend eine im Becken für die Ratten nicht sichtbar gelegene, überschwemmte Plattform erreichen. Der Water-Maze ist für die Untersuchung der räumlichen Orientierung und der motorischen Aktivität gut geeignet (MORRIS, 1984; MORRIS et al., 1986).

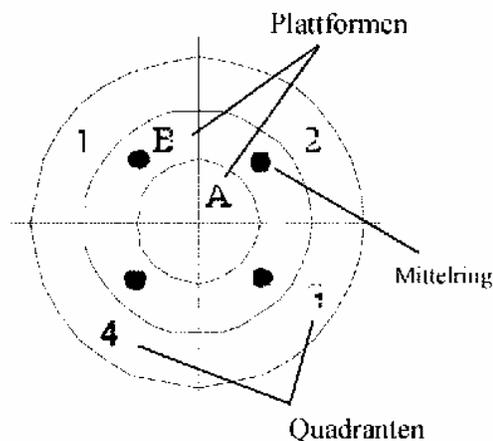


Abb. 8: Morris-Water-Maze (HODGES, 1996)

### b) Radial-Arm-Maze

Es handelt sich um eine strahlenförmige Anordnung mit 8 Armen und einem oktaederförmigem Zentrum. Am Ende jedes Armes befindet sich eine Vertiefung, in die Futter hineingelegt wird, welche die ins Zentrum gesetzte Ratte suchen muss. Mit diesem Test, werden die räumliche und die visuell-räumliche Orientierung die motorische Aktivität, sowie das Arbeits- und das Langzeitgedächtnis untersucht (HODGES, 1996).

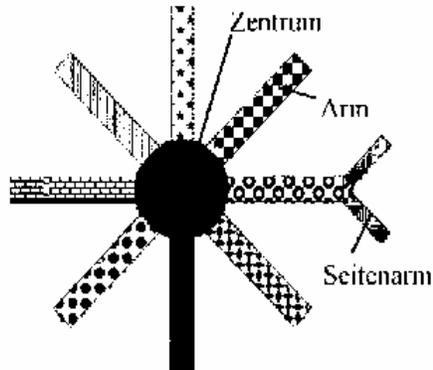


Abb. 9: Radial-Arm-Maze (HODGES, 1996)

### c) 3-Door-Runway

In einer rechteckigen schmalen Box, befinden sich 4 Barrieren. Jede der Barrieren besitzt 3 Türen, von denen sich nur eine öffnen lässt. Am Ende der Strecke befindet sich Futter. Die Kombination der sich öffnenden Türen ändert sich täglich. Diese Testanordnung lässt Aussagen zu, über das Arbeitsgedächtnis und das schnelle Lokalisationslernen (HODGES, 1996).

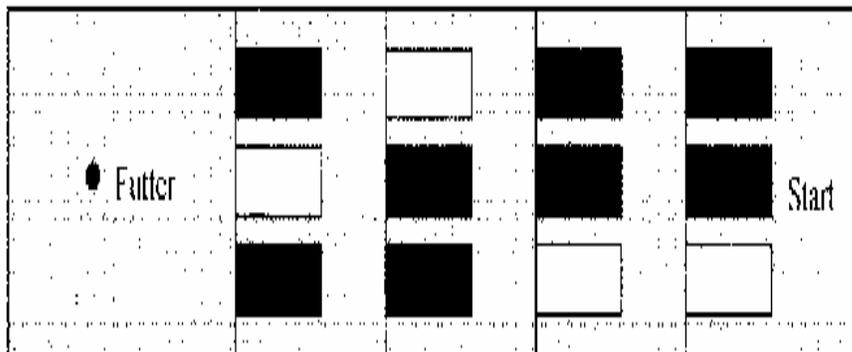


Abb. 10: 3-Door-Runway (HODGES, 1996)

### **2.8.3 Weitere spezifische Verhaltenstests zur Identifizierung eines asymmetrischen Bewegungsablaufs bei der Ratte**

- “Tail hang“: Die Ratte wird an der Schwanzbasis ca. 10 Sekunden in der Höhe gehalten. Gesunde Ratten strecken die Vorderfüße Richtung Boden und leicht vom Körper weg. Die Hinterfüße sind fast rechtwinklig vom Körper weggestreckt. Werden die Tiere einige Sekunden in dieser Position gehalten, beginnen sie nach links und rechts zu schwenken und eventuell auch sich nach oben zu ziehen.
- “Righting“: Das Versuchstier wird 25 cm über einer 5 cm dicken Schaumstoffdecke auf dem Rücken gehalten und dann fallengelassen. Sie drehen sich sofort, um auf allen 4 Füßen zu landen.
- “Withdrawal from an edge“: Das Tier wird an eine Kante eines Tisches (100 cm Höhe) gesetzt und am Hinterteil unterstützt. Beide Vorderpfoten sind über der Kante. Die Richtung in welche die Ratte als erstes geht wird dokumentiert.
- “Behavioural trap“: Eine Ratte wird in einen Gang gesetzt, mit dem Gesicht zur Sackgasse. Rechts und links ist ein Abstand von 1 cm-5 cm zur Wand. Normalerweise dreht die Ratte sich um, bevor sie das Ende der Gasse erreicht.
- “Corner“: Bei diesem Versuch setzt man eine Ratte in eine Ecke und beobachtet in welche Richtung sie sich dreht um aus der Ecke zu gelangen. Gesunde Ratten laufen in der Box umher, tasten mit der Schnauze die Wände ab und machen Männchen, bevor sie sich drehen.
- “Floor“: Die Ratte wird auf den Boden des Tierstalls gesetzt. Dem Tier wird erlaubt vorwärts zu laufen bis es eine Körperlänge lang rechts oder links geht. Die Ratte schwenkt den Kopf von einer Seite zur anderen und wenige Sekunden später, beginnt sie vorwärts zu laufen, mit kontinuierlichem Schwenken des Kopfes. Die Tiere laufen normalerweise dann rechts oder links zu Objekten oder dunkleren Plätzen.

KOLB und WISHAW (1985) testen diese Versuche an Ratten, welche einer einseitigen Gehirnläsion (dekortizierten Hemisphäre) unterzogen werden. Sie stellen fest, dass diese Tiere zur kontralateralen Seite der Gehirnläsion tendieren, wenn sie an einer Stelle gehalten werden, z.B. beim „Tail hang“, „Righting“ und „Withdrawal from an edge“. Andererseits tendieren sie zur ipsilateralen Seite bei vorwärtsbewegenden Tests, wie z.B. beim „Behavioural trap“, „Corner“ und „Floor“.

Gesunde Ratten zeigen keinerlei Tendenz zu einer bestimmten Richtung und drehen sich nach dem Zufallsprinzip.

### 2.8.4 Der modifizierte Hole-Board-Test nach OHL et al. (1998)

Der Terminus "Hole-Board" ist der Begriff für ein ursprünglich zur Untersuchung des Explorationsverhaltens bei Nagetieren etablierten Testparadigmas (FILE und WARDILL, 1975). Das modifizierte Hole-Board nach OHL und Mitarbeitern (1998) wurde zuerst für Tupajas entwickelt und für Ratten weiter modifiziert (OHL et al., 2001).

Das modifizierte Hole-Board besteht aus einer rechteckigen Platte mit 15 in das Hole-Board eingelassenen Löchern. Jedes Loch ist durch eine Rückstellfeder mit einem Deckel verschlossen. In jeweils 3 dieser Löcher befindet sich eine Futterbelohnung, wobei sich die Lochkombination täglich ändert. Gemessen werden, die Zeit bis die Tiere das erste Loch besuchen, die Zeit bis sie alle 3 Futterbelohnungen gefressen haben, die Zeit und Häufigkeit der Kontaktaufnahme zu den Artgenossen, die Kotabsatzrate, das Putzen, das Männchen machen und die Zeit und Häufigkeit des Betretens/Verlassens des Hole-Boards.

Der modifizierte Hole-Board-Test nach OHL et al. (1998), wurde in früheren Studien von MANNIS (2001) und MICHAELIS (2002) getestet und ist ein räumlicher und visuell-räumlicher Test, der die Untersuchung des deklarativen Gedächtnisses und des Arbeitsgedächtnisses von Ratten ermöglicht. Ebenso kann dabei die Motivation, die Exploration und die Angst bewertet werden.

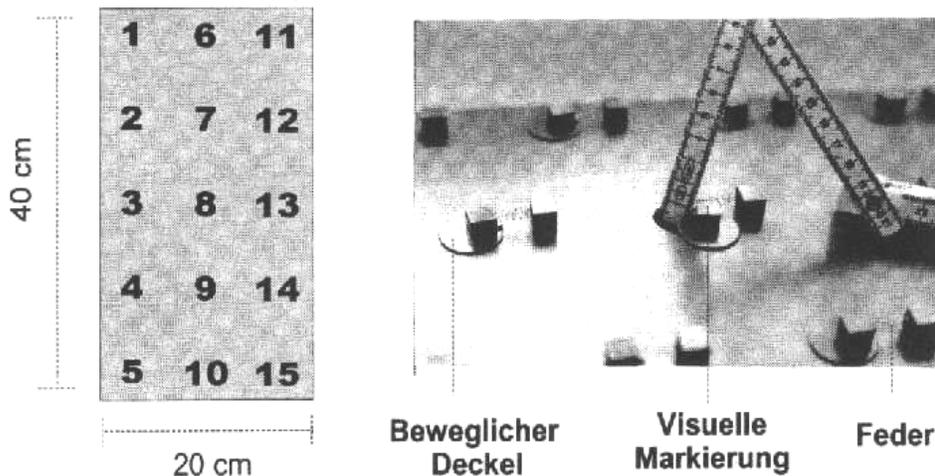


Abb. 11: Der modifizierte Hole-Board-Test nach OHL et al. (1998)

### **3 Eigene Untersuchungen**

#### **3.1 Zielvorstellungen**

Die vorliegende Untersuchung soll klären, ob sich bei Ratten Veränderungen der kognitiven Leistung, der neurologischen Funktion und dem allgemeinen Verhalten unter EKZ, mit einem technisch verbesserten, an die Größe der Ratte adaptierten Oxygenator, darstellen lassen. Zur Dokumentation etwaiger Veränderungen werden der Hole-Board-Test, der Greif-Zug Test und der Drahtgittertest eingesetzt.

Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäß § 8 des Deutschen Tierschutzgesetzes durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

#### **3.2 Untersuchungsgut und Methoden**

##### **3.2.1 Versuchstiere**

Als Versuchstiere werden 20 männliche Sprague-Dawley-Ratten (Firma: Charles River, Stamm: CD, in Sulzfeld) verwendet.

Die Tiere werden zur Gewöhnung an den Tierstall 45 Tage vor Versuchsbeginn als Absetzer (50 bis 70 g) eingestallt und jeweils zu viert in einen Käfig (55 cm×34 cm, Makrolon Typ III) eingesetzt. Nach 22 Tagen, eine Woche vor Beginn des Versuches, werden sie zur Akklimatisation in einen, für den Verhaltenstest konstruierten Käfig umgesetzt.

Der Tierstall ist klimatisiert, mit einer Raumtemperatur von 21 bis 24 °C. Die Luftfeuchtigkeit beträgt ca. 60 %. Hell- und Dunkelphasen werden in einem 12 Stunden-Rhythmus über eine Zeitautomatik gesteuert. Die Lichtintensität beträgt in der Hellphase maximal 100 Lux. Ein Radio ist ebenfalls an die Zeitautomatik angeschlossen und läuft während der Hellphase, um die Tiere an Geräusche außerhalb und innerhalb des Tierstalls zu gewöhnen.

Futter (Altromin-Haltung 1324, Altromin GmbH, Lage) und Leitungswasser aus einer Nippeltränke erhalten die Tiere ad libitum. Die Käfige sind mit entstaubtem und entkeimtem Weichholzgranulat (Altromin GmbH, Lage) eingestreut. Die Einstreu wird zweimal in der Woche vollständig gewechselt.

Der Käfig, in den die Ratten eine Woche vor Versuchsbeginn gesetzt werden, ist eine aus 1cm dickem, grauen PVC bestehende Kiste, welche die Grundmaße 60 cm×80 cm besitzt und eine Höhe von 50 cm. Der Käfig wird in 4 Räume unterteilt, mit Hilfe von 5 durchsichtigen PVC-Trennwänden. In diesen Trennwänden sind im Abstand von je 5 cm Löcher mit einem Durchmesser von 2 cm, um einen Geruchskontakt der Tiere zu ermöglichen und dadurch die

Haltung, als auch den Verhaltenstest möglichst stressfrei zu gestalten. 2 Trennwände in der Längsrichtung des Käfigs sind fest installiert, die 3 anderen in der Breite sind herausnehmbar. Eine Hälfte des Käfigs ist die Versuchsarena. Die andere Hälfte ist der Heimkäfig, dieser wird durch die Trennwände in 3 gleichgroße (je 19×39 cm<sup>3</sup>) Abteilungen geteilt, mit jeweils 2 Ratten pro Abteil. An der Vorderseite jedes Tierabteils befindet sich ein Loch für den Metallnippel der Trinkflasche und eine Futterraufe. Die Trinkflaschen und Futterraufen, werden von außen am Käfig befestigt. Eine Abdeckung (Firma: Moradelli, Lochfeldraster, Quadratlochung 1 cm×1 cm) wird über den gesamten Käfig gelegt, da die Ratten an den gelöcherten Trennwänden hinaufklettern können.

### **3.2.2 Versuchsplan**

Die Tiere werden nach einer Randomisierungsliste in zwei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe wird am Tag 0 unter Narkose an eine extrakorporale Zirkulation angeschlossen. Die Tiere der Kontrollgruppe werden über einen vergleichbaren Zeitraum lediglich narkotisiert und instrumentiert. Alle Tiere werden vor dem Eingriff dem modifizierten Hole-Board-Test unterzogen. Hierbei lernen sie eine Futterbelohnung aus jeweils drei markierten von den insgesamt 15 Löchern des Hole-Boards herauszuholen. Der Test wird nach dem Eingriff fortgeführt und bietet somit die Möglichkeit, die kognitiven Fähigkeiten vor und nach der EKZ zu vergleichen.

**Tab. 1: Übersicht über den zeitlichen Versuchsablauf**

Versuchsablauf	Tag
Ankunft der Tiere als Absetzer im Rattenstall Einsetzen von je 4 Tieren in einen Makrolon Typ III-Käfig	-45
Einsetzen der Tiere, in den für den Test konstruierten Versuchskäfig Keine Trennwände im Käfig.	-22
Gewöhnungsphase: Hole-Board wird über Nacht mit Puffreis in den Käfig gelegt.	-15
Auswahlverfahren: Trennwände werden in den Käfig eingeschoben Die geeigneten Tiere werden für den Versuch ausgewählt.	-14
3 Durchläufe ohne Federn und Markierungen	-13 (1. Abend)
4 Durchläufe mit jeweils 3 markierten Löchern Die ersten 2 Durchläufe ohne Rückstellfedern, die letzten 2 mit Rückstellfedern.	-12 (2. Abend)
Beginn mit der Protokollierung im Computerprogramm Täglicher Test mit wechselnden Lochsequenzen.	-11 (3. Abend)
Zusätzliche Aufnahme von Gewicht, Trink- und Futtermenge ins Protokoll, sowie neurologische Untersuchungen bis zum Ende des Versuchs. „Baseline“ bis einschließlich Tag 0.	Tag -3
Normaler Versuchsablauf, danach Operation.	Tag 0
Normaler Versuchsablauf.	Tag 1 bis Tag 10
Euthanasie nach Beendigung der 5 Durchläufe.	Tag 10

### **3.2.3 Versuchsvorbereitung**

#### **3.2.3.1 Der modifizierte Hole-Board-Test nach Ohl**

Das modifizierte Hole-Board besteht aus einer 25 cm×40 cm großen, 1cm dicken Platte aus grauem, undurchsichtigem PVC. Darin sind 15 Löcher mit einem Durchmesser von 2 cm und einer Tiefe von 0,7 cm eingelassen. Jedes Loch ist entsprechend seiner Lage mit einer Nummer von 1 bis 15 kodiert. Die Löcher werden von runden PVC-Scheiben mit einem Durchmesser von 2,8 cm und einer Stärke von 0,2 cm bedeckt. Die Scheiben sind mit einer Schraube so als Drehpunkt angebracht, dass sie das darunter liegende Loch freigeben können. Auf jeder der Scheiben ist in deren Mitte ein 1 cm×1 cm großer PVC-Würfel aufgeklebt. In der der Schraube zugewandten Seitenfläche des Würfels, befindet sich ein 0,3 cm tiefes Loch mit einem Durchmesser von 0,5 cm. 2 cm gegenüber dem Würfel ist ein weiterer Würfel auf dem Board fixiert. Dieser hat ebenfalls eine Bohrung an der Seitenfläche, die dem Würfel auf der Scheibe zugewandt ist. In diese Bohrungen wird eine Metallfeder gesteckt, welche bewirkt, dass sich das Loch automatisch durch die Rückstellkraft der Feder schließt. Drei der Würfel auf den Deckeln werden mit einem weißen Leukoplast-Klebestreifen markiert. Die Markierungen, und damit die Lochsequenz, werden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und wechseln täglich.

#### **3.2.3.2 Die Futterbelohnung**

In die markierten Löcher wird ein, in Johannisbeeraroma eingetauchtes Puffreiskorn gelegt (Knusperpuffreis®, Frigo-Werk, Remshalden). Die Johannisbeerlösung (Mikro-Plus®, Konzentrate GmbH, Stadtoldendorf) wird im Verhältnis 0,1 g / 50 ml Leitungswasser zubereitet. Zusätzlich werden auch alle nicht belegten Löcher mit Johannisbeerlösung ausgestrichen.

#### **3.2.3.3 Zusätzliche Geräte**

1. Eine Videokamera (JVC, Model NO. GR-DV 1800 E) mit Stativ, zur Aufzeichnung des Verhaltenstests (Videokassetten: Mini DV, TDK, 60).
2. Ein Computer (SyncMaster 151 BM, Samsung), ein Rechner (Vectra) und eine Weichtastatur (Foldable Keyboard). Das Computerprogramm zur Protokollierung des Tests wurde von Jens Fruehauf erstellt.
3. Ein rechtwinkliges Holzbrett mit Teppichbezug für den Greif-Zug-Test und ein 50 cm\*57 cm großes Drahtgitter mit einer Quadratlochung 0,8 cm×0,8 cm für den Drahtgittertest bei der neurologischen Untersuchung.

4. Eine Digitalwaage (max. 2000 g, d=0,1 g, Kern 440-47).

### **3.3 Hole-Board-Protokoll**

Ab dem Zeitpunkt, indem das Tier in die Versuchsarena gesetzt wird, bedient der Untersucher mit der rechten Hand eine Tastatur eines Computers. Ein spezielles Computerprogramm erstellt das Hole-Board-Protokoll. Das Programm basiert auf folgendem Prinzip: Während die Ratte sich in der Versuchsarena befindet, läuft eine Stoppuhr. Bestimmte Aktionen der Ratte, werden durch eine Taste auf der Tastatur kodiert, die bei der folgenden Darstellung in Klammern angegeben wird. Das Programm errechnet automatisch, zu welchem Zeitpunkt welche Aktion erfolgt. Die Übertragung erfolgt anschließend in eine Excel-Tabelle.

**Tab. 2: Hole-Board-Protokoll**

Aktion der Ratte	Computertastatur	Definition der Aktion der Ratte
Beginn	(1.Druck auf Leertaste)	Wenn das Tier in die Versuchsarena gesetzt wird und mit den Vorderpfoten den Boden erstmals betritt
Schnuppert Trennwand Beginn	(U)	Die Ratte versucht mit den anderen Tieren in den Abteilen Kontakt aufzunehmen, indem sie die Nase in eines der Trennwandlöcher steckt
Schnuppert Trennwand Ende	(U)	Sobald das Tier seine Nase aus dem Loch zieht. Erneuter Druck auf (U) erfolgt nur, wenn die Trennwand eines anderen Käfigabteils beschnuppert wird oder nachdem das Schnuppert durch eine andere Aktion unterbrochen wurde
Betritt Board	(Leertaste)	Das Tier setzt eine Vorderpfote auf das Board und signalisiert, dass es sich für das Board interessiert
Verlässt Board	(Leertaste)	Sobald die Vorderpfoten nicht mehr auf dem Board sind
Erstmals am Loch	(Ö)	Die Ratte berührt mit Nase oder Vorderpfoten aktiv das erste markierte Loch
Loch 1 zu	(J)	Loch 1 ist das Loch mit der niedrigsten Nummer der Tageslochsequenz. Das Loch gilt als besucht, wenn die Ratte den Deckel des Lochs aktiv mit Nase oder Pfoten bewegt
Loch 2 zu	(K)	Öffnet aktiv das Loch mit der mittleren Tageslochkombinationsnummer
Loch 3 zu	(L)	Öffnet aktiv das Loch mit der höchsten Tageslochkombinationsnummer
Fressen beendet	(H)	Die Ratte ist mit Kauen fertig
Wiederholung 1,2,3	(2. Druck auf J,K, oder L)	Bewegt erneut aktiv ein bereits besuchtes markiertes Loch. Wenn das Tier nach dem Fressen nochmals in das Loch schaut und sich nicht vorher vom Loch abgewendet hat, gilt dieses „Nachschauen nach Futterresten“ nicht als Wiederholung
Falsches Loch	(Ä)	Bewegt aktiv den Deckel eines nicht markierten Lochs
Männchen machen	(I)	Stellt sich aufrecht auf die Hinterbeine
Beginn groom	(O)	Beginnt sich zu putzen
End groom	(O)	Beendet das Putzen
Bolus	(P)	Kotballen wird abgesetzt
Beginn Inaktivität	(Return Taste)	Zeigt keine Aktivität. Beginnt ab ca. 3-5 sec stillen Sitzens
Ende Inaktivität	(Return Taste)	Inaktivität wird aufgehoben, indem sich das Tier wieder bewegt

### 3.3.1 Kognition (Gedächtnisparameter)

Wiederholung: (RC = "Repeated Choices", errechnet sich aus der Summe der „wiederholten Löcher“ eines Durchlaufs.) Der Besuch eines bereits besuchten markierten Lochs, im selben Versuchsdurchlauf, wird als Wiederholung gewertet. Wiederholte Besuche nicht markierter Löcher werden nicht als Wiederholung gewertet, sondern als Fehler, da die Ratten keine Tendenz zeigen, die jeweilige Sequenz der nicht belegten Löcher zu lernen.

Fehler: (WC = "Wrong Choices", errechnet sich aus der Summe der „falschen Löcher“ eines Durchlaufs. Falls keines oder weniger als 3 der markierten Löcher besucht werden, summiert sich der Wert von Omission error (OE) zu den vorhandenen Wrong Choices dazu.) Wenn die Ratte ein nicht markiertes Loch besucht, wird dies als Fehler gewertet.

### 3.3.2 Explorations- und Motivationsparameter

Parameter für die Motivation, den Aufmerksamkeitszustand und für die lokomotorische Aktivität.

**Tab. 3: Explorations- und Motivationsparameter**

Parameter	Definition des Parameters
Time complete (TC)	Gesamtheit eines Durchlaufs, gemessen vom Beginn des Einsetzens der Ratte in die Versuchsarena, bis hin zum „Fressen beendet“ der dritten Futterbelohnung. Wenn die Ratte nicht alle oder keines der Belohnungen frisst, wird die Zeit bis zum Ablauf der 10 minütigen Zeitbegrenzung gemessen
Time on board (TOB)	Errechnet sich aus der Summe der Intervalle „betritt board“ bis „verlässt board“. Gemessen wird die gesamte Zeit, welche die Ratte auf dem Board zubringt
Number of board entries (NBE)	Anzahl der „betritt board“ eines Durchlaufs
Number of hole visits (NHV)	Gesamtsumme der besuchten Löcher („Loch 1,2,3 zu“, zusätzliche Fehler und Wiederholungen)
Time on board per number of hole visits (TOB/NHV)	Quotient zwischen der Zeit welche die Ratte auf dem Board verbringt und der Anzahl der insgesamt besuchten Löcher
Omission error (OE)	Berechnet die Anzahl der nicht besuchten markierten Löcher. Wurde keines der 3 markierten Löcher geöffnet, wird die Zahl 3 zu den Fehlern (WC) dazugerechnet. Wurde weniger als 3 der markierten Löcher geöffnet, wird der Wert 1,5 zu den Fehlern (WC) dazugerechnet

### 3.3.3 Angstbezogene Parameter

Die angstbezogenen Parameter sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

**Tab. 4: Angstbezogene Parameter**

Parameter	Definition des Parameters
Latency first entry on board (LFEB)	Zeitspanne bis zum erstmaligen Betreten des Hole-Boards. Errechnet sich aus der Differenz „start“ bis „betritt board“
Latency first correct hole visit (LFCHV)	Zeitspanne bis zum Auffinden des ersten Futterlochs. Errechnet sich aus der Differenz „start“ bis „erstmal am Loch“
Latency food intake (LFI)	Zeitspanne bis zur ersten Futteraufnahme. Differenz von „start“ bis zum ersten Mal „loch zu“
Group Contacts [s]	Gesamte Dauer der Kontaktaufnahme zu den anderen Ratten durch die Trennwände. Errechnet sich aus der Summe der Intervalle „Schnuppert Trennwand Beginn“ bis „Schnuppert Trennwand Ende“
Number of group contacts (NGC)	Häufigkeit der Kontaktaufnahme zu den anderen Ratten. Summe der „Schnuppert Trennwand Beginn“
Grooming	Die Anzahl der „Begin groom“ gibt die Häufigkeit des Putzens an
Grooming [s]	Zeitspanne des Putzens, errechnet aus der Summe der Intervalle „Begin groom“ bis „End groom“
Rearing	Die Häufigkeit des Aufrichtens auf die Hinterpfoten. Summe aller „männchen machen“
Boli	Summe der abgesetzten Kotballen
Time immobile (IMB)	Summe der Intervalle „beginn inaktivität“ bis „ende inaktivität“
Food intake	Zeitspanne bis das Tier die jeweiligen Futterstücke gefressen hat. Errechnet sich aus der Summe der Intervalle „loch zu“ bis „fressen beendet“

### **3.4 Versuchsbeschreibung**

#### **3.4.1 Akklimatisation der Tiere an den Versuchskäfig**

Nach einem Aufenthalt von 22 Tagen im Rattenraum, wird jeweils eine Gruppe von 8 Tieren in den Versuchskäfig umgesetzt. Die ersten 7 Tage befinden sich keine Trennwände zwischen Heimkäfig und Versuchsarena. Der gesamte Boden ist mit Weichholzgranulat eingestreut. Die Tiere bekommen in dieser Zeit täglich in Johannisbeerlösung eingetauchten Puffreis zur Gewöhnung. Am 7. Tag wird das Hole-Board ohne Federn und Markierungen in den Bereich der Versuchsarena gelegt. Die Löcher sind alle geöffnet. In Johannisbeerlösung eingetauchter Puffreis befindet sich in jedem Loch. Den Ratten wird die Möglichkeit geboten sich über Nacht an das Hole-Board zu gewöhnen.

#### **3.4.2 Auswahlverfahren**

Von den jeweils 8 Tieren werden die am besten für den Test geeignet scheinenden 6 Tiere für einen Versuchskäfig ausgewählt. Um diese Auswahl treffen zu können, werden alle 8 Tiere in das erste Abteil des Heimkäfigs gesetzt und die 3 Trennwände zur Versuchsarena eingeschoben. Die Einstreu in der Testarena wird vollständig entfernt und das Hole-Board wird wie am Vortag ohne Federn und Markierungen, mit Puffreis in allen Löchern in die Mitte gelegt. Dann werden jeweils 2 Tiere gleichzeitig in die Arena eingesetzt. Die Ratte, welche am schnellsten 3 Puffreiskörner gefressen hat, wird in das hinterste Abteil, die Langsamere der Beiden in das mittlere Abteil gesetzt. Mit den anderen 6 Ratten vom ersten Abteil verfährt man genauso. Nun sind im mittleren Abteil 4 Ratten, die vorerst aussortiert wurden. Diese setzt man ein zweites Mal jeweils zu zweit in die Versuchsarena und wählt die 2 schnellsten aus, welche zu den 4 Ratten in das 3. Abteil kommen. Die 2 übrig gebliebenen Tiere nimmt man heraus. Weitere Ausschlusskriterien sind übermäßige Ängstlichkeit, Desinteresse am Puffreis und zu schwere oder zu leichte Tiere (da am Operationstag die Tiere möglichst gleich schwer sein sollen). Die für den Versuch geeigneten 6 Tiere verteilt man auf 3 Abteile. Mit allen 20 gewerteten Ratten des Versuchs verfährt man in gleicher Weise.

#### **3.4.3 Täglicher Ablauf**

Der Versuch beginnt täglich um 7.30 Uhr. Falls man 2 Käfige hat, beginnt man mit dem 2. Käfig im Anschluss an den Ersten, um ca. 10.00 Uhr. Die Abdeckung des Käfigs wird entfernt. Das Hole-Board, sowie die Versuchsarena werden mit einem Handfeger von der Einstreu befreit. Die Löcher des Hole-Boards werden mit einem in Johannisbeerlösung ge-

tauchten Puffreiskorn betupft. Anschließend werden die Löcher mit einem Mulltupfer (1 cm×1 cm, Karl Beese GmbH und Co., Barsbüttel) ausgewischt. Dies dient der neutralen Geruchsbeeinflussung, so dass alle Löcher einschließlich der Markierten mit dem Puffreis gleich riechen. Das Hole-Board wird in die Mitte der Testarena gestellt, wobei die nicht beweglichen Würfel des Hole-Boards vom Untersucherplatz wegzeigen. Die drei für den entsprechenden Tag vorgesehenen Löcher werden mit einem weißen Klebestreifen (Leukoplast® hospital, 1 cm breit, Beiersdorf s.A., Argentona, Spanien) markiert. Drei Puffreisstücke werden mit einer anatomischen Pinzette in die Johannisbeerlösung eingetaucht und danach in die markierten Löcher gelegt.

Die Videokamera und der Computer werden vorbereitet. Die Kamera ist mit einem Stativ an der Breitseite der Versuchsarena aufgestellt. Der Untersucher sitzt rechts vom Käfig und bedient mit der rechten Hand die Computertastatur für die Protokollierung. Die Nummer der Ratte sowie die Nummer des Durchlaufs und die Lochkombination werden im Computer notiert. Die Ratte wird an der Schwanzwurzel gehalten aus dem Käfig geholt und in die Ecke zwischen dem 1. Abteil und der Längsseite, an der der Untersucher sich befindet, gesetzt. Der Durchlauf ist beendet, wenn die Ratte alle 3 Futterstücke gefressen hat, oder falls dies nicht der Fall ist, wenn 10 Minuten seit dem Einsetzen in die Arena vergangen sind. Das Computerprogramm signalisiert durch einen Piepston, dass der Durchlauf beendet ist. Der Untersucher verfährt bei den nächsten Ratten genauso. An jedem Tag werden 5 Durchläufe pro Ratte absolviert. In den ersten 4 Durchläufen wird ein visuell-räumlicher Test durchgeführt, bei dem die Löcher, welche mit Puffreis bestückt sind, eine weiße Markierung besitzen. Der 5. Durchlauf ist ein räumlicher Test, bei dem die Lochsequenz des jeweiligen Tages gleich bleibt, aber die Löcher keine Markierungen aufweisen. An jedem neuen Tag wird mit einer anderen Ratte der Versuch begonnen, damit nicht immer die gleiche Ratte als erstes Tier beginnt.

Am Tag -3 wird damit angefangen, die Tiere täglich zu wiegen, ebenso das Futter und das Trinkwasser. Die Werte werden zum einen in den Computer eingegeben, zum anderen in das Laborbuch (in dem Rattenummer und auch die Lochsequenz steht) geschrieben. Danach werden die Ratten einer neurologischen Untersuchung unterzogen (siehe Tabelle 7, S. 42).

#### **3.4.4 Lernphase**

Jede Ratte beginnt einen oder mehrere Tage versetzt mit der Lernphase, da pro Tag nur eine Ratte operiert werden kann, die Tiere aber die gleiche Anzahl an Lerntagen benötigen.

#### **3.4.4.1 1. Abend**

Das Hole-Board ist ohne Federn und Markierungen. Es finden nur 3 Durchläufe statt.

- 1. Durchlauf  
Die einzelne Ratte wird in die Versuchsarena gesetzt. Alle Löcher sind halb geöffnet und beinhalten den aromatisierten Puffreis. Nachdem sie 3 Puffreiskörner gefressen hat, wird sie in den Heimkäfig zurückgesetzt.
- 2. Durchlauf  
Ein großer Teil der Löcher ist geschlossen, einige sind halb geöffnet und lediglich 2 bis 4 nicht mit Puffreis bestückte Löcher sind weit geöffnet.
- 3. Durchlauf  
Alle mit Belohnung versehenen Löcher sind geschlossen. 4 bis 6 leere Löcher sind weit geöffnet.

#### **3.4.4.2 2. Abend**

Die Löcher 2, 5, 8 werden mit einem Klebestreifen (auf den Würfeln des Deckels) markiert, mit Puffreiskörnern bestückt und sind vollständig geschlossen. Die ersten beiden Durchläufe finden ohne Rückstellfedern statt. Für den 3. und 4. Durchlauf werden 15 Rückstellfedern zwischen die Würfel gespannt. Falls die Ratte nach 10 min noch kein Loch geöffnet hat, kann eine zweite Ratte, die bereits gelernt hat, die Löcher zu öffnen, dazu gesetzt werden.

#### **3.4.4.3 3. Abend**

Das Brett ist von diesem Abend an bis zum Versuchsende immer mit Federn bestückt. Ab diesem Tag wird das Verhalten der Ratte im Computer protokolliert. Es wird die Lochkombination 2, 5, 8 wie am Vortag verwendet. Die weiteren Lochkombinationen sind randomisiert (siehe Tabelle 5, S. 40).

Die Ratten erhalten täglich 4 visuell-räumliche Versuchsdurchläufe (belegte Löcher sind markiert). Für den anschließenden räumlichen Test werden die Farbmarkierungen entfernt, jedoch dieselben Löcher wie zuvor belegt.

#### **3.4.4.4 Lochkombinationen, Ende der Lernphase und Beginn der Baseline**

Die Lochkombinationen der Lernphase sind nachfolgender Tabelle 5 zu entnehmen.

**Tab. 5: Randomisierte Lochkombination in der Lernphase**

Tag	Lochkombination
2./3. Abend	2, 5, 8
4. Abend	4, 12, 13
5. Abend	3, 10, 12
6. Abend	1, 2, 15
7. Abend	4, 6, 9
8. Abend	9, 12, 13
9. Abend	2, 11, 14
10. Abend	3, 4, 10
Tag -3 (11. Abend)	3, 7, 14
Tag -2 (12. Abend)	5, 6, 8
Tag -1 (13. Abend)	1, 10, 13
Tag 0/OP (14. Abend)	6, 13, 15

Bis einschließlich dem 10. Abend erfolgt die Lernphase, dann kann davon ausgegangen werden, dass die Tiere den Test beherrschen und die Leistung konstant bleibt. Der 11. bis 13. Abend wird auch Tag (-3) bis (-1) genannt. Diese drei Tage plus der Tag 0 (an dem die Operation erfolgt) sind die sog. „Baseline“. Einschlusskriterien sind eine Zahl von  $\leq 0,25$  Wiederholungen, pro Tag und Tier, liegen müssen. Die Anzahl der durchschnittlichen Wiederholungen eines Tages, ergibt sich dabei aus den gesamten Wiederholungen aus den visuell-räumlichen 4 Durchläufen des jeweiligen Tages. Nach dieser Zeit wird mit der Versuchsphase begonnen.

### 3.4.5 Versuchsphase

Tag 0 ist der Tag, an dem die Tiere nach den 5 Testdurchläufen operiert werden. Sie werden nach der Operation wieder in den Versuchskäfig zurückgesetzt.

**Tab. 6: Randomisierte Lochkombination in der Versuchsphase (nach der Operation)**

Tag	Lochkombination
Tag 1	10, 11, 14
Tag 2	4, 9, 13
Tag 3	2, 5, 11
Tag 4	3, 6, 13
Tag 5	3, 8, 15
Tag 6	1, 7, 10
Tag 7	6, 9, 12
Tag 8	1, 11, 13
Tag 9	1, 6, 15
Tag 10	3, 7, 9

### 3.4.6 Allgemeinbefinden und physiologische Parameter

Die Parameter werden ab Tag -3 bis zur Euthanasie am Tag 10 täglich protokolliert. Das Allgemeinbefinden der Tiere wird klinisch beurteilt. Parameter wie Körperpflege, struppiges Fell, aufgekrümmter Rücken und Vitalität werden aufgezeichnet. Eine Verhaltensänderung in dieser Hinsicht, weist auf eine Störung des Allgemeinbefindens hin. In den neurologischen Untersuchungen wird dies protokolliert. Die Ratten werden regelmäßig nach dem Verhaltenstest gewogen, ebenso die Wasser- und Futtermenge berechnet, da diese Parameter als gute Indikatoren für den Allgemeinzustand der Tiere anzusehen sind.

**Tab. 7: Neurologisches Untersuchungsschema nach COMBS und D'ALECY (1987)**

Kategorie	Punkte	Parameter	Bemerkungen
1. Bewusstsein	0	normal	
	1	ruhelos oder gedämpft	
	2	lethargisch	
	3	erstarrt	
	4	Krampfanfälle	
2. Laufen	0	Normal	
	1	Adduktion der Vorderpfote	
	2	Hypomobilität	
	3	Laufen im Kreis	
	4	Stehunfähigkeit	
3. Kletterverhalten	0	klettert auf die 90°-Ebene	
	1	hängt 5 sec + zieht Hinterbeine an	
	2	bleibt 5 sec hängen	
	3	bleibt weniger als 5 sec hängen	
	4	kein Greifreflex vorhanden	
4. drehendes Gitter	0	greift bei 180° >5 sec	
	1	greift bei 180° <5 sec	
	2	greift bei 90°, nicht bei 180°	
	3	fällt vom vertikalen Gitter	
5. Pflegeverhalten	0	vorhanden	
	1	nicht vorhanden	
6. Tod	17	Folge der extrakorporalen Zirkulation	

➤ **Kategorie „Bewusstsein“**

Zur Durchführung dieses Tests wird die Ratte in einen ihr unbekanntem offenen Makrolon Typ III-Käfig gesetzt. Die Ratte ist von Natur aus sehr neugierig und richtet sich im gesunden Zustand an der Käfigwand auf, um die Umgebung zu erkunden.

➤ **Kategorie „Laufen“**

Teilweise kann dies schon während der Testdurchläufe in der Versuchsarena bewertet werden. Ansonsten wird das Tier wiederum in einen offenen Käfig gesetzt und misst dort die Parameter. Beim Prüfen der Pfote auf Adduktion, werden die Tiere vorsichtig in Höhe der Schwanzwurzel ca. 1 m über den Boden gehalten. Gesunde Ratten strecken die Vorderpfoten dem Boden entgegen.

➤ **Kategorie „Kletterverhalten“**

Hierbei müssen sich die Ratten an einem rechtwinkligen, mit Teppich überzogenen Brett über die Kante nach oben ziehen. Die Ratten werden dabei mit den Vorderpfoten an der Kante angesetzt (siehe Greif-Zug-Test Abbildung 5, S. 22).

➤ **Kategorie „drehendes Gitter“**

Die Tiere müssen sich für mindestens 5 Sekunden an einem Gitter festhalten, welches um 180°, also Oberseite nach unten, vorsichtig gedreht wird. Gesunde Ratten sind in der Lage, länger in der vertikalen (90°) oder horizontalen Position auszuharren. Ebenso drehen sich gesunde Tiere zur Orientierung so, dass am vertikal gestellten Gitter der Kopf nach oben oder nach unten zeigt (siehe Drahtgittertest Abb. 4, S. 22).

➤ **Kategorie „Pflegeverhalten“**

Ratten sind sehr reinliche Tiere und verbringen einen Großteil ihrer Zeit mit Körperpflege, welches ein wichtiges Kriterium der emotionalen Reaktivität darstellt. Bei Tieren mit verklebten Augen und/oder Nasenöffnungen oder struppigem Fell mit Verlust des Fellglanzes ist das Pflegeverhalten offenbar stark eingeschränkt. Dies lässt auf einen schlechten Gesundheitszustand der Tiere schließen.

➤ **Kategorie „Tod“**

Dieses Kriterium erhält die höchste Punktzahl, wenn das Tier infolge des chirurgischen Eingriffes stirbt.

### 3.4.7 Chirurgicaler Versuchsaufbau

20 männliche Sprague-Dawley Ratten (330-390 g) werden nach dem Erlernen des Verhaltens-tests randomisiert in 2 Gruppen eingeteilt. 10 Tiere werden für 90 Minuten einer normothermen, nicht pulsatilen extrakorporalen Zirkulation ausgesetzt. 10 Sham-operierte Tiere werden einer identischen Kanülierung, einem identischen anästhesiologischen und zeitlichen Protokoll unterzogen, aber nicht an die extrakorporale Zirkulation angeschlossen. Die Ratten werden nicht nüchtern gesetzt und erhalten Wasser ad libitum.

Die Tiere werden in einer Plastikbox mit 5 % Isofluran und 6 l/min O<sub>2</sub> narkotisiert, orotracheal intubiert (Tiere mit einem Körpergewicht > 350 g erhalten einen 14 G Tubus, die < 350 g einen 16 G Tubus) und druckkontrolliert mit einem Luft/Sauerstoffgemisch (FiO<sub>2</sub>=0,5) beatmet (Kleintierbeatmungsgerät KTR 4, Hugo Sachs, Elektronik). Der Atemwegswiderstand liegt bei 10 bis 15 cm/H<sub>2</sub>O.

Die Narkose wird mit Isofluran (1,5 bis 2 %) und Fentanyl (5 µg) aufrechterhalten. Die perikranielle Temperatur wird mit einer Temperatursonde (OMEGA, Manchester) im M. temporalis auf 37,5°C autoreguliert. Die Schwanzarterie wird stumpf freipräpariert, ligiert und ein 20G Katheter eingeführt. Zur Antikoagulation erhält das Tier 150 IE Heparin. Der arterielle Druck (zwischen 70 mmHg und 100 mmHg) wird über die A. epigastrica superficialis caudalis gemessen (Blutdruckmessgerät Eagle 4000 marquette Hellige, Marktredwitz).

Ein Katheter wird in die V. jugularis eingeführt, und ins rechte Atrium vorgeschoben. Die Temperatur wird normotherm auf 37,5 °C gehalten, durch eine Heizmatte (38,5 °C), einem Warm Touch-Gebläse (Mallinckrodt Medical, Hazelwood) und durch ein integriertes Wasserbad im Oxygenator mit einer Wassertemperatur von 38,5 °C.

Die O<sub>2</sub> -Zufuhr beträgt 600 ml/min. Durch ein Capnomac Ultima-Gerät (DATEX-Ohmeda, Duisburg) wird die inspiratorische O<sub>2</sub> -Konzentration, die Konzentration der volatilen Anästhesie und die expiratorische CO<sub>2</sub> -Konzentration gemessen.

10 ml Vollblut eines Spendertiers wird dem Kreislauf zugeführt (der Kreislauf hat ein Gesamt-Füllungsvolumen von 10 ml). Ein Muskelrelaxans (Nimbex®, Wirkstoff: Cisatracurium) wird als Bolus vor Beginn des Anschlusses an den EKZ-Kreislauf und weiter kontinuierlich per Infusion verabreicht.

Es werden Flussraten von 50 bis 60 l/min erreicht, entsprechend dem normalen Herzzeitvolumen der Ratte (das normale Herzzeitvolumen der Ratte beträgt 160 ml/kg/min). In regelmäßigen Abständen werden die Blutgase (Rapidlab 860, Bayer, Chiron Diagnostics, Leverkusen) analysiert. Ein mittlerer Blutdruck von 60 bis 80 mmHg wird während der extrakorpora-

len Zirkulation konstant gehalten. Die Beatmung der Tiere wird für die Zeit der EKZ unterbrochen. Die Oxygenierung des Blutes und die Abatmung des CO<sub>2</sub> wird durch den Oxygenator übernommen. Vor EKZ-Ende wird das Tier wieder an das Beatmungsgerät angeschlossen und verbleibt weitere 2 h in Narkose. Danach wird es in eine Plastikbox gesetzt, mit einer Zufuhr von 100 % O<sub>2</sub> und nach einiger Beobachtungszeit in den Heimkäfig zurückgesetzt.

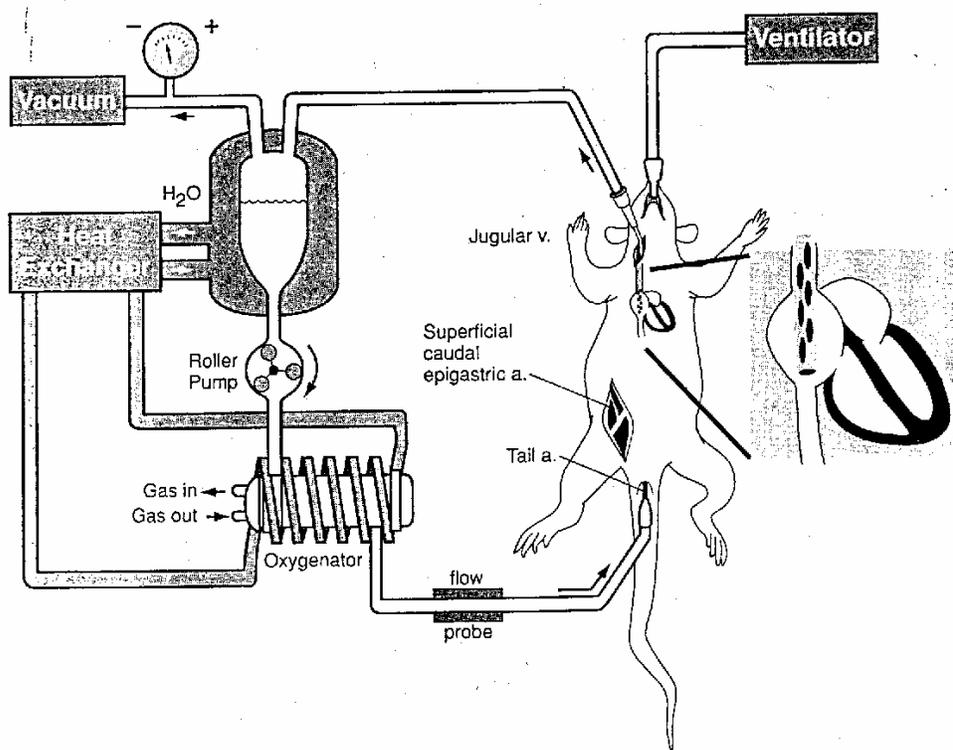


Abb. 12: Darstellung der extrakorporalen Zirkulation an der Ratte (GROCOTT et al., 2001)

### 3.5 Statistische Berechnungen

Die Daten werden in den Tabellen mit Mittelwerten (MW)  $\pm$  Standardabweichungen (SD), in den Graphiken mit Mittelwerten (MW)  $\pm$  Standardfehlern [Standard error (SE)] angegeben. Ausgewertet werden die jeweiligen 5 Durchläufe von Tag -3 bis 10. Sie werden unterteilt in visuell-räumliche Tests (Mittel der ersten vier Durchläufe) und räumliche Tests (fünfter Durchlauf), die unabhängig voneinander ausgewertet werden. Unterschiede im Verlauf der Parameter werden angenommen, wenn der Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation) signifikant ( $p < 0,05$ ) ist. Posthoc Analysen beschränken sich auf den Tag der untersuchten Veränderungen (t-Tests) ( $p < 0,05$ )

In der vorliegenden Studie wird geprüft, ob sich die jeweiligen Parameter innerhalb der Gruppe (Faktor: Zeit<sup>2</sup>) oder zwischen den Gruppen (Faktor: Präparation) unterscheidet.

Die Daten für die Statistische Berechnung werden mit Hilfe des Excel Programms und der SPSS Version 10.07 GmbH Software, München ausgewertet.

### 3.6 Ergebnisse

#### 3.6.1 Physiologische Parameter

##### 3.6.1.1 Körpergewicht

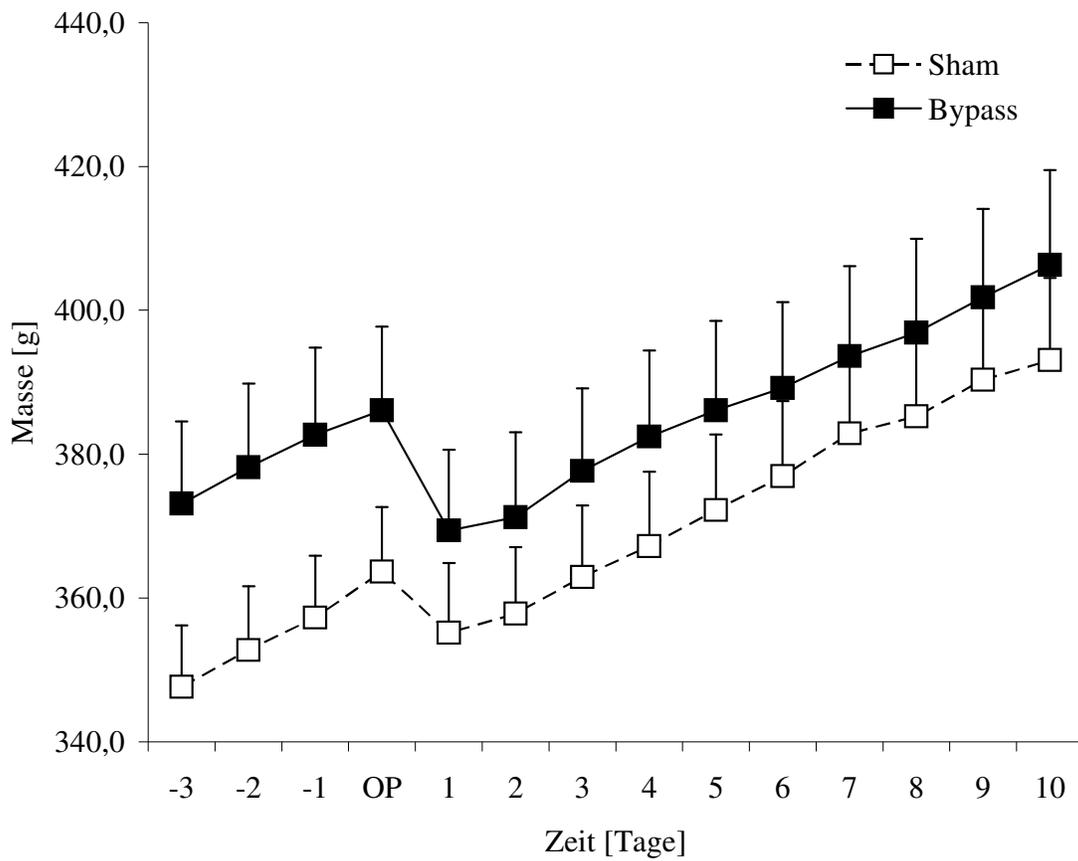
Das Körpergewicht steigt gleichmäßig bis zum Tag der Operation an und unterliegt dabei physiologischen Schwankungen. Am Tag 0 weisen die Kontrolltiere ein durchschnittliches Körpergewicht von 359,4 g auf und die Tiere der Bypass-Gruppe ein durchschnittliches Gewicht von 386,1 g. Einen absoluten Gewichtsverlust von 4,2 g bei der Kontroll-Gruppe und 16,7 g bei der Bypass-Gruppe zeigen die Tiere am Tag 1. Vom Tag 2 bis zum Versuchsende nehmen die Kontroll- und die Bypass-Gruppe wieder an Gewicht zu. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der Bypass- und der Kontroll-Gruppe (\*Posthoc-Analyse am Tag 1).

**Tab. 8: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen des durchschnittlichen täglichen Körpergewichts [g]**

**(Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	347,6 $\pm$ 27,1	373,8 $\pm$ 38,0
-2	352,8 $\pm$ 28,1	378,2 $\pm$ 36,7
-1	357,2 $\pm$ 27,2	381,4 $\pm$ 38,9
<b>OP</b>	359,4 $\pm$ 30,4	386,1 $\pm$ 36,8
<b>1</b>	355,2 $\pm$ 30,7	369,4 $\pm$ 35,6*
<b>2</b>	357,8 $\pm$ 29,3	371,2 $\pm$ 37,4
<b>3</b>	362,9 $\pm$ 31,6	377,7 $\pm$ 36,3
<b>4</b>	367,2 $\pm$ 32,7	382,4 $\pm$ 37,8
<b>5</b>	372,2 $\pm$ 33,1	386,1 $\pm$ 39,4
<b>6</b>	376,9 $\pm$ 33,1	389,2 $\pm$ 37,9
<b>7</b>	382,9 $\pm$ 33,6	393,6 $\pm$ 39,7
<b>8</b>	385,3 $\pm$ 33,2	396,9 $\pm$ 41,4
<b>9</b>	390,3 $\pm$ 34,9	401,8 $\pm$ 38,8
<b>10</b>	393,1 $\pm$ 36,1	406,3 $\pm$ 41,8

**Körpergewicht**



**Abb. 13: Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler des durchschnittlichen täglichen Körpergewichts [g]**

**(Wechselwirkungsfaktor ( $\text{Zeit}^2 \times \text{Präparation}$ )  $p < 0,05$ )**

**3.6.1.2 Futteraufnahme**

Die durchschnittliche tägliche Futteraufnahme beider Gruppen besitzen gleiche Ausgangswerte bis zum Tag 0 mit 26 bis 27 g. Sie weisen beide am Tag 1 eine durchschnittliche Futteraufnahme von etwa 19 g auf. Bereits am Tag 2 kommt es wieder zur Steigerung der Futteraufnahme, wobei am Tag 3 die ursprüngliche Futteraufnahme von Tag 0 erreicht wird.

Es treten keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Bypass-Gruppe auf.

**Tab. 9: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen täglichen Futteraufnahme [g]**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham</b> (n = 10) <b>MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass</b> (n = 10) <b>MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	25,1 $\pm$ 3,9	25,9 $\pm$ 3,0
<b>-2</b>	26,6 $\pm$ 4,6	28,0 $\pm$ 3,8
<b>-1</b>	26,6 $\pm$ 3,1	27,5 $\pm$ 3,4
<b>OP</b>	25,0 $\pm$ 7,6	24,9 $\pm$ 4,2
<b>1</b>	19,3 $\pm$ 4,9	19,1 $\pm$ 4,6
<b>2</b>	23,2 $\pm$ 2,5	21,3 $\pm$ 5,2
<b>3</b>	25,4 $\pm$ 3,7	24,5 $\pm$ 4,5
<b>4</b>	25,2 $\pm$ 3,1	26,5 $\pm$ 3,5
<b>5</b>	25,6 $\pm$ 5,9	28,5 $\pm$ 4,2
<b>6</b>	28,6 $\pm$ 5,8	27,6 $\pm$ 4,0
<b>7</b>	26,4 $\pm$ 2,8	27,4 $\pm$ 4,8
<b>8</b>	26,0 $\pm$ 2,6	27,2 $\pm$ 2,7
<b>9</b>	25,9 $\pm$ 4,3	28,9 $\pm$ 3,6
<b>10</b>	26,9 $\pm$ 3,4	28,4 $\pm$ 4,4

**3.6.1.3 Wasseraufnahme**

Die durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme der zwei Gruppen bleibt über die Zeit des Versuches mit Werten von 35 bis 37 ml weitgehend beständig. Am Tag 1 verringert sich die Wasseraufnahme bei Kontroll- und Bypass-Gruppe von 35 ml auf 25 bis 28 ml. Sie steigert sich am Tag 2 auf 33 bis 35 ml und erreicht ab Tag 3 wieder ihren Ausgangswert.

Es treten keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Bypass-Gruppe auf.

**Tab. 10: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen täglichen Wasseraufnahme [ml]**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham</b> (n = 10) <b>MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass</b> (n = 10) <b>MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	35,6 $\pm$ 5,6	35,1 $\pm$ 4,5
<b>-2</b>	36,7 $\pm$ 5,3	37,4 $\pm$ 4,6
<b>-1</b>	37,7 $\pm$ 6,0	37,4 $\pm$ 6,8
<b>OP</b>	35,3 $\pm$ 8,6	35,5 $\pm$ 7,9
<b>1</b>	25,9 $\pm$ 8,6	28,4 $\pm$ 6,3
<b>2</b>	35,2 $\pm$ 7,9	33,4 $\pm$ 7,8
<b>3</b>	38,3 $\pm$ 6,4	36,7 $\pm$ 6,5
<b>4</b>	38,1 $\pm$ 6,8	38,1 $\pm$ 5,6
<b>5</b>	39,4 $\pm$ 8,0	39,6 $\pm$ 6,6
<b>6</b>	40,1 $\pm$ 9,0	39,9 $\pm$ 5,8
<b>7</b>	41,5 $\pm$ 8,6	37,4 $\pm$ 5,8
<b>8</b>	36,2 $\pm$ 7,1	37,8 $\pm$ 5,1
<b>9</b>	41,2 $\pm$ 6,8	40,3 $\pm$ 4,6
<b>10</b>	37,6 $\pm$ 10,7	41,1 $\pm$ 6,1

### 3.6.2 Neurologische Parameter

Die Gesamtpunktzahl bei den neurologischen Untersuchungen wurde geprüft anhand der verschiedenen Kategorien. Eine davon untersucht, ob die Ratten eine senkrechte Wand erklettern können. Bis auf die Kontroll-Gruppe, welche am Tag 8 und 9 länger als 5 Sekunden benötigt um auf die 90° Ebene zu klettern, kommt es zu keinen signifikanten Veränderungen in beiden Gruppen. Ebenfalls in den Kategorien „Bewusstsein“ und „Pflegeverhalten“ treten keine signifikanten Unterschiede auf.

Eine Adduktion der Vorderpfote zeigt die Kontroll-Gruppe am Tag 7, ansonsten weist die Kategorie „Laufen“ keine Abweichung bei den Gruppen auf.

Von Tag -3 bis Versuchsende bestehen bei dem „drehenden Gitter“ nur geringe Unterschiede zwischen Kontroll- und Bypass-Gruppe. Die Kontroll-Gruppe besitzt einen erhöhten Ausgangswert. Es ergibt sich keine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen.

**Tab. 11: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Gesamtpunktzahl der neurologischen Tests**

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	1,0 $\pm$ 0,8	0,7 $\pm$ 0,5
-2	1,0 $\pm$ 0,4	0,7 $\pm$ 0,5
-1	0,6 $\pm$ 0,7	0,5 $\pm$ 0,5
<b>OP</b>	0,7 $\pm$ 0,6	0,4 $\pm$ 0,5
1	0,9 $\pm$ 0,5	0,5 $\pm$ 0,5
2	0,7 $\pm$ 0,6	0,5 $\pm$ 0,5
3	0,5 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,5
4	0,5 $\pm$ 0,5	0,5 $\pm$ 0,5
5	0,6 $\pm$ 0,5	0,5 $\pm$ 0,5
6	0,7 $\pm$ 0,5	0,6 $\pm$ 0,5
7	0,7 $\pm$ 0,5	0,6 $\pm$ 0,5
8	0,7 $\pm$ 0,5	0,5 $\pm$ 0,5
9	0,6 $\pm$ 0,5	0,6 $\pm$ 0,5
10	0,6 $\pm$ 0,5	0,5 $\pm$ 0,5

### 3.6.3 Kognition

#### 3.6.3.1 Wrong Choices

Nach einer Lernphase von 10 Tagen bleibt die durchschnittliche Fehlerzahl, die vom deklarativen Gedächtnis abhängt, von 0,1 im Wesentlichen konstant. Bei der Bypass-Gruppe fällt an Tag 1 ein leichter Anstieg auf 0,5 Fehler pro Durchlauf auf, ansonsten verändert sich bis zum Ende des Versuchs die durchschnittliche Fehleranzahl bei keiner der Gruppen deutlich. An den Tagen -3 bis 10 ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe S.35).

**Tab. 12: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen Fehleranzahl eines Durchlaufs pro Tag im visuell-räumlichen Test**

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	0,2 $\pm$ 0,3	0,1 $\pm$ 0,2
-2	0,4 $\pm$ 0,4	0,2 $\pm$ 0,3
-1	0,1 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1
<b>OP</b>	0,1 $\pm$ 0,2	0,0 $\pm$ 0,1
<b>1</b>	0,3 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,5
<b>2</b>	0,2 $\pm$ 0,4	0,4 $\pm$ 0,3
<b>3</b>	0,2 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,4
<b>4</b>	0,3 $\pm$ 0,5	0,3 $\pm$ 0,3
<b>5</b>	0,3 $\pm$ 0,4	0,4 $\pm$ 0,5
<b>6</b>	0,3 $\pm$ 0,3	0,2 $\pm$ 0,2
<b>7</b>	0,5 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,4
<b>8</b>	0,3 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,4
<b>9</b>	0,2 $\pm$ 0,3	0,3 $\pm$ 0,3
<b>10</b>	0,2 $\pm$ 0,2	0,2 $\pm$ 0,3

**3.6.3.2 Wrong Choices (räumlich)**

Es wird die durchschnittliche Anzahl an Fehlern, welche durch das deklarative Gedächtnis bestimmt werden, pro Durchlauf und Tag im räumlichen Test ohne Markierungen dargestellt. Bis zum Tag 0 sind Kontroll- und Bypass-Gruppe konstant. Am Tag 1 und 2 liegt die Anzahl der durchschnittlichen Fehler bei der Kontroll-Gruppe jeweils bei 0,0 Fehlern/Tag. Die Ratten der Bypass-Gruppe zeigen einen leichten Anstieg am Tag 1. Am Tag 3 weist die Bypass-Gruppe einen Anstieg mit im Mittel 0,8 Fehlern/Tag auf im Vergleich zu 0,2 Fehlern/Tag für die Kontroll-Gruppe. Die Kontroll-Gruppe zeigt am Tag 6 einen Unterschied mit durchschnittlich 0,7 Fehlern/Tag im Vergleich zur Bypass-Gruppe mit 0,1 Fehlern/Tag. Es ergeben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe S.35).

**Tab. 13: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen Fehleranzahl eines Durchlaufs pro Tag im räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	0,1 $\pm$ 0,3	0,2 $\pm$ 0,4
<b>-2</b>	0,4 $\pm$ 0,5	0,0 $\pm$ 0,0
<b>-1</b>	0,1 $\pm$ 0,3	0,1 $\pm$ 0,3
<b>OP</b>	0,1 $\pm$ 0,3	0,0 $\pm$ 0,0
<b>1</b>	0,2 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,8
<b>2</b>	0,2 $\pm$ 0,4	0,2 $\pm$ 0,4
<b>3</b>	0,2 $\pm$ 0,6	0,8 $\pm$ 1,1
<b>4</b>	0,1 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,9
<b>5</b>	0,2 $\pm$ 0,4	0,2 $\pm$ 0,6
<b>6</b>	0,7 $\pm$ 1,2	0,1 $\pm$ 0,3
<b>7</b>	0,6 $\pm$ 0,9	0,5 $\pm$ 0,9
<b>8</b>	0,3 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,5
<b>9</b>	0,4 $\pm$ 0,5	0,3 $\pm$ 0,6
<b>10</b>	0,5 $\pm$ 0,7	0,1 $\pm$ 0,3

### 3.6.3.3 Repeated Choices

In dieser Tabelle wird die durchschnittliche Anzahl der Wiederholungen, welche durch das Arbeitsgedächtnis bestimmt werden, pro Durchlauf und Tag gezeigt. Die Anzahl der Wiederholungen ist bei beiden Gruppen bis einschließlich Tag 0 etwa 0,0. Am Tag 1 ist die Anzahl der Wiederholungen/Tag bei beiden Gruppen leicht erhöht, weist jedoch keine Signifikanz zwischen den Gruppen auf (siehe S.35).

**Tab. 14: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl der Wiederholungen eines Durchlaufs pro Tag im visuell-räumlichen Test**

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
-2	0,1 $\pm$ 0,2	0,0 $\pm$ 0,0
-1	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>OP</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
1	0,2 $\pm$ 0,3	0,2 $\pm$ 0,2
2	0,2 $\pm$ 0,4	0,2 $\pm$ 0,2
3	0,1 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,2
4	0,1 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,2
5	0,1 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1
6	0,1 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1
7	0,1 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1
8	0,1 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,4
9	0,1 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,2
10	0,0 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,1

**3.6.3.4 Repeated Choices (räumlich)**

Im räumlichen Test zeigen Kontroll- und Bypass-Gruppe keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Wiederholungen, die durch das Arbeitsgedächtnis bestimmt werden (siehe S.35).

**Tab. 15: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl der Wiederholungen eines Durchlaufs pro Tag im räumlichen Test**

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
-2	0,1 $\pm$ 0,3	0,0 $\pm$ 0,0
-1	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>OP</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>1</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,3
<b>2</b>	0,1 $\pm$ 0,3	0,1 $\pm$ 0,3
<b>3</b>	0,2 $\pm$ 0,4	0,0 $\pm$ 0,0
<b>4</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,3
<b>5</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,3
<b>6</b>	0,3 $\pm$ 0,9	0,1 $\pm$ 0,3
<b>7</b>	0,1 $\pm$ 0,3	0,0 $\pm$ 0,0
<b>8</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,3
<b>9</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>10</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0

### 3.6.4 Explorations- und Motivationsparameter

#### 3.6.4.1 Time complete

Die "Time complete" beginnt mit dem Einsetzen der Tiere in die Arena und endet, sobald die Ratten das letzte Puffreiskorn gefressen haben oder falls dies nicht der Fall ist, 10 Minuten vorüber sind. 3 Tage vor dem Tag 0 ist die Dauer innerhalb der einzelnen Gruppen konstant zwischen 50 und 60 Sekunden. Am Tag 1 steigt die benötigte Gesamtzeit bei der Kontroll-Gruppe auf einen Mittelwert von 111,3 Sekunden an und bei der Bypass-Gruppe auf 78,7 Sekunden. Am Tag 2 fällt die Dauer der "Time complete" bei der Kontroll-Gruppe ab auf 96,6 Sekunden, während sie bei der Bypass-Gruppe auf 121,4 Sekunden ansteigt. Die Zeit sinkt bei beiden Gruppen ab Tag 3 von 60 bis 80 Sekunden bis Tag 10 mit 40 bis 45 Sekunden. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

**Tab. 16: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, die die Tiere für einen Durchlauf pro Tag im visuell-räumlichen Test benötigen**

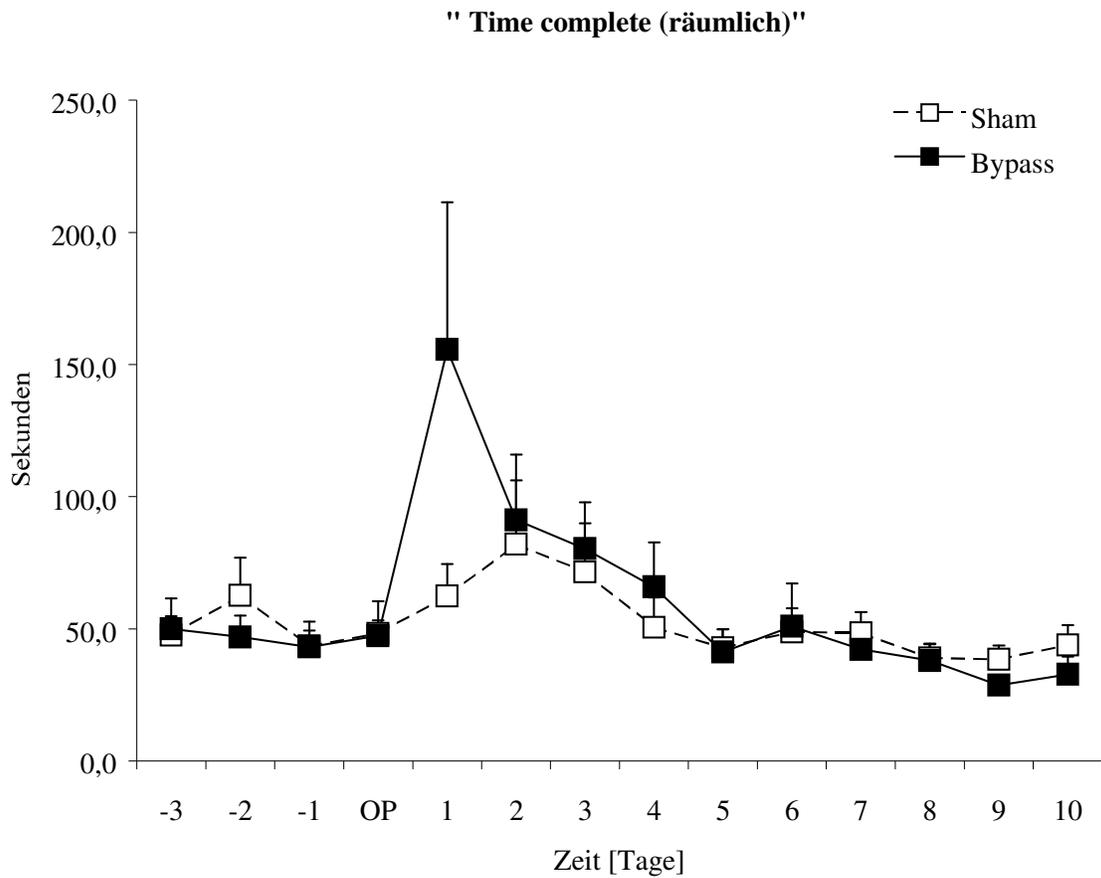
Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	65,1 $\pm$ 24,2	54,4 $\pm$ 25,5
-2	62,9 $\pm$ 25,3	56,6 $\pm$ 30,6
-1	51,5 $\pm$ 22,6	59,4 $\pm$ 32,8
<b>OP</b>	57,1 $\pm$ 27,7	45,0 $\pm$ 18,5
<b>1</b>	111,3 $\pm$ 64,5	78,7 $\pm$ 31,5
<b>2</b>	96,6 $\pm$ 48,2	121,4 $\pm$ 87,6
<b>3</b>	77,9 $\pm$ 46,0	64,1 $\pm$ 28,7
<b>4</b>	74,0 $\pm$ 41,6	61,7 $\pm$ 35,0
<b>5</b>	66,1 $\pm$ 38,9	43,1 $\pm$ 20,8
<b>6</b>	50,4 $\pm$ 21,5	55,7 $\pm$ 52,9
<b>7</b>	53,0 $\pm$ 26,6	44,8 $\pm$ 22,3
<b>8</b>	49,0 $\pm$ 18,5	50,8 $\pm$ 29,5
<b>9</b>	39,5 $\pm$ 16,0	43,6 $\pm$ 28,9
<b>10</b>	45,2 $\pm$ 21,8	43,7 $\pm$ 23,1

**3.6.4.2 Time complete (räumlich)**

Die “Time complete (räumlich)“ gibt die durchschnittliche Gesamtdauer eines Durchlaufs des entsprechenden Tages an, indem keine Markierungen auf den Deckeln des Hole-Boards kleben. Nach einer konstanten Zeit während der Baseline steigt die durchschnittliche Zeit am Tag 1 signifikant an bei den Bypass-Tieren mit 155,7 Sekunden im Vergleich zu den Kontroll-Tieren mit 62,5 Sekunden. Wenn man beim Berechnen des Mittelwertes an Tag 1 die Zeiten von zwei besonders langsamen Ratten der Bypass-Gruppe nicht berücksichtigt, so ergibt sich ein Mittelwert für die restlichen Tiere von 75,9 Sekunden. Ab Tag 3 kommt es zu einem konstanten Abfall bei beiden Gruppen bis zum Ende des Versuchs. Die Werte weisen einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen am Tag 1 auf (\*Posthoc-Analyse am Tag 1).

**Tab. 17: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, die die Tiere für einen Durchlauf pro Tag im räumlichen Test benötigen (Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	47,7 $\pm$ 21,4	50,0 $\pm$ 34,6
<b>-2</b>	62,6 $\pm$ 45,2	47,0 $\pm$ 24,2
<b>-1</b>	43,5 $\pm$ 29,2	43,1 $\pm$ 18,6
<b>OP</b>	48,3 $\pm$ 38,4	47,4 $\pm$ 18,3
<b>1</b>	62,5 $\pm$ 38,1	155,7 $\pm$ 176,1* (75,9 $\pm$ 54,8)
<b>2</b>	82,1 $\pm$ 76,0	91,2 $\pm$ 78,2
<b>3</b>	71,5 $\pm$ 58,3	80,3 $\pm$ 55,7
<b>4</b>	50,6 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 53,1
<b>5</b>	42,9 $\pm$ 20,9	41,2 $\pm$ 27,2
<b>6</b>	48,9 $\pm$ 26,6	51,0 $\pm$ 51,1
<b>7</b>	48,5 $\pm$ 24,8	42,3 $\pm$ 21,4
<b>8</b>	39,0 $\pm$ 17,3	38,1 $\pm$ 19,2
<b>9</b>	38,4 $\pm$ 16,8	28,7 $\pm$ 11,8
<b>10</b>	43,9 $\pm$ 23,8	32,8 $\pm$ 21,3



**Abb. 14: Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der Dauer eines Durchlaufs in Sekunden im räumlichen Test**

**(Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

**3.6.4.3 Time on board**

Die Zeit in Sekunden, welche die Ratten durchschnittlich auf dem Hole-Board pro Durchlauf verbringen gibt die "Time on board an". Sie bleibt konstant bis zum Tag 0, danach zeigen die Kontroll-Gruppe und die Bypass-Gruppe einen leichten Anstieg am Tag 1 bis 3. Es treten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

**Tab. 18: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, die die Tiere für einen Durchlauf pro Tag auf dem Hole-Board im visuell-räumlichen Test verbringen**

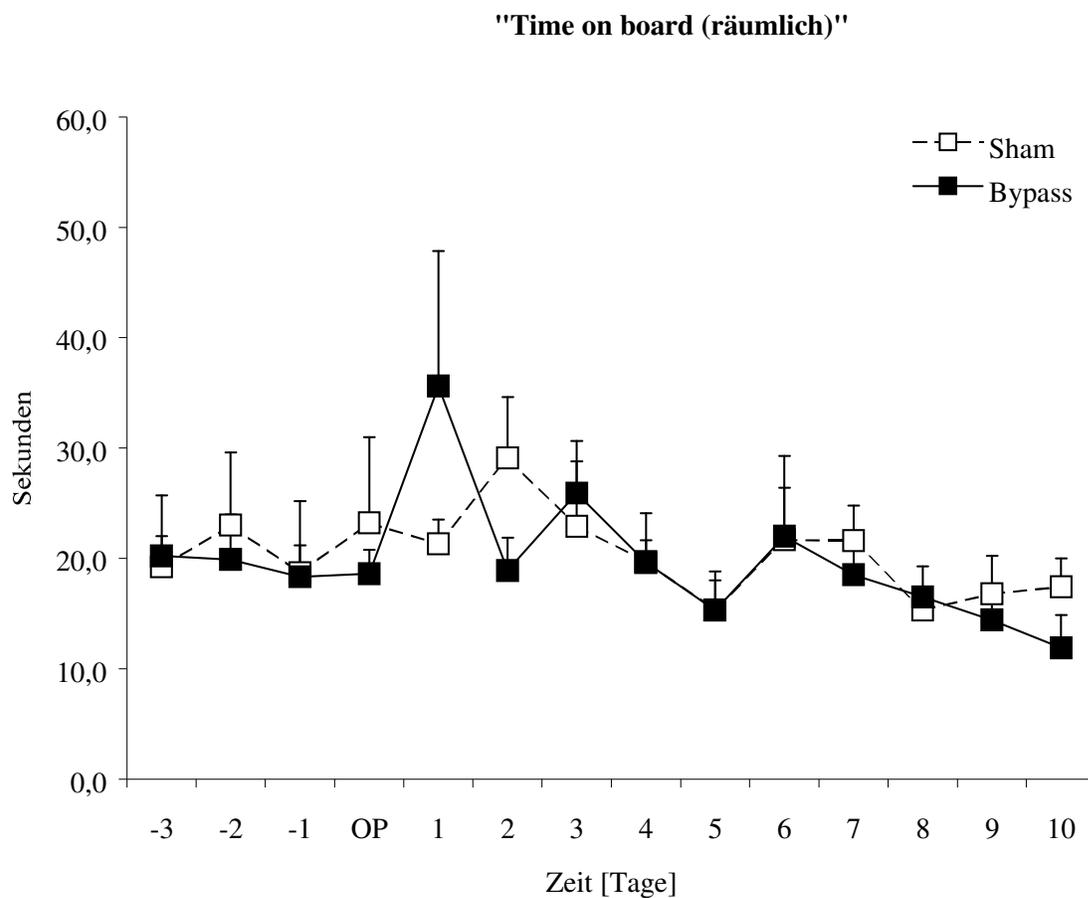
<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	22,3 $\pm$ 7,8	20,9 $\pm$ 9,1
<b>-2</b>	23,7 $\pm$ 9,8	20,5 $\pm$ 8,5
<b>-1</b>	16,3 $\pm$ 6,4	23,7 $\pm$ 12,5
<b>OP</b>	19,3 $\pm$ 6,4	15,8 $\pm$ 5,0
<b>1</b>	36,8 $\pm$ 20,2	28,8 $\pm$ 8,6
<b>2</b>	29,0 $\pm$ 9,1	28,0 $\pm$ 17,4
<b>3</b>	28,3 $\pm$ 16,0	22,2 $\pm$ 6,8
<b>4</b>	20,1 $\pm$ 8,1	23,8 $\pm$ 14,2
<b>5</b>	21,7 $\pm$ 11,2	16,4 $\pm$ 6,0
<b>6</b>	18,5 $\pm$ 7,7	21,6 $\pm$ 18,7
<b>7</b>	20,8 $\pm$ 11,2	17,5 $\pm$ 6,7
<b>8</b>	20,6 $\pm$ 9,1	21,6 $\pm$ 14,5
<b>9</b>	14,0 $\pm$ 4,5	17,7 $\pm$ 14,3
<b>10</b>	15,5 $\pm$ 6,7	15,7 $\pm$ 5,7

**3.6.4.4 Time on board (räumlich)**

Bei der “Time on board” im räumlichen Test ohne Markierung, weist die Kontroll-Gruppe mit 21,3 Sekunden am Tag 1 keinen Unterschied zu den Tagen davor auf, während die Bypass-Gruppe am Tag 1 mit 35,6 Sekunden signifikant mehr Zeit auf dem Hole-Board verbringt. Wenn man beim Berechnen des Mittelwertes an Tag 1 die Zeit von einer besonders langsamen Ratte der Bypass-Gruppe nicht berücksichtigt, so ergibt sich ein Mittelwert für die restlichen Tiere von 24,1 Sekunden. Ab Tag 2 zeigen die Tiere beider Gruppen keine Unterschiede untereinander. Die Zeit der “Time on board“ weist zwischen den Gruppen am Tag 1 einen signifikanten Unterschied auf (\*Posthoc-Analyse am Tag 1).

**Tab. 19: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, die die Tiere für einen Durchlauf pro Tag auf dem Hole-Board im räumlichen Test verbringen (Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	19,2 $\pm$ 8,4	20,2 $\pm$ 16,5
-2	23,0 $\pm$ 20,9	19,9 $\pm$ 12,3
-1	18,7 $\pm$ 20,6	18,3 $\pm$ 8,5
OP	23,2 $\pm$ 24,7	18,6 $\pm$ 6,9
1	21,3 $\pm$ 7,1	35,6 $\pm$ 38,7* (24,1 $\pm$ 18,6)
2	29,1 $\pm$ 17,4	18,9 $\pm$ 9,4
3	22,9 $\pm$ 18,7	25,9 $\pm$ 15,0
4	19,7 $\pm$ 13,9	19,6 $\pm$ 6,4
5	15,3 $\pm$ 8,0	15,3 $\pm$ 11,1
6	21,7 $\pm$ 14,2	22,0 $\pm$ 23,1
7	21,6 $\pm$ 10,1	18,5 $\pm$ 8,8
8	15,3 $\pm$ 5,6	16,5 $\pm$ 8,8
9	16,8 $\pm$ 10,9	14,4 $\pm$ 5,9
10	17,4 $\pm$ 8,2	11,9 $\pm$ 9,4



**Abb. 15: Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der Zeit in Sekunden, die während eines Durchlaufs auf dem Hole-Board verbraucht wird im räumlichen Test**  
**(Wechselwirkungsfaktor ( $\text{Zeit}^2 \times \text{Präparation}$ )  $p < 0,05$ )**

**3.6.4.5 Number of board entries**

Nach einer konstanten Anzahl an “Number of board entries“ in den Tagen -3 bis 0, weisen beide Gruppen nur geringfügige Unterschiede auf. Weder zum Zeitpunkt des Eingriffes, noch im darauf folgenden Versuchszeitraum erfolgt ein signifikanter Anstieg der beiden Gruppen.

**Tab. 20: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Anzahl der Aufenthalte auf dem Hole-Board pro Durchlauf im visuell-räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	4,2 $\pm$ 1,5	3,7 $\pm$ 1,6
<b>-2</b>	3,9 $\pm$ 1,7	3,7 $\pm$ 1,8
<b>-1</b>	3,5 $\pm$ 1,4	4,1 $\pm$ 2,4
<b>OP</b>	4,2 $\pm$ 1,9	3,0 $\pm$ 1,0
<b>1</b>	5,7 $\pm$ 3,0	5,0 $\pm$ 2,0
<b>2</b>	4,4 $\pm$ 1,6	4,0 $\pm$ 2,1
<b>3</b>	4,3 $\pm$ 2,0	4,4 $\pm$ 1,8
<b>4</b>	3,8 $\pm$ 2,1	4,2 $\pm$ 2,0
<b>5</b>	3,8 $\pm$ 2,0	3,3 $\pm$ 1,8
<b>6</b>	3,3 $\pm$ 1,7	3,9 $\pm$ 3,3
<b>7</b>	3,0 $\pm$ 1,3	2,9 $\pm$ 1,5
<b>8</b>	3,3 $\pm$ 1,5	3,6 $\pm$ 2,4
<b>9</b>	2,8 $\pm$ 1,3	3,4 $\pm$ 2,3
<b>10</b>	2,9 $\pm$ 1,3	3,4 $\pm$ 1,6

**3.6.4.6 Number of board entries (räumlich)**

Ebenso im räumlichen Test ergeben sich keine signifikanten Unterschiede wie oft die Ratten das Hole-Board betreten.

**Tab. 21: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Anzahl der Aufenthalte auf dem Hole-Board pro Durchlauf im räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	2,7 $\pm$ 1,4	3,0 $\pm$ 1,8
<b>-2</b>	2,9 $\pm$ 1,9	3,8 $\pm$ 3,2
<b>-1</b>	2,2 $\pm$ 1,7	2,6 $\pm$ 1,0
<b>OP</b>	2,6 $\pm$ 2,3	3,4 $\pm$ 2,4
<b>1</b>	3,1 $\pm$ 2,7	4,8 $\pm$ 4,9
<b>2</b>	3,6 $\pm$ 2,6	3,6 $\pm$ 2,0
<b>3</b>	3,3 $\pm$ 3,0	4,4 $\pm$ 2,2
<b>4</b>	2,1 $\pm$ 1,4	4,0 $\pm$ 3,2
<b>5</b>	2,2 $\pm$ 1,4	2,6 $\pm$ 2,4
<b>6</b>	2,8 $\pm$ 1,9	2,6 $\pm$ 2,3
<b>7</b>	2,7 $\pm$ 1,8	2,9 $\pm$ 2,0
<b>8</b>	2,4 $\pm$ 1,8	2,3 $\pm$ 1,3
<b>9</b>	2,7 $\pm$ 1,3	2,1 $\pm$ 1,4
<b>10</b>	2,1 $\pm$ 1,3	2,5 $\pm$ 2,3

**3.6.4.7 Number of hole visits**

Es wird in dieser Tabelle die durchschnittliche Anzahl der pro Durchlauf besuchten Löcher dargestellt. Nach einem konstanten Lernen bleibt der Wert bei den Kontroll- und Bypass-Gruppen bei den Mittelwerten um 3 und weist kaum Schwankungen auf. Innerhalb der Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tab. 22: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Anzahl der besuchten Löcher pro Durchlauf im visuell-räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	3,2 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,2
<b>-2</b>	3,5 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,3
<b>-1</b>	3,1 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,1
<b>OP</b>	3,1 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,1
<b>1</b>	3,5 $\pm$ 0,7	3,7 $\pm$ 0,7
<b>2</b>	3,4 $\pm$ 0,5	3,3 $\pm$ 0,6
<b>3</b>	3,3 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,4
<b>4</b>	3,4 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,4
<b>5</b>	3,4 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,5
<b>6</b>	3,4 $\pm$ 0,4	3,2 $\pm$ 0,2
<b>7</b>	3,5 $\pm$ 0,5	3,4 $\pm$ 0,5
<b>8</b>	3,4 $\pm$ 0,3	3,8 $\pm$ 0,6
<b>9</b>	3,3 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,4
<b>10</b>	3,2 $\pm$ 0,2	3,3 $\pm$ 0,4

**3.6.4.8 Number of hole visits (räumlich)**

Im räumlichen “Number of hole visits” treten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf. Die durchschnittliche Anzahl der besuchten Löcher bleibt um die 3.

**Tab. 23: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Anzahl der besuchten Löcher pro Durchlauf im räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	3,1 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 0,4
<b>-2</b>	3,5 $\pm$ 0,7	3,0 $\pm$ 0,0
<b>-1</b>	3,1 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,3
<b>OP</b>	3,1 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,0
<b>1</b>	3,1 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,5
<b>2</b>	3,4 $\pm$ 0,7	3,3 $\pm$ 0,5
<b>3</b>	3,4 $\pm$ 0,9	3,8 $\pm$ 1,1
<b>4</b>	3,1 $\pm$ 0,3	3,7 $\pm$ 0,9
<b>5</b>	3,2 $\pm$ 0,4	3,3 $\pm$ 0,6
<b>6</b>	4,1 $\pm$ 2,1	3,2 $\pm$ 0,4
<b>7</b>	3,7 $\pm$ 1,1	3,5 $\pm$ 0,9
<b>8</b>	3,3 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,5
<b>9</b>	3,4 $\pm$ 0,5	3,3 $\pm$ 0,6
<b>10</b>	3,5 $\pm$ 0,7	3,1 $\pm$ 0,3

**3.6.4.9 Time on board per number of hole visits**

Zur besseren Beurteilung der Motorik wird die auf dem Hole-Board verbrachte Zeit (TOB) in Relation zu der Anzahl der insgesamt besuchten Löcher gesetzt (NHV). Zwischen den Gruppen treten keine signifikanten Unterschiede auf.

**Tab. 24: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Zeit in Sekunden auf dem Hole-Board pro besuchtem Loch im visuell-räumlichen Test**

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	7,5 $\pm$ 2,7	6,7 $\pm$ 3,0
-2	6,6 $\pm$ 2,3	6,2 $\pm$ 2,1
-1	5,3 $\pm$ 2,1	7,5 $\pm$ 4,1
OP	6,3 $\pm$ 2,2	5,3 $\pm$ 1,7
1	9,4 $\pm$ 5,2	8,1 $\pm$ 3,2
2	8,4 $\pm$ 2,2	9,2 $\pm$ 6,2
3	8,8 $\pm$ 5,4	6,5 $\pm$ 2,2
4	6,1 $\pm$ 2,7	7,3 $\pm$ 4,7
5	6,3 $\pm$ 3,1	4,7 $\pm$ 1,4
6	5,3 $\pm$ 2,3	6,8 $\pm$ 6,3
7	5,5 $\pm$ 2,2	5,2 $\pm$ 2,1
8	6,3 $\pm$ 2,5	5,6 $\pm$ 3,1
9	4,6 $\pm$ 1,3	4,9 $\pm$ 3,8
10	5,2 $\pm$ 2,3	4,7 $\pm$ 1,7

**3.6.4.10 Time on board per number of hole visits (räumlich)**

Die Zeit der TOB / NHV im räumlichen Test weist keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen im Zeitraum Tag -3 bis 10 auf.

**Tab. 25: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Zeit in Sekunden auf dem Hole-Board pro besuchtem Loch im räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	6,2 $\pm$ 2,8	6,3 $\pm$ 5,1
<b>-2</b>	5,9 $\pm$ 3,4	6,6 $\pm$ 4,1
<b>-1</b>	5,6 $\pm$ 1,1	5,8 $\pm$ 2,4
<b>OP</b>	7,5 $\pm$ 1,9	6,2 $\pm$ 2,3
<b>1</b>	6,8 $\pm$ 5,2	10,4 $\pm$ 10,1
<b>2</b>	8,8 $\pm$ 7,7	5,6 $\pm$ 2,5
<b>3</b>	6,2 $\pm$ 8,1	7,5 $\pm$ 5,5
<b>4</b>	6,1 $\pm$ 1,9	5,4 $\pm$ 1,7
<b>5</b>	4,8 $\pm$ 1,5	4,6 $\pm$ 3,6
<b>6</b>	5,4 $\pm$ 1,1	7,1 $\pm$ 7,8
<b>7</b>	6,0 $\pm$ 3,2	5,3 $\pm$ 2,3
<b>8</b>	4,7 $\pm$ 1,7	4,7 $\pm$ 2,3
<b>9</b>	5,0 $\pm$ 2,3	4,4 $\pm$ 1,8
<b>10</b>	4,8 $\pm$ 1,2	3,7 $\pm$ 2,6

**3.6.4.11 Omission error**

Die durchschnittliche Anzahl der nicht besuchten markierten Löcher gibt die "Omission error" an, dabei besteht keine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen.

**Tab. 26: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Anzahl der nicht besuchten markierten Löcher pro Durchlauf im visuell-räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham</b> <b>(n = 10)</b> <b>MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass</b> <b>(n = 10)</b> <b>MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>-2</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>-1</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>OP</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>1</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>2</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,2
<b>3</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>4</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>5</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>6</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>7</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>8</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>9</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>10</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0

**3.6.4.12 Omission error (räumlich)**

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei der Anzahl der nicht besuchten Löcher im räumlichen Durchlauf ohne Markierungen.

**Tab. 27: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Anzahl der nicht besuchten markierten Löcher pro Durchlauf im räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>-2</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>-1</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>OP</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>1</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,2 $\pm$ 0,5
<b>2</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>3</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>4</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>5</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>6</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>7</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>8</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>9</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>10</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0

### 3.6.5 Angstbezogene Parameter

#### 3.6.5.1 Latency first entry on board

“Latency first entry on board“ gibt die Dauer in Sekunden an, welche die Ratten nach dem Einsetzen in die Versuchsarena benötigen, um das Hole-Board zu betreten und stellt die Motivation der Tiere dar. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

**Tab. 28: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen Zeitspanne in Sekunden bis das Hole-Board erstmals betreten wird im visuell-räumlichen Test**

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	4,3 $\pm$ 3,2	3,6 $\pm$ 4,2
-2	3,5 $\pm$ 2,4	3,8 $\pm$ 2,5
-1	3,4 $\pm$ 2,2	2,5 $\pm$ 1,3
<b>OP</b>	3,1 $\pm$ 2,5	3,7 $\pm$ 2,8
<b>1</b>	6,3 $\pm$ 9,0	2,8 $\pm$ 1,7
<b>2</b>	5,3 $\pm$ 5,8	8,7 $\pm$ 18,2
<b>3</b>	4,2 $\pm$ 2,5	4,2 $\pm$ 3,7
<b>4</b>	4,0 $\pm$ 1,7	2,6 $\pm$ 1,4
<b>5</b>	3,0 $\pm$ 1,3	2,6 $\pm$ 1,4
<b>6</b>	3,2 $\pm$ 2,3	2,0 $\pm$ 0,9
<b>7</b>	2,7 $\pm$ 1,1	1,8 $\pm$ 0,8
<b>8</b>	2,7 $\pm$ 1,4	2,0 $\pm$ 1,1
<b>9</b>	3,1 $\pm$ 3,6	2,1 $\pm$ 1,9
<b>10</b>	3,2 $\pm$ 3,0	1,8 $\pm$ 1,4

### 3.6.5.2 Latency first entry on board (räumlich)

Die Motivation der räumlichen “Latency first entry on board“ weist keine signifikanten Veränderungen bei beiden Gruppen im gesamten Versuchszeitraum auf.

**Tab. 29: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen Zeitspanne in Sekunden bis das Hole-Board erstmals betreten wird im räumlichen Test**

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	3,7 $\pm$ 2,8	3,4 $\pm$ 3,8
-2	3,9 $\pm$ 3,4	4,2 $\pm$ 2,8
-1	2,0 $\pm$ 1,1	2,7 $\pm$ 1,2
<b>OP</b>	2,8 $\pm$ 1,9	6,0 $\pm$ 9,3
1	4,2 $\pm$ 5,2	2,9 $\pm$ 3,6
2	5,9 $\pm$ 7,7	3,2 $\pm$ 2,2
3	6,0 $\pm$ 8,1	3,3 $\pm$ 4,4
4	3,8 $\pm$ 1,9	4,3 $\pm$ 4,8
5	2,7 $\pm$ 1,5	2,1 $\pm$ 1,3
6	2,1 $\pm$ 1,1	2,1 $\pm$ 2,7
7	4,1 $\pm$ 3,2	1,5 $\pm$ 0,7
8	2,7 $\pm$ 1,7	2,7 $\pm$ 1,6
9	2,6 $\pm$ 2,3	1,5 $\pm$ 0,5
10	1,9 $\pm$ 1,2	2,2 $\pm$ 2,0

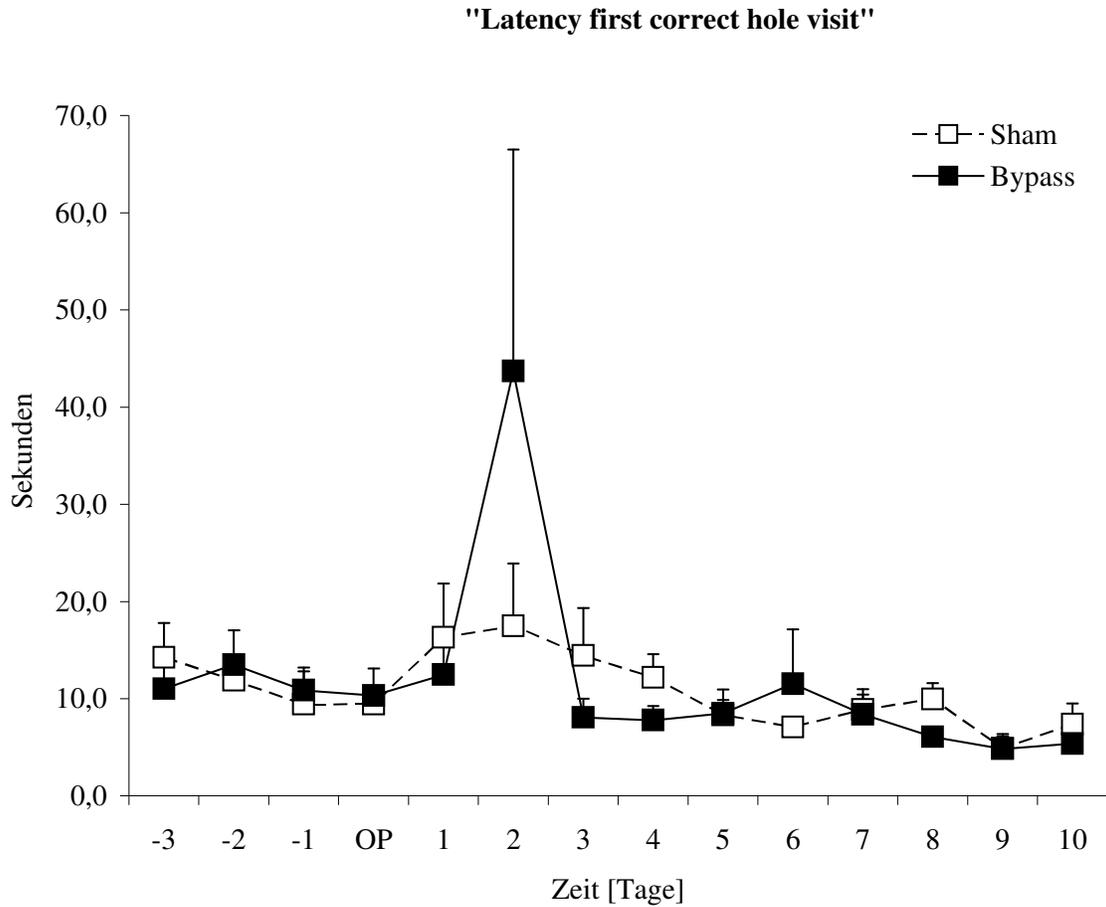
### 3.6.5.3 Latency first correct hole visit

Mittelwerte und Standardabweichungen in Sekunden, welche die Tiere pro Durchlauf benötigen, um das erste Loch aufzufinden, gibt die "Latency first correct hole visit" an. Nach einem konstanten Lernen, tritt lediglich bei der Bypass-Gruppe ein signifikanter Anstieg am Tag 2 mit einem Wert von 43,7 Sekunden auf. Wenn man beim Berechnen des Mittelwertes an Tag 2 die Zeiten von zwei besonders langsamen Ratten nicht berücksichtigt, so ergibt sich ein Mittelwert für die restlichen Tiere von 8,4 Sekunden. An den Tagen 1 bis 4 zeigt die Kontroll-Gruppe eine leichte Verzögerung. Die Werte zwischen den Gruppen weisen eine Signifikanz am Tag 2 auf (\*Posthoc-Analyse am Tag 2).

**Tab. 30: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, bis das erste markierte Loch besucht wird im visuell-räumlichen Test**

(Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	14,3 $\pm$ 11,2	11,0 $\pm$ 10,1
-2	11,9 $\pm$ 7,9	13,5 $\pm$ 11,2
-1	9,4 $\pm$ 10,7	10,9 $\pm$ 7,3
OP	9,5 $\pm$ 5,5	10,3 $\pm$ 8,8
1	16,3 $\pm$ 17,5	12,5 $\pm$ 10,5
2	17,5 $\pm$ 20,4	43,7 $\pm$ 72,0* (8,4 $\pm$ 7,3)
3	14,4 $\pm$ 15,5	8,1 $\pm$ 6,1
4	12,2 $\pm$ 7,6	7,8 $\pm$ 4,6
5	8,3 $\pm$ 4,9	8,5 $\pm$ 7,8
6	7,1 $\pm$ 2,9	11,5 $\pm$ 17,7
7	8,9 $\pm$ 4,9	8,4 $\pm$ 8,3
8	10,0 $\pm$ 5,2	6,1 $\pm$ 2,3
9	4,9 $\pm$ 3,9	4,8 $\pm$ 4,9
10	7,4 $\pm$ 6,7	5,4 $\pm$ 3,8



**Abb. 16: Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der Zeit in Sekunden, bis das erste markierte Loch besucht wird im visuell-räumlichen Test (Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

**3.6.5.4 Latency first correct hole visit (räumlich)**

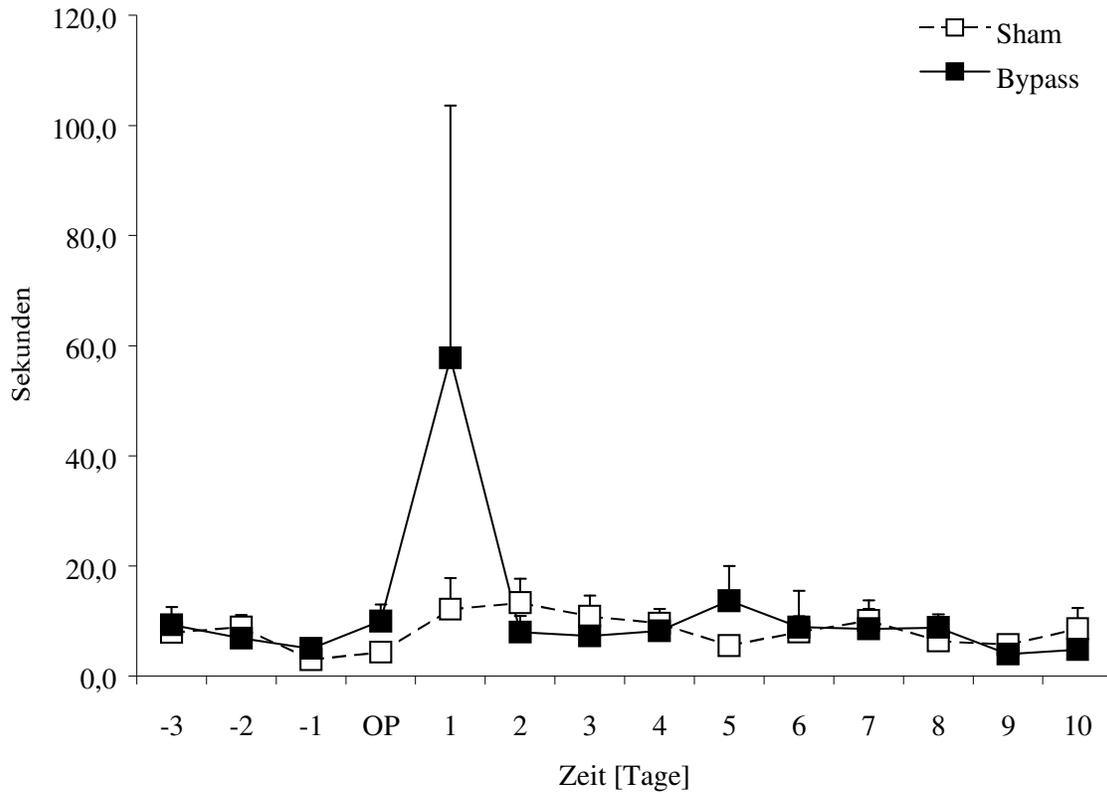
Die Bypass-Gruppe zeigt im räumlichen Test am Tag 1 einen signifikanten Mittelwert von 57,8 Sekunden, während die Kontroll-Gruppe am Tag 1, 2 und 3 auf Werte zwischen 10 bis 13 Sekunden angestiegen sind. Wenn man beim Berechnen des Mittelwertes an Tag 1 die Zeiten von zwei besonders langsamen Ratten der Bypass-Gruppe nicht berücksichtigt, so ergibt sich ein Mittelwert für die restlichen Tiere von 3,1 Sekunden. Zwischen den Gruppen treten signifikante Unterschiede am Tag 1 auf (\*Posthoc-Analyse am Tag 1).

**Tab. 31: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, bis das erste markierte Loch besucht wird im räumlichen Test**

(Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	7,9 $\pm$ 3,5	9,3 $\pm$ 9,6
-2	8,9 $\pm$ 7,0	6,9 $\pm$ 3,7
-1	3,0 $\pm$ 1,2	5,0 $\pm$ 3,2
OP	4,3 $\pm$ 3,5	10,0 $\pm$ 9,4
1	12,1 $\pm$ 18,1	57,8 $\pm$ 144,9* (3,1 $\pm$ 1,5)
2	13,3 $\pm$ 14,0	8,0 $\pm$ 9,2
3	10,9 $\pm$ 11,8	7,3 $\pm$ 5,6
4	9,6 $\pm$ 8,2	8,2 $\pm$ 7,7
5	5,6 $\pm$ 2,6	13,7 $\pm$ 20,0
6	8,0 $\pm$ 8,6	8,9 $\pm$ 20,7
7	10,1 $\pm$ 11,6	8,6 $\pm$ 11,4
8	6,4 $\pm$ 3,2	8,8 $\pm$ 7,7
9	5,7 $\pm$ 4,3	4,0 $\pm$ 3,6
10	8,6 $\pm$ 11,8	4,8 $\pm$ 5,0

"Latency first correct hole visit (räumlich)"



**Abb. 17: Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der Zeit in Sekunden, bis das erste markierte Loch besucht wird im räumlichen Test**

**(Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

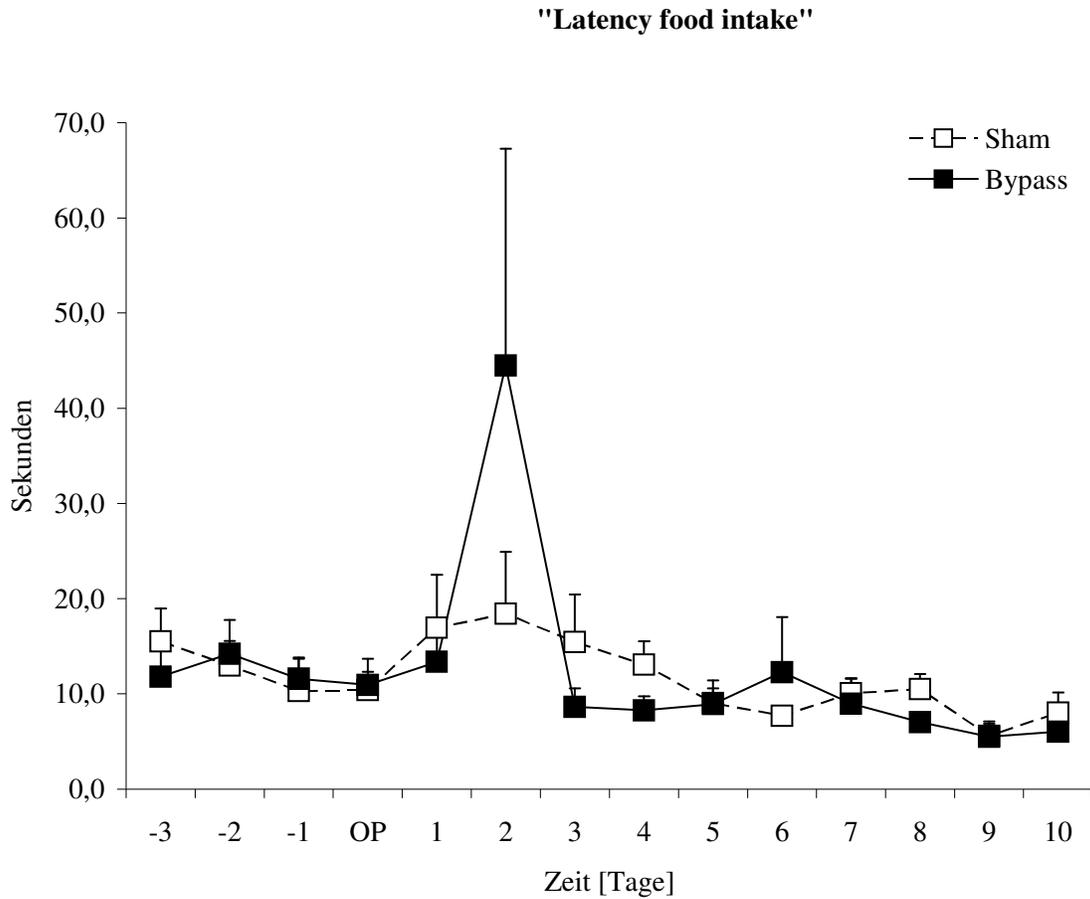
**3.6.5.5 Latency food intake**

“Latency food intake“ gibt die durchschnittliche Zeit pro Durchlauf in Sekunden an, nach der die Tiere anfangen, erstmals die Futterbelohnung zu fressen. Bei der Kontroll-Gruppe kommt es zu einem leichten Anstieg am Tag 1 bis 4 mit einer Zeit zwischen 13 und maximal 18 Sekunden. Die Bypass-Gruppe weist einen signifikanten maximalen Wert von 44,5 Sekunden am Tag 2 auf. Wenn man beim Berechnen des Mittelwertes an Tag 2 die Zeiten von zwei besonders langsamen Ratten nicht berücksichtigt, so ergibt sich ein Mittelwert für die restlichen Tiere von 9,3 Sekunden. Die Werte weisen einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen am Tag 2 auf (\*Posthoc-Analyse am Tag 2).

**Tab. 32: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der LFI in Sekunden im visuell-räumlichen Test**

(Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	15,5 $\pm$ 11,0	11,8 $\pm$ 10,3
-2	13,0 $\pm$ 8,2	14,2 $\pm$ 11,2
-1	10,3 $\pm$ 10,8	11,6 $\pm$ 7,0
OP	10,4 $\pm$ 6,0	11,0 $\pm$ 8,7
1	17,0 $\pm$ 17,5	13,4 $\pm$ 10,7
2	18,4 $\pm$ 20,6	44,5 $\pm$ 72,0* (9,3 $\pm$ 8,1)
3	15,5 $\pm$ 15,8	8,7 $\pm$ 6,1
4	13,1 $\pm$ 7,8	8,3 $\pm$ 4,6
5	9,0 $\pm$ 4,9	8,9 $\pm$ 7,9
6	7,7 $\pm$ 2,8	12,3 $\pm$ 18,4
7	10,1 $\pm$ 4,8	9,0 $\pm$ 8,5
8	10,5 $\pm$ 5,1	7,0 $\pm$ 2,5
9	5,6 $\pm$ 4,0	5,5 $\pm$ 5,1
10	8,0 $\pm$ 6,7	6,0 $\pm$ 3,9



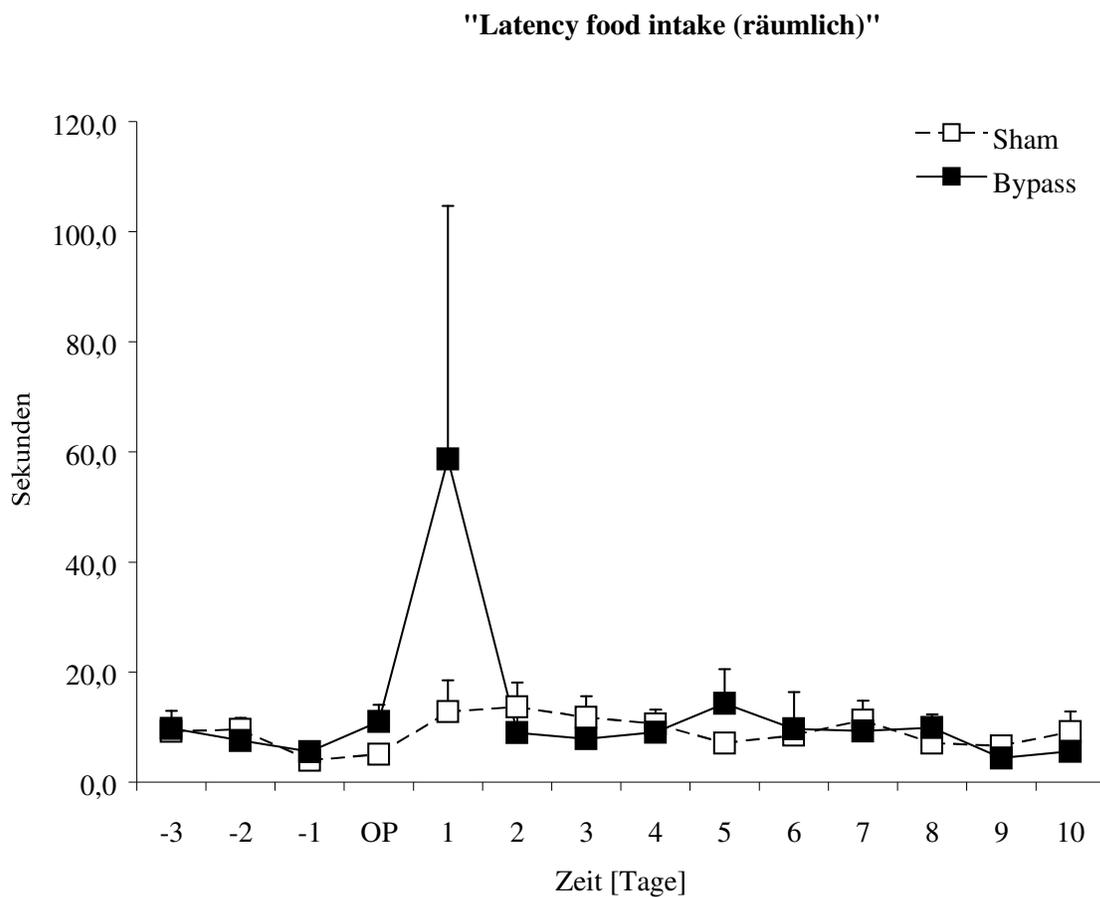
**Abb. 18: Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der Zeit in Sekunden bis die erste Futterbelohnung gefunden wird im visuell-räumlichen Test**  
**(Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

**3.6.5.6 Latency food intake (räumlich)**

Im räumlichen Durchlauf zeigt die Kontroll-Gruppe einen leichten Anstieg von Tag 1 bis 4 mit Werten zwischen 10 und 13 Sekunden. Die Bypass-Gruppe weist einen signifikanten Anstieg am Tag 1 mit einem Mittelwert von 58,7 Sekunden auf. Wenn man beim Berechnen des Mittelwertes an Tag 1 die Zeiten von zwei besonders langsamen Ratten der Bypass-Gruppe nicht berücksichtigt, so ergibt sich ein Mittelwert für die restlichen Tiere von 3,9 Sekunden. Es treten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen am Tag 1 auf (\*Posthoc-Analyse am Tag 1).

**Tab. 33: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der LFI in Sekunden im räumlichen Test (Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	9,2 $\pm$ 3,6	9,8 $\pm$ 9,6
<b>-2</b>	9,6 $\pm$ 6,6	7,6 $\pm$ 3,7
<b>-1</b>	4,0 $\pm$ 1,5	5,6 $\pm$ 3,1
<b>OP</b>	5,1 $\pm$ 3,5	11,0 $\pm$ 9,8
<b>1</b>	12,8 $\pm$ 18,0	58,7 $\pm$ 145,6* (3,9 $\pm$ 1,8)
<b>2</b>	13,7 $\pm$ 14,0	9,0 $\pm$ 9,8
<b>3</b>	11,8 $\pm$ 12,1	7,9 $\pm$ 5,5
<b>4</b>	10,6 $\pm$ 8,2	9,1 $\pm$ 7,4
<b>5</b>	7,1 $\pm$ 3,2	14,3 $\pm$ 19,8
<b>6</b>	8,6 $\pm$ 9,0	9,7 $\pm$ 21,1
<b>7</b>	11,3 $\pm$ 11,1	9,3 $\pm$ 11,5
<b>8</b>	7,1 $\pm$ 3,4	9,9 $\pm$ 7,7
<b>9</b>	6,6 $\pm$ 4,3	4,4 $\pm$ 3,6
<b>10</b>	9,2 $\pm$ 11,5	5,6 $\pm$ 5,0



**Abb. 19: Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der Zeit in Sekunden bis die erste Futterbelohnung gefunden wird im räumlichen Test**  
**(Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

**3.6.5.7 Number of Group Contacts**

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Anzahl der Kontaktaufnahmen zu den anderen Artgenossen während eines Durchlaufs werden durch die “Number of group contacts” angegeben. An den Tagen -3 bis 0 sind die Werte der beiden Gruppen stabil. Am Tag 1 steigt die Anzahl der Kontakte zu anderen Tieren bei der Kontroll-Gruppe von unter 1 auf 3,2 an. Ebenso bei der Bypass-Gruppe von unter 1 auf 2,1. Die Werte weisen jedoch im Zeitraum Tag -3 bis 10 zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf.

**Tab. 34: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Anzahl der Kontakte zu den Artgenossen während eines Durchlaufs im visuell-räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	1,4 $\pm$ 0,9	1,1 $\pm$ 1,1
<b>-2</b>	1,0 $\pm$ 0,8	1,5 $\pm$ 1,3
<b>-1</b>	0,8 $\pm$ 0,6	1,3 $\pm$ 1,1
<b>OP</b>	0,7 $\pm$ 0,7	0,8 $\pm$ 0,8
<b>1</b>	3,2 $\pm$ 2,4	2,1 $\pm$ 1,4
<b>2</b>	2,0 $\pm$ 2,2	1,8 $\pm$ 1,6
<b>3</b>	1,2 $\pm$ 1,2	1,7 $\pm$ 1,1
<b>4</b>	1,3 $\pm$ 1,4	1,8 $\pm$ 1,4
<b>5</b>	1,3 $\pm$ 2,0	1,0 $\pm$ 0,9
<b>6</b>	1,0 $\pm$ 1,1	1,1 $\pm$ 1,3
<b>7</b>	1,0 $\pm$ 0,7	0,7 $\pm$ 0,6
<b>8</b>	0,7 $\pm$ 0,6	0,9 $\pm$ 1,0
<b>9</b>	0,4 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 1,2
<b>10</b>	1,1 $\pm$ 1,1	1,2 $\pm$ 1,4

**3.6.5.8 Number of Group Contacts (räumlich)**

Im räumlichen Test ohne Markierungen steigt die Anzahl der Kontaktaufnahme zu den anderen Artgenossen bei der Kontroll-Gruppe am Tag 1 auf 1,7, und bei der Bypass-Gruppe auf 3,1 an. Im Gruppenvergleich tritt kein signifikanter Unterschied auf.

**Tab. 35: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Anzahl der Kontakte zu den Artgenossen während eines Durchlaufs im räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	0,3 $\pm$ 0,7	0,6 $\pm$ 0,7
<b>-2</b>	1,0 $\pm$ 1,6	0,7 $\pm$ 0,8
<b>-1</b>	0,2 $\pm$ 0,6	0,8 $\pm$ 1,0
<b>OP</b>	0,4 $\pm$ 0,9	1,1 $\pm$ 1,3
<b>1</b>	1,7 $\pm$ 3,0	3,1 $\pm$ 3,3
<b>2</b>	1,0 $\pm$ 2,1	1,7 $\pm$ 1,8
<b>3</b>	1,3 $\pm$ 3,0	1,7 $\pm$ 1,6
<b>4</b>	0,3 $\pm$ 0,9	1,4 $\pm$ 1,4
<b>5</b>	0,6 $\pm$ 1,3	0,7 $\pm$ 1,0
<b>6</b>	0,7 $\pm$ 1,1	0,4 $\pm$ 0,7
<b>7</b>	0,7 $\pm$ 1,2	0,6 $\pm$ 1,0
<b>8</b>	0,3 $\pm$ 0,5	0,3 $\pm$ 0,6
<b>9</b>	0,3 $\pm$ 0,6	0,3 $\pm$ 0,9
<b>10</b>	0,3 $\pm$ 0,5	0,6 $\pm$ 1,8

**3.6.5.9 Group Contact**

Die Kontroll-Gruppe, sowie die Bypass-Gruppe zeigen in der Dauer der Kontaktaufnahme zu den Artgenossen keine Veränderungen. Zwischen den Gruppen ergeben sich an den Tagen -3 bis 10 keine signifikanten Unterschiede.

**Tab. 36: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Zeit in Sekunden der Kontaktaufnahme zu den Artgenossen während eines Durchlaufs im visuell-räumlichen Test**

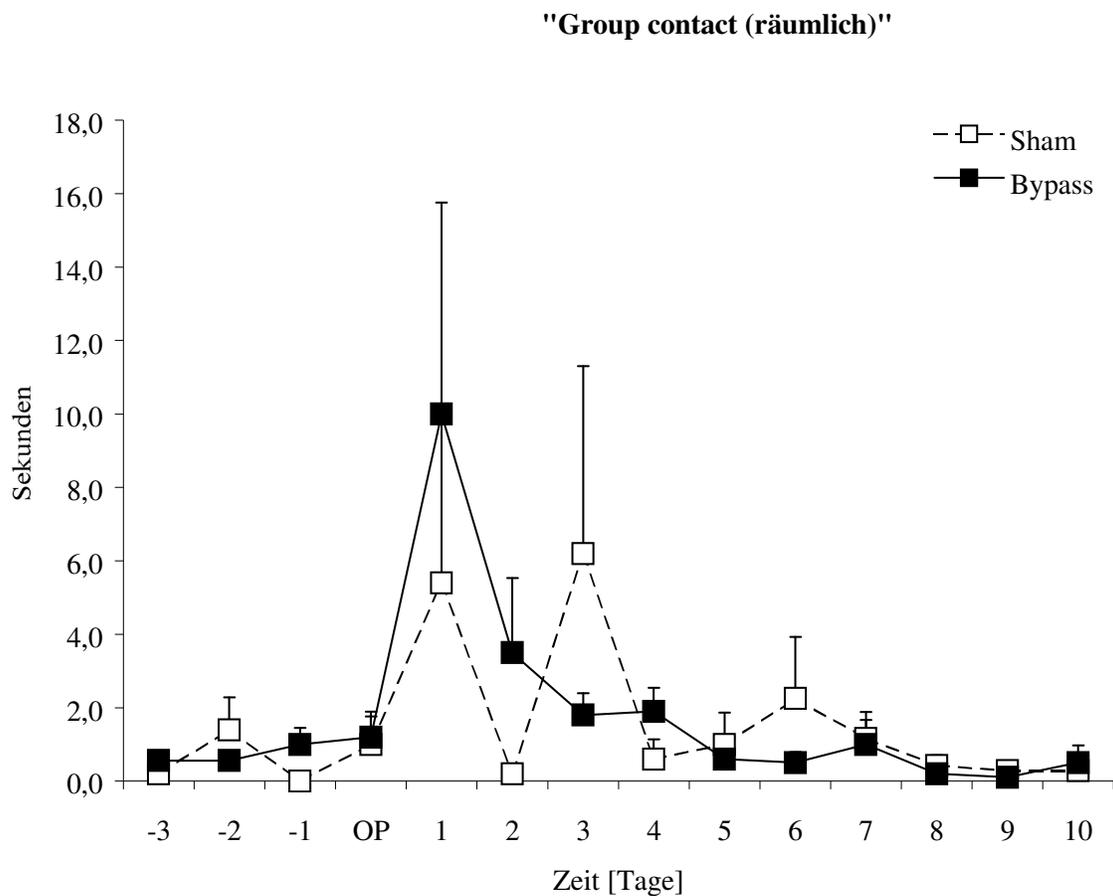
Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	1,7 $\pm$ 0,8	1,5 $\pm$ 1,8
-2	1,8 $\pm$ 1,0	2,3 $\pm$ 2,9
-1	3,5 $\pm$ 4,6	1,8 $\pm$ 1,8
OP	1,2 $\pm$ 0,7	0,9 $\pm$ 1,1
1	5,1 $\pm$ 4,7	2,3 $\pm$ 1,8
2	3,3 $\pm$ 3,1	2,4 $\pm$ 2,5
3	3,0 $\pm$ 2,2	1,7 $\pm$ 1,3
4	3,3 $\pm$ 3,1	1,8 $\pm$ 1,4
5	3,8 $\pm$ 4,1	0,8 $\pm$ 0,9
6	1,3 $\pm$ 1,8	1,2 $\pm$ 1,9
7	1,2 $\pm$ 0,8	0,5 $\pm$ 0,5
8	1,8 $\pm$ 1,5	1,0 $\pm$ 1,2
9	0,8 $\pm$ 0,6	1,1 $\pm$ 1,3
10	1,4 $\pm$ 1,3	1,2 $\pm$ 2,1

**3.6.5.10 Group Contact (räumlich)**

Die Zeit, welche die Tiere mit der Kontaktaufnahme zu anderen Ratten verwenden im räumlichen Test wird hier dargestellt. Dabei lässt sich erkennen, dass die Kontroll-Gruppe am Tag 1 mit 5,4 Sekunden und 3 mit 6,2 Sekunden vermehrt Zeit dafür aufbringt. Die Bypass-Gruppe jedoch einen signifikanten Anstieg der Dauer von 10 Sekunden am Tag 1 aufweist. Wenn man beim Berechnen des Mittelwertes an Tag 1 die Zeit von einer besonders langsamen Ratte nicht berücksichtigt, so ergibt sich ein Mittelwert für die restlichen Tiere von 4,1 Sekunden. Es tritt ein signifikanter Unterschied am Tag 1 zwischen den Gruppen auf (\*Posthoc-Analyse am Tag 1).

**Tab. 37: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Zeit in Sekunden der Kontaktaufnahme zu den Artgenossen während eines Durchlaufs im räumlichen Test (Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	0,2 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,8
-2	1,4 $\pm$ 2,0	0,6 $\pm$ 0,7
-1	0,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 1,3
OP	1,0 $\pm$ 2,0	1,2 $\pm$ 1,8
1	5,4 $\pm$ 10,3	10,0 $\pm$ 18,2* (4,1 $\pm$ 4,7)
2	0,2 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 6,4
3	6,2 $\pm$ 11,4	1,8 $\pm$ 1,9
4	0,6 $\pm$ 1,2	1,9 $\pm$ 2,0
5	1,0 $\pm$ 1,7	0,6 $\pm$ 0,8
6	2,3 $\pm$ 3,3	0,5 $\pm$ 0,9
7	1,2 $\pm$ 1,8	1,0 $\pm$ 2,1
8	0,4 $\pm$ 0,7	0,2 $\pm$ 0,4
9	0,3 $\pm$ 0,5	0,1 $\pm$ 0,3
10	0,3 $\pm$ 0,5	0,5 $\pm$ 1,5



**Abb. 20: Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der Zeit in Sekunden der Kontaktaufnahme zu den Artgenossen im räumlichen Test**  
(Wechselwirkungsfaktor ( $\text{Zeit}^2 \times \text{Präparation}$ )  $p < 0,05$ )

**3.6.5.11 Grooming**

Bei der Häufigkeit des Putzens weisen keine der beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied im Zeitraum Tag -3 bis Tag 10 auf.

**Tab. 38: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl der Putzvorgänge während eines Durchlaufs im visuell-räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	0,2 $\pm$ 0,2	0,0 $\pm$ 0,1
<b>-2</b>	0,2 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,2
<b>-1</b>	0,1 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1
<b>OP</b>	0,3 $\pm$ 0,5	0,0 $\pm$ 0,1
<b>1</b>	0,4 $\pm$ 0,5	0,1 $\pm$ 0,2
<b>2</b>	0,4 $\pm$ 0,4	0,1 $\pm$ 0,1
<b>3</b>	0,2 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,2
<b>4</b>	0,5 $\pm$ 0,9	0,2 $\pm$ 0,3
<b>5</b>	0,2 $\pm$ 0,3	0,2 $\pm$ 0,3
<b>6</b>	0,1 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,2
<b>7</b>	0,1 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,2
<b>8</b>	0,1 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,2
<b>9</b>	0,1 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1
<b>10</b>	0,1 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,2

**3.6.5.12 Grooming (räumlich)**

Nach einem konstanten Wert von 0,0 bis Tag 0 im räumlichen Test, steigt die Anzahl der Putzhäufigkeit bei der Kontrollgruppe am Tag 2 auf 0,3, während ein Anstieg bei der Bypass-Gruppe ab Tag 1 beginnt. Beide Gruppen liegen bei Mittelwerten zwischen 0,0 und 0,2 bis Versuchsende und zeigen keine signifikanten Unterschiede untereinander.

**Tab. 39: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl der Putzvorgänge während eines Durchlaufs im räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,3
<b>-2</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>-1</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>OP</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>1</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,2 $\pm$ 0,4
<b>2</b>	0,3 $\pm$ 0,6	0,0 $\pm$ 0,0
<b>3</b>	0,2 $\pm$ 0,4	0,2 $\pm$ 0,4
<b>4</b>	0,3 $\pm$ 0,9	0,0 $\pm$ 0,0
<b>5</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,3
<b>6</b>	0,6 $\pm$ 1,0	0,2 $\pm$ 0,4
<b>7</b>	0,1 $\pm$ 0,3	0,0 $\pm$ 0,0
<b>8</b>	0,2 $\pm$ 0,4	0,1 $\pm$ 0,3
<b>9</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>10</b>	0,2 $\pm$ 0,6	0,0 $\pm$ 0,0

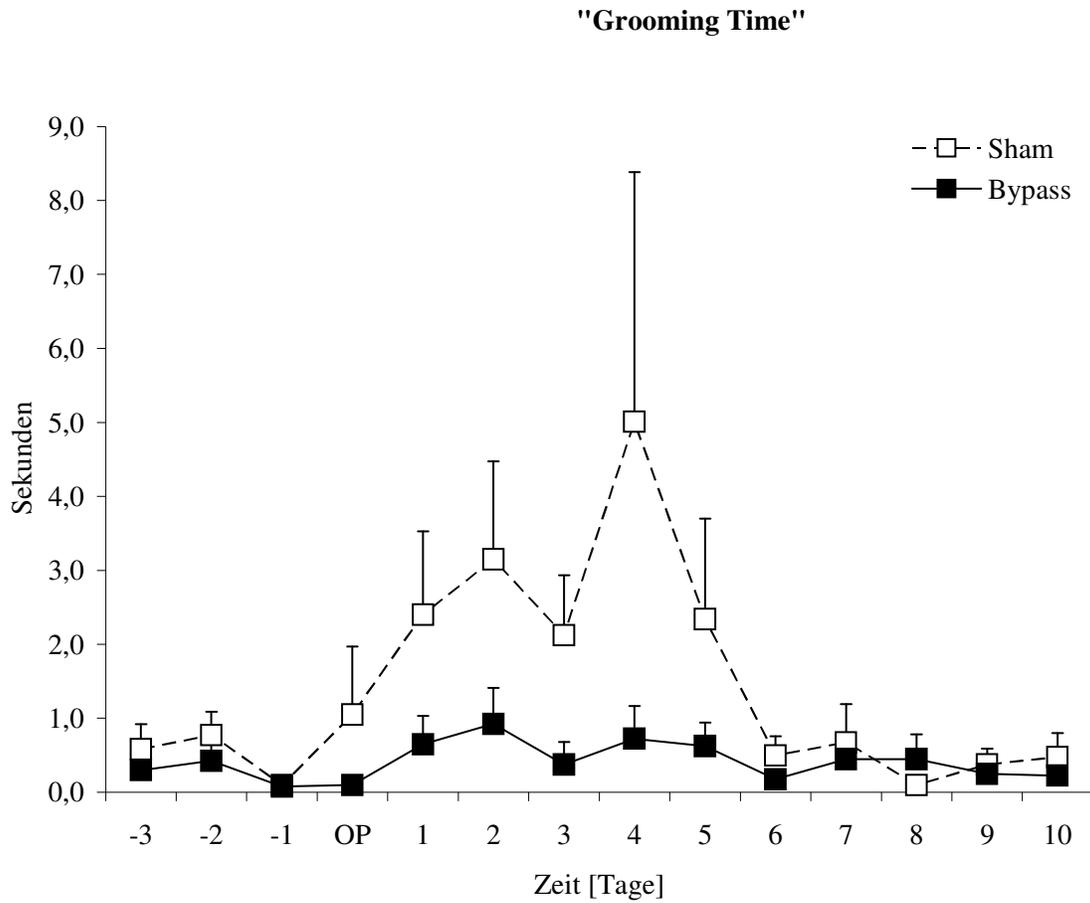
**3.6.5.13 Grooming Time**

In dieser Tabelle ist die durchschnittliche Dauer der Putzvorgänge eines Durchlaufs dargestellt. Bei der Kontroll-Gruppe fällt ein Anstieg der Dauer an den Tagen 1 bis 5 auf, mit einem signifikanten Maximalwert am Tag 4 mit 5 Sekunden, während bei der Bypass-Gruppe keine Veränderungen auftreten. Wenn man beim Berechnen des Mittelwertes an Tag 4 die Zeit von einer besonders langsamen Ratte der Kontroll-Gruppe nicht berücksichtigt, so ergibt sich ein Mittelwert für die restlichen Tiere von 1,5 Sekunden. Zwischen den Gruppen ergibt sich ein signifikanter Unterschied am Tag 4 zwischen den Gruppen (\*Posthoc-Analyse am Tag 4).

**Tab. 40: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen Zeit in Sekunden, die während eines Durchlaufs für Körperpflege verwendet wird im visuell-räumlichen Test**

(Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	0,6 $\pm$ 1,1	0,3 $\pm$ 0,9
-2	0,8 $\pm$ 1,0	0,4 $\pm$ 0,8
-1	0,1 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,2
OP	1,1 $\pm$ 2,9	0,1 $\pm$ 0,3
1	2,4 $\pm$ 3,6	0,7 $\pm$ 1,2
2	3,2 $\pm$ 4,2	0,9 $\pm$ 1,5
3	2,1 $\pm$ 2,6	0,4 $\pm$ 1,0
4	5,0 $\pm$ 10,7* (1,5 $\pm$ 2,3)	0,7 $\pm$ 1,4
5	2,3 $\pm$ 4,3	0,6 $\pm$ 1,0
6	0,5 $\pm$ 0,8	0,2 $\pm$ 0,4
7	0,7 $\pm$ 1,6	0,5 $\pm$ 1,1
8	0,1 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 1,1
9	0,4 $\pm$ 0,7	0,3 $\pm$ 0,6
10	0,5 $\pm$ 1,0	0,2 $\pm$ 0,4



**Abb. 21: Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der Dauer des Putzens pro Durchlauf in Sekunden im visuell-räumlichen Test**

**(Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

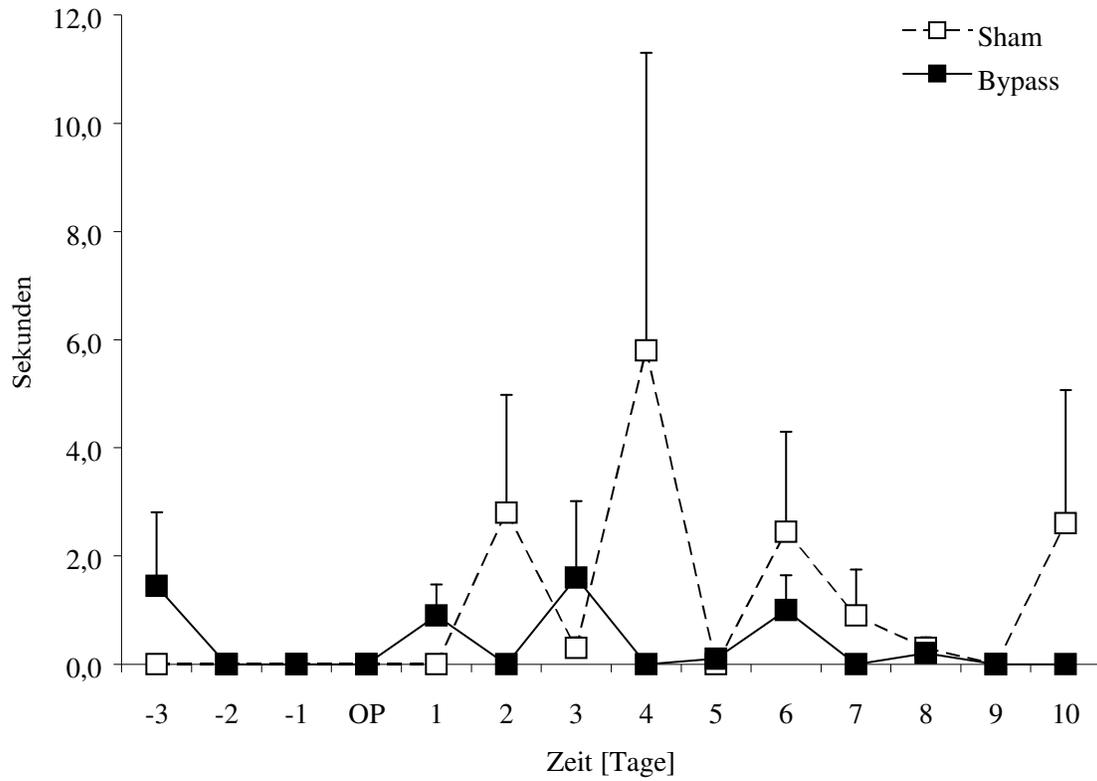
**3.6.5.14 Grooming Time (räumlich)**

In der Tabelle, welche die Putzdauer im räumlichen Durchlauf pro Tag zeigt, treten lediglich in der Kontroll-Gruppe an den Tagen 2, 6 und 10 Veränderungen auf, wobei am Tag 4 ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu der Bypass-Gruppe aufzuweisen ist. Wenn man beim Berechnen des Mittelwertes an Tag 4 die Zeit von einer besonders langsamen Ratte der Kontroll-Gruppe nicht berücksichtigt, so ergibt sich ein Mittelwert für die restlichen Tiere von 0,0 Sekunden. Es tritt ein signifikanter Unterschied am Tag 4 zwischen den beiden Gruppen auf (\*Posthoc-Analyse am Tag 4).

**Tab. 41: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen Zeit in Sekunden, die während eines Durchlaufs für Körperpflege verwendet wird im räumlichen Test (Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	0,0 $\pm$ 0,0	1,4 $\pm$ 4,1
-2	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
-1	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
OP	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
1	0,0 $\pm$ 0,0	0,9 $\pm$ 1,8
2	2,8 $\pm$ 6,9	0,0 $\pm$ 0,0
3	0,3 $\pm$ 0,6	1,6 $\pm$ 4,5
4	5,8 $\pm$ 17,4* (0,0 $\pm$ 0,0)	0,0 $\pm$ 0,0
5	0,0 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,3
6	2,4 $\pm$ 5,6	1,0 $\pm$ 2,0
7	0,9 $\pm$ 2,7	0,0 $\pm$ 0,0
8	0,3 $\pm$ 0,6	0,2 $\pm$ 0,6
9	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
10	2,6 $\pm$ 7,8	0,0 $\pm$ 0,0

" Grooming Time (räumlich)"



**Abb. 22: Mittelwerte ± Standardfehler der Dauer des Putzens pro Durchlauf in Sekunden im räumlichen Test**

**(Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation) p<0,05)**

**3.6.5.15 Rearing**

Bei der Häufigkeit des Aufrichtens der Tiere, weist die Kontroll-Gruppe am Tag 1 mit 2,1 eine erhöhte Anzahl auf. Keine Veränderung zeigt die Bypass-Gruppe. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

**Tab. 42: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl des „männchen-machens“ während eines Durchlaufs im visuell-räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	1,1 $\pm$ 0,6	0,8 $\pm$ 0,7
<b>-2</b>	0,8 $\pm$ 0,6	0,6 $\pm$ 0,5
<b>-1</b>	0,7 $\pm$ 0,7	1,0 $\pm$ 1,1
<b>OP</b>	0,9 $\pm$ 0,6	0,7 $\pm$ 0,5
<b>1</b>	2,1 $\pm$ 1,7	1,0 $\pm$ 0,7
<b>2</b>	1,2 $\pm$ 1,0	0,7 $\pm$ 0,8
<b>3</b>	0,7 $\pm$ 0,7	0,8 $\pm$ 0,6
<b>4</b>	0,7 $\pm$ 0,8	0,8 $\pm$ 0,7
<b>5</b>	0,8 $\pm$ 1,2	0,8 $\pm$ 1,0
<b>6</b>	0,8 $\pm$ 0,8	1,1 $\pm$ 1,8
<b>7</b>	0,9 $\pm$ 0,9	0,6 $\pm$ 0,5
<b>8</b>	0,9 $\pm$ 0,8	0,9 $\pm$ 0,9
<b>9</b>	0,5 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 1,1
<b>10</b>	0,8 $\pm$ 1,2	0,8 $\pm$ 0,8

**3.6.5.16 Rearing (räumlich)**

“Rearing“ weist im räumlichen Test ohne Markierungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im Zeitraum Tag -3 bis Tag 10 auf.

**Tab. 43: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl des „männchen-machens“ während eines Durchlaufs im räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	0,6 $\pm$ 1,3	0,8 $\pm$ 0,9
<b>-2</b>	0,9 $\pm$ 1,4	0,9 $\pm$ 1,9
<b>-1</b>	0,3 $\pm$ 0,6	0,2 $\pm$ 0,4
<b>OP</b>	0,9 $\pm$ 1,0	0,9 $\pm$ 1,5
<b>1</b>	0,7 $\pm$ 1,0	0,9 $\pm$ 1,5
<b>2</b>	0,3 $\pm$ 0,6	0,9 $\pm$ 0,9
<b>3</b>	0,8 $\pm$ 1,8	0,6 $\pm$ 1,2
<b>4</b>	0,3 $\pm$ 0,6	0,5 $\pm$ 1,2
<b>5</b>	0,3 $\pm$ 0,7	0,4 $\pm$ 0,9
<b>6</b>	0,8 $\pm$ 1,1	0,5 $\pm$ 0,9
<b>7</b>	0,7 $\pm$ 1,0	0,4 $\pm$ 0,7
<b>8</b>	0,3 $\pm$ 0,6	0,3 $\pm$ 0,6
<b>9</b>	0,8 $\pm$ 1,1	0,3 $\pm$ 0,9
<b>10</b>	0,5 $\pm$ 0,8	0,7 $\pm$ 1,0

**3.6.5.17 Bolus**

“Bolus“ gibt die Häufigkeit des Kotabsatzes während eines Durchlaufs an. Von Tag -3 an bis Versuchsende zeigen die Tiere keine vermehrte Tendenz Kot abzusetzen. Im Gruppenvergleich treten keine signifikanten Unterschiede auf.

**Tab. 44: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl der abgesetzten Kotballen während eines Durchlaufs im visuell-räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>-2</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>-1</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>OP</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>1</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>2</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,3
<b>3</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>4</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,1
<b>5</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>6</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>7</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>8</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>9</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>10</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0

**3.6.5.18 Bolus (räumlich)**

Im räumlichen Test kommt es in der Bypass-Gruppe nur am Tag 1 zum Kotabsatz, ansonsten besteht keine Tendenz dazu in beiden Gruppen. Für den Kotabsatz ergibt sich zwischen den Gruppen keine Signifikanz.

**Tab. 45: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl der abgesetzten Kotballen während eines Durchlaufs im räumlichen Test**

<b>Versuchstag</b>	<b>Sham (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bypass (n = 10) MW <math>\pm</math> SD</b>
<b>-3</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>-2</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>-1</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>OP</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>1</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,2 $\pm$ 0,6
<b>2</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>3</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>4</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>5</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>6</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>7</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>8</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>9</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
<b>10</b>	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0

### 3.6.6 Hole-Board Parameter, die das Allgemeinbefinden betreffen

#### 3.6.6.1 Food intake

In der Tabelle “Food intake” ist die durchschnittliche Zeitdauer dargestellt, die ein Tier an einem Tag während eines Durchlaufs mit dem Fressen der Futterbelohnung verbringt. Die Zeitdauer besitzt unterschiedliche Ausgangswerte bei den Gruppen, da die Kontroll-Gruppe 16 bis 18 Sekunden und die Bypass-Gruppe nur 12 bis 13 Sekunden bis Tag 0 benötigen. Zwischen den Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tab. 46: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Zeit in Sekunden pro Durchlauf, die für die Futteraufnahme verwendet wird im visuell-räumlichen Test**

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	18,1 $\pm$ 8,6	12,8 $\pm$ 4,4
-2	17,4 $\pm$ 8,1	12,8 $\pm$ 2,9
-1	16,9 $\pm$ 7,1	12,1 $\pm$ 2,4
OP	17,0 $\pm$ 7,1	12,4 $\pm$ 3,7
1	17,8 $\pm$ 7,4	13,4 $\pm$ 4,1
2	19,3 $\pm$ 6,3	14,7 $\pm$ 5,0
3	15,6 $\pm$ 3,7	12,9 $\pm$ 2,5
4	16,1 $\pm$ 4,1	11,9 $\pm$ 2,2
5	16,5 $\pm$ 7,2	11,0 $\pm$ 1,6
6	14,9 $\pm$ 5,2	11,9 $\pm$ 3,6
7	15,5 $\pm$ 5,8	12,7 $\pm$ 3,2
8	15,1 $\pm$ 5,1	14,1 $\pm$ 4,9
9	15,2 $\pm$ 6,3	11,3 $\pm$ 3,6
10	15,1 $\pm$ 5,3	10,9 $\pm$ 2,3

**3.6.6.2 Food intake (räumlich)**

Der räumliche Test weist keine Verlangsamung der Futteraufnahme nach dem Tag 0 auf. Es bestehen unterschiedliche Ausgangswerte, da die Kontroll-Gruppe eine längere Futteraufnahme zeigt. Der Höchstwert bei der Kontroll-Gruppe liegt am Tag 2 bei 21,9 Sekunden und bei der Bypass-Gruppe am Tag 1 bei 16,3 Sekunden. An den Tagen -3 bis 10 ergeben sich keine Signifikanzen zwischen den Gruppen.

**Tab. 47: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Zeit in Sekunden pro Durchlauf, die für die Futteraufnahme verwendet wird im räumlichen Test**

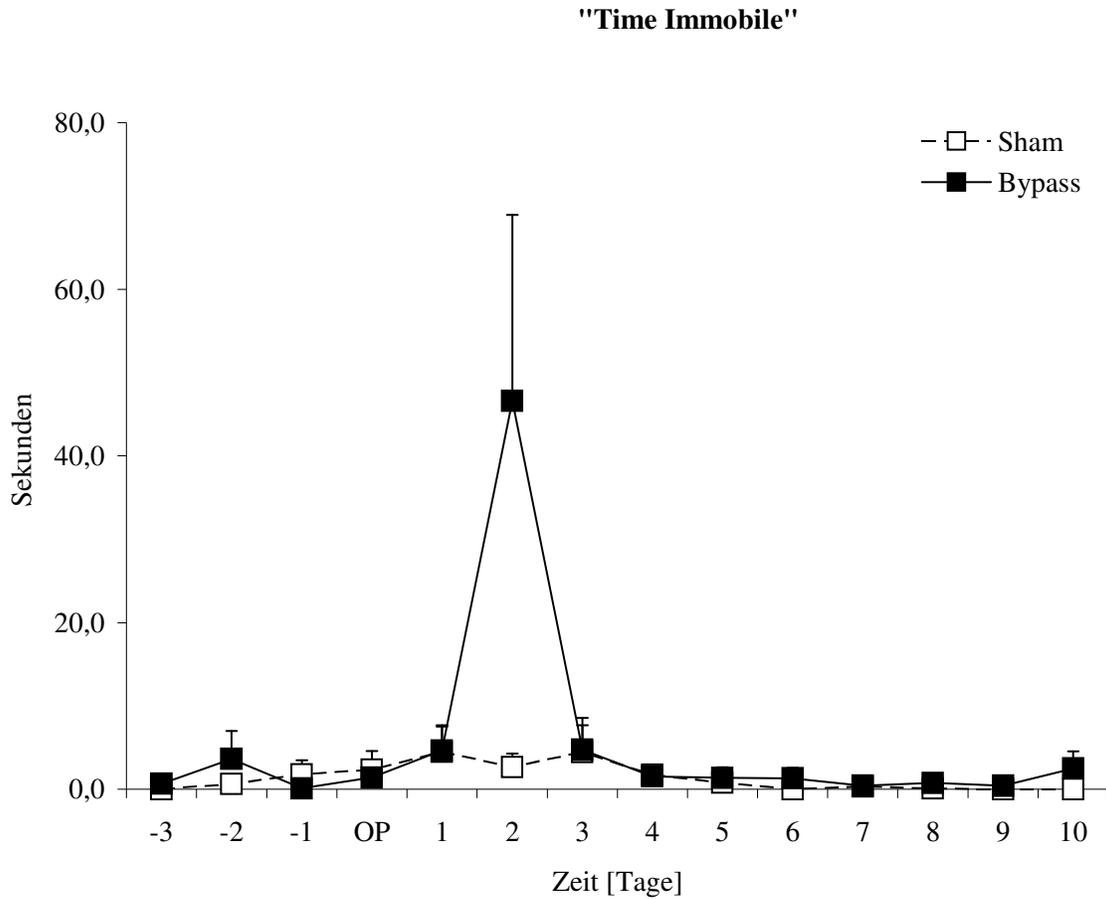
Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	16,9 $\pm$ 9,4	12,3 $\pm$ 5,3
-2	18,8 $\pm$ 12,9	10,9 $\pm$ 3,2
-1	17,5 $\pm$ 6,5	12,6 $\pm$ 4,2
<b>OP</b>	14,0 $\pm$ 5,9	10,7 $\pm$ 4,0
<b>1</b>	19,2 $\pm$ 8,6	16,3 $\pm$ 8,7
<b>2</b>	21,9 $\pm$ 11,5	13,1 $\pm$ 5,6
<b>3</b>	17,6 $\pm$ 3,6	12,5 $\pm$ 4,1
<b>4</b>	13,6 $\pm$ 3,6	10,8 $\pm$ 2,6
<b>5</b>	14,7 $\pm$ 3,0	11,3 $\pm$ 3,2
<b>6</b>	12,8 $\pm$ 2,9	11,6 $\pm$ 4,2
<b>7</b>	14,9 $\pm$ 6,7	12,7 $\pm$ 4,5
<b>8</b>	15,3 $\pm$ 5,1	12,5 $\pm$ 6,8
<b>9</b>	13,5 $\pm$ 4,5	10,0 $\pm$ 3,9
<b>10</b>	14,7 $\pm$ 3,9	11,0 $\pm$ 3,1

**3.6.6.3 Time immobile**

“Time immobile” gibt an, wie viele Sekunden eines Durchlaufs die Tiere unbeweglich in einer Position verharren. Die Tiere zeigen keine Tendenz, sich während des Durchlaufs für länger als 5 Sekunden nicht zu bewegen. Lediglich am Tag 2 kommt es bei der Bypass-Gruppe zu einem signifikanten Anstieg auf 46,6 Sekunden. Wenn man beim Berechnen des Mittelwertes an Tag 2 die Zeiten von drei besonders langsamen Ratten der Bypass-Gruppe nicht berücksichtigt, so ergibt sich ein Mittelwert für die restlichen Tiere von 2,7 Sekunden. Zwischen den Gruppen ergibt sich am Tag 2 eine Signifikanz (\*Posthoc-Analyse am Tag 2).

**Tab. 48: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, die die Tiere während eines Durchlaufs verharren, ohne sich zu bewegen im visuell-räumlichen Test (Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	0,0 $\pm$ 0,0	0,6 $\pm$ 1,4
-2	0,6 $\pm$ 1,9	3,7 $\pm$ 10,5
-1	1,8 $\pm$ 5,3	0,1 $\pm$ 0,3
OP	2,4 $\pm$ 7,1	1,4 $\pm$ 4,1
1	4,5 $\pm$ 9,5	4,7 $\pm$ 9,5
2	2,7 $\pm$ 5,1	46,6 $\pm$ 70,5* (2,7 $\pm$ 4,6)
3	4,5 $\pm$ 12,9	4,7 $\pm$ 9,4
4	1,7 $\pm$ 3,5	1,5 $\pm$ 3,1
5	0,8 $\pm$ 1,9	1,4 $\pm$ 4,1
6	0,0 $\pm$ 0,0	1,3 $\pm$ 3,9
7	0,3 $\pm$ 1,0	0,4 $\pm$ 1,3
8	0,1 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 2,3
9	0,0 $\pm$ 0,0	0,4 $\pm$ 1,2
10	0,0 $\pm$ 0,0	2,5 $\pm$ 6,6



**Abb. 23: Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der Zeit in Sekunden, die die Tiere während eines Durchlaufs im visuell-räumlichen Test ohne sich zu bewegen verharren (Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

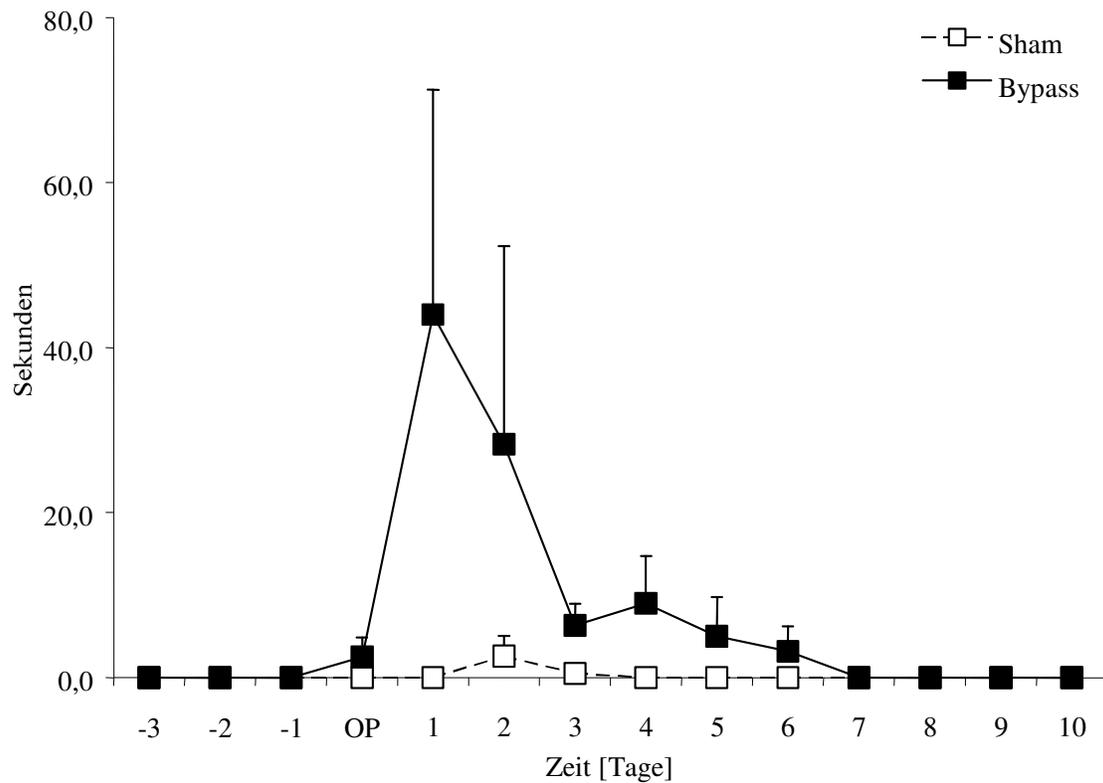
**3.6.6.4 Time immobile (räumlich)**

Im räumlichen Durchlauf zeigt die Bypass-Gruppe gegenüber der Kontroll-Gruppe am Tag 1 mit 44 Sekunden und am Tag 2 mit 28,3 Sekunden eine signifikante Veränderung. Wenn man beim Berechnen des Mittelwertes an Tag 1 die Zeiten von zwei besonders langsamen Ratten und an Tag 2 von einer besonders langsamen Ratte der Bypass-Gruppe nicht berücksichtigt, so ergibt sich ein Mittelwert für die restlichen Tiere von 1,0 und 3,1 Sekunden. Es treten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen am Tag 1 und 2 auf (\*Posthoc-Analyse am Tag 1 und 2).

**Tab. 49: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, die die Tiere während eines Durchlaufs verharren, ohne sich zu bewegen im räumlichen Test (Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

Versuchstag	Sham (n = 10) MW $\pm$ SD	Bypass (n = 10) MW $\pm$ SD
-3	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
-2	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
-1	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
OP	0,0 $\pm$ 0,0	2,5 $\pm$ 7,5
1	0,0 $\pm$ 0,0	44,0 $\pm$ 86,1* (1,0 $\pm$ 2,6)
2	2,6 $\pm$ 7,8	28,3 $\pm$ 75,9* (3,1 $\pm$ 7,2)
3	0,5 $\pm$ 1,5	6,3 $\pm$ 8,4
4	0,0 $\pm$ 0,0	9,0 $\pm$ 18,2
5	0,0 $\pm$ 0,0	5,0 $\pm$ 15,0
6	0,0 $\pm$ 0,0	3,2 $\pm$ 9,6
7	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
8	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
9	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
10	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0

## "Time Immobile (räumlich)"



**Abb. 24: Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der Zeit in Sekunden, die die Tiere während eines Durchlaufs im räumlichen Test ohne sich zu bewegen verharren (Wechselwirkungsfaktor (Zeit<sup>2</sup> x Präparation)  $p < 0,05$ )**

### **3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse**

#### **3.7.1 Physiologische Parameter**

Die Tiere beider Gruppen zeigen eine Reduktion der physiologischen Parameter. Bei den Kontroll-Tieren ist am Tag 1 eine leichte Gewichtsabnahme festzustellen. Die Tiere der Bypass-Gruppe nehmen am Tag 1 das Vierfache im Verhältnis zu den Abnahmen der Kontroll-Tiere ab. Daraufhin nehmen beide Gruppen wieder zu und spätestens ab Tag 2 bei der Kontroll-Gruppe und ab Tag 5 bei der Bypass-Gruppe entspricht das durchschnittliche Gewicht wieder dem vor dem Eingriff gemessenen Wert. Die Futter- und Wasseraufnahme verringert sich nach dem Tag 0 bei beiden Gruppen gleich, steigt ab Tag 2 wieder und entspricht am Tag 3 der ursprünglichen Aufnahme vor dem Tag 0.

#### **3.7.2 Neurologischer Parameter**

Bei den Tieren der Kontroll- und Bypass-Gruppe wird die Gesamtpunktzahl der neurologischen Untersuchungen anhand der verschiedenen Kategorien geprüft. In der Kategorie „Kletterverhalten“ zeigt nur die Kontroll-Gruppe am Tag 8 und 9 eine Veränderung, indem sie länger als 5 Sekunden benötigt, um auf die 90° Ebene zu klettern.

Es zeigt sich in der Kategorie „Bewusstsein“ und „Pflegeverhalten“ keine Beeinträchtigung bei beiden Gruppen.

Eine Adduktion der Vorderpfote weist die Kontroll-Gruppe am Tag 7, in der Kategorie „Laufen“ auf.

Von Tag -3 bis Versuchsende bestehen bei dem „drehenden Gitter“ nur geringe Unterschiede zwischen Kontroll- und Bypass-Gruppe. Die Kontroll-Gruppe zeigt über die ganze Versuchszeit einen höheren Ausgangswert an als die Bypass-Gruppe. Am Tag 1 erhöht sich die Summe bei beiden Gruppen leicht. Ab Tag 2 gleichen sich Kontroll- und Bypass-Gruppe miteinander an bis zum Versuchsende.

#### **3.7.3 Kognition (Gedächtnisparameter)**

Bei der Kognition treten in den ersten zwei Tagen nach dem Eingriff nur geringe Leistungsstörungen auf. Die Anzahl der Fehler und Wiederholungen im visuell-räumlichen und räumlichen Test ist nur leicht erhöht.

### **3.7.4 Explorations- und Motivationsparameter**

Bei beiden Gruppen tritt in allen Explorations- und Motivationsparametern ein leichter Anstieg auf, außer bei den NBE und NHV, welche keinen Unterschied aufweisen. Kontroll- und Bypass-Gruppe benötigen in den ersten zwei Tagen nach dem Eingriff eine wesentlich längere Zeit um den Test zu absolvieren als vor dem Eingriff.

### **3.7.5 Angstbezogene Parameter**

Beide Gruppen zeigen in allen Angstbezogenen Parametern im visuell-räumlichen und räumlichen Test einen leichten Anstieg der Werte an den Tagen 1 und 2 auf, außer in der Putzhäufigkeit und in der Anzahl des „Männchen-machens“ die konstant bleiben. Die Kontroll-Gruppe weist eine Verlängerung der Putzdauer an den Tagen 1 bis 5 auf und einen signifikanten Anstieg am Tag 4 im visuell-räumlichen, sowie im räumlichen Durchlauf. Die Bypass-Gruppe zeigt dagegen keinen Unterschied in der Putzdauer im Vergleich vor und nach dem Eingriff. Eine signifikante Veränderung besteht bei der Bypass-Gruppe nur bei den LFCHV, LFI im visuell-räumlichen Test und in der Dauer der „Group Contact“ im räumlichen Test. Die Kotabsatzrate ist lediglich bei der Bypass-Gruppe am Tag 2 im visuell-räumlichen Test und am Tag 1 im räumlichen Test erhöht.

### **3.7.6 Hole-Board Parameter, die das Allgemeinbefinden betreffen**

Kontroll-, sowie Bypass-Gruppe benötigen an den ersten zwei Tagen nach dem Eingriff nur im räumlichen Test etwas länger, um die Futterbelohnung zu fressen, im Gegensatz zum visuell-räumlichen Test. Die Zeit der „Time immobile“ ist bei der Bypass-Gruppe nur am Tag 2 im visuell-räumlichen und am Tag 1 und 2 im räumlichen Test erhöht.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methode

#### 4.1.1 Kompletter kardiopulmonaler Bypass

In dieser Studie wurde ein technisch verbessertes Modell des von GROCOTT et al. (2002) und MACKENSEN et al. (2001) verwendeten Bypassmodells für einen kompletten kardiopulmonalen Bypass und die Auswirkungen dieses extrakorporalen Kreislaufes auf die kognitiven Fähigkeiten von Ratten untersucht. Ein an die Rattengröße adaptierter Oxygenator, mit einem Füllungsvolumen von 4 ml, führt zu einer Verminderung des Gesamtvolumens auf insgesamt 10 ml und der damit benötigten Anzahl auf jeweils ein Spendertier. Dieses verbesserte Modell weist weder bei den kognitiven, noch bei den neurologischen Untersuchungen bleibende Veränderungen auf. Die eintägigen signifikanten Veränderungen sind jeweils nur von ein oder zwei Tieren verursacht worden und verschwinden an den folgenden Tagen wieder. Alle bisherigen EKZ-Modelle arbeiten mit Oxygenatoren die Blut von mehr als einer Spenderratte benötigen. GROCOTT et al. (2001) beschreiben in ihrer Studie neurologische Schäden, die nach einem kompletten kardiopulmonalen Bypass bei der Ratte auftreten. Sie verwenden einen Oxygenator für Neugeborene, dessen Nachteil ein 32 ml großes Füllungsvolumen ist und für dessen Füllung 2 Spenderratten benötigt werden. Ebenso beschreiben MACKENSEN et al. (2001) das Auftreten von kognitiven Störungen nach einem kompletten kardiopulmonalen Bypass, bei Verwendung eines Oxygenators für Neugeborene, einem Gesamtfüllungsvolumen von 40 ml und die Verwendung von 2 Spenderratten.

Dem Bubble-Oxygenator wurde der Membran-Oxygenator vorgezogen, da Studien zeigen, dass diese weniger Mikroembolien zur Folge haben (PADAYACHEE, 1987; BLAUTH et al., 1990) und auch vorwiegend in der Klinik verwendet werden.

Die Ratte wurde als Versuchstier für dieses Modell deshalb ausgewählt, da diese Tierart für ein weitreichendes Spektrum an gut entwickelten Methoden für die Untersuchung der schädigenden und neuroprotektiven Mechanismen etabliert ist (SMITH et al., 1984; MORRIS, 1984; COMBS und D'ALECY, 1987; GINSBERG und BUSTO, 1989; GIONET et al., 1991; GARCIA et al., 1995). Laut BALLAUX et al. (1999) liegen die Vorteile eines extrakorporalen Kreislauf-Modells für die Ratte darin, dass es eine Reduzierung der Kosten für die Tiere und für die Ausrüstung bedeutet. Ebenso wird kein vollständiges Operationsumfeld benötigt. Die Anatomie der Ratte ist ähnlich der des menschlichen Herzens und unterscheidet sich nur geringfügig durch die drei Venae cavae (BIVIN et al., 1979; HEBEL et al., 1986).

Die Durchführung einer effizienten EKZ ist maßgebend abhängig von der richtigen Positionierung der Katheter. Es wurde versucht die Katheter optimal im rechten Vorhof und in der Schwanzarterie zu platzieren.

#### **4.1.2 Der Hole-Board-Test**

Der modifizierte Hole-Board-Test nach OHL et al. (1998) ermöglicht es, Aussagen über das deklarative Gedächtnis und das Arbeitsgedächtnis machen zu können. Es scheint auch für die Untersuchung über die Auswirkungen eines kompletten kardiopulmonalen Bypass auf die kognitiven Fähigkeiten von Ratten anwendbar zu sein. Neben dem Vorteil eines Abfragens aussagefähiger kognitiver Prozesse, ermöglicht der modifizierte Hole-Board-Test mit seinen Anforderungen an die lokomotorischen und feinmotorischen Fähigkeiten ein natürliches Futtersuchverhalten der Ratten, da sie sich ihr Futter zumeist mit Hilfe ihrer Pfoten und Schnauze am Boden suchen, wird ihnen dies durch das Bewegen des Deckels ermöglicht.

Ein weiterer Vorteil des modifizierten Hole-Board-Tests besteht in der Motivationssteigerung der Tiere durch eine Futterbelohnung. Auch die artgerechten Anforderungen der zu untersuchenden Parameter resultieren in einer hohen Motivation der Ratten, den Test zu absolvieren. Dies wurde durch die extrem kurze Zeit von weniger als 20 Sekunden pro Loch deutlich, welche die Tiere benötigen, um den Test durchzuführen. Auch absolvieren die Ratten den Test, ohne Futter- oder Wasserdeprivation. In vielen Verhaltenstests wird die Motivation gesteigert durch Wasser- und / oder Futterentzug (Home-Cage-Emergence-Test), durch Stress (Schwimmen im Morris-Water-Maze) oder infolge unangenehmen Gerüchen (mit Formalin getränktes Tuch beim Chimney-Test). Hierbei kann keine objektive Beurteilung der Motivation und der Angst gewährleistet werden, da durch diese Zwangsmaßnahmen keine natürliche Reaktion der Tiere auf den Test erfolgt.

Der Stressfaktor wird relativ gering gehalten, da die Tiere das Hole-Board in Ruhe über Nacht gemeinsam erkunden und markieren können, so dass es für sie kein Fremdojekt mehr darstellt. Weiterhin führen ein kurzer Weg vom Heimkäfig in die Versuchsarena, der Kontakt zu Artgenossen während des Versuchs und ein vertrautes Umfeld zu verminderter Stressbelastung. OHL und FUCHS (1999) zeigen in ihrer Studie über chronischen Stress, dass selbst als der Stress auslösende Faktor entfernt wurde, das deklarative Gedächtnis negativ beeinflusst wurde.

STERN et al. (1960) und THIESSEN et al. (1962) beweisen in ihren Verhaltensstudien, dass Ratten mit sozialen Defiziten weniger an ihrer Umwelt teilhaben und somit eine verminderte

motorische Aktivität und ein eingeschränktes Erkundungsverhalten aufzeigen. Aufgrund dieser Erkenntnis werden in der eigenen modifizierten Hole-Board-Test-Studie die Ratten zu zweit in einem Abteil gehalten und auf eine Einzelhaltung verzichtet. Der modifizierte Hole-Board-Test wurde ursprünglich für Tupaias entwickelt (OHL et al., 1998), bei dem die Tiere bereits am zweiten Tag stabile Ausgangswerte erreichten, während die Ratten eine längere Lernphase benötigen, da sie erst ab etwa 6 bis 8 Tagen stabile Ausgangswerte in allen Hole-Board-Parametern aufweisen und die Studie somit aufwendiger werden lässt (MANNNS, 2001; MICHAELIS, 2002).

Da der modifizierte Hole-Board-Test sehr störanfällig ist, wurde während der Testdurchführung auf eine störungsfreie Umgebung geachtet. Auftretende Geräusche außerhalb des Versuchsraumes wurden durch ein Radio nivelliert. Eine Weichtastatur verhindert zusätzliche Störungen, wie das Klicken einer normalen Tastatur.

Es ist nicht ganz ausgeschlossen, dass die Ratten trotz der Geruchsneutralisierung durch das Auswischen der Löcher mit Johannisbeeraromalösung die Futterbelohnung in den jeweils vorgesehenen Löchern riechen können. Dadurch kann es sein, dass die Tiere den modifizierten Hole-Board-Test am Anfang der Lernphase durch Geruchsorientierung absolvieren und nicht unbedingt durch die Markierung. Allerdings sind die Ratten in der Baseline so schnell, dass das Auffinden der Löcher mit Puffreis nicht nur mit Hilfe des Geruchs möglich ist, sondern sie sich dann nach der Markierung richten, da sie gelernt haben, dass sich darunter auf jeden Fall eine Futterbelohnung befindet. Um das Verhalten der Ratten effektiv auswerten zu können, bringt dieser Verhaltenstest bestimmte Voraussetzungen mit sich:

- ermöglicht Bewahrung des Wohlbefindens des Tieres
- garantiert Schmerzlosigkeit
- ist einfach durchführbar (mit möglichst geringem instrumentellem Aufwand)
- ermöglicht eine leichte Auswertung (BOISSIER et al., 1960)

MANNNS (2001) und MICHAELIS (2002) zeigen in früheren Studien über den modifizierten Hole-Board-Test mit Ratten weitere Vorteile, dass die Ratten keinen Zwangsmaßnahmen unterliegen, der Test in vertrauter Umgebung absolviert werden kann, der Kontakt zu Artgenossen gewährleistet wird und ein natürliches Futterverhalten ermöglicht. Somit kann durch diese Haltungs- und Testbedingung keine negative Beeinflussung und Verfälschung der Ergebnisse bei der Untersuchung des deklarativen Gedächtnis und des Arbeitsgedächtnis entstehen.

### 4.1.3 Neurologische Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Studie, wird ein Punktbewertungssystem zur Untersuchung des klinisch-neurologischen Verhaltens angewandt. Dieses Punktesystem basiert auf einem Bewertungsschema nach COMBS und D´ALECY (1987), das in modifizierter Form mehrfach bei Untersuchungen des neurologischen Erscheinungsbildes verwendet wurde. Das Bewertungssystem beinhaltet verschiedene Methoden, die eine klinische Beurteilung vor und nach dem chirurgischen Eingriff ermöglichen. Die Methodik ist jedoch stark auf das motorische Verhalten beschränkt und schließt eine objektive Beurteilung des psychisch- emotionalen Verhaltens der Tiere aus. Außerdem ist die Bewertung der neurologischen Untersuchung stark abhängig vom jeweiligen Untersucher.

Die neurologische Untersuchung wird in verschiedene Kategorien unterteilt, die in kurzer Zeit ausführbare Testmethoden beinhalten und relativ wenig Platz beanspruchen. Ziel der Untersuchung ist es, die motorische Aktivität vor und nach einer extrakorporalen Zirkulation zu erfassen, wobei das Allgemeinbefinden der Tiere ein bedeutender Parameter zur Bewertung des klinisch-neurologischen Defizits ist.

In der Kategorie „Bewusstsein“ und „Laufen“, werden die emotionale Reaktivität und das Erkundungsverhalten mitbeurteilt. Um Fehler in der Beurteilung zu vermeiden ist die Voraussetzung zur Durchführung dieser Tests, dass der Untersucher Kenntnisse über die Verhaltensweisen der Ratte besitzt. Als Testmethode im Vergleich steht die Studie von KOLB und WISHAW (1985) (siehe Kapitel 2.8.3), deren beschriebene Untersuchungsmethode „Tail hang“ dem in der vorliegenden Untersuchung angewandten Beurteilungskriterium „Adduktion der Vorderpfote“ in der Kategorie „Laufen“ entspricht. Ebenso stimmt der von o.g. Autoren angewandte Test „Floor“ mit dem Kriterium für „Hypomobilität“ und „Laufen im Kreis“ überein. In der eigenen Untersuchung wird vorteilhafterweise Bewusstsein und Laufen der Tiere schon teilweise im Hole-Board-Versuch mit beobachtet und beurteilt. Durch die eigene tägliche Betreuung der Ratten vor und während des Versuchs werden etwaige Verhaltensänderungen sofort erkannt.

Der „Greif-Zug-Test“ und der „Drahtgittertest“ sind in der vorliegenden Arbeit in Form der Kategorie „Kletterverhalten“ und der Kategorie „drehendes Gitter“ bereits integriert.

Die Kategorie „Pflegeverhalten“ gibt uns Auskunft über den gesundheitlichen Status der Tiere, da ein struppiges Fell, verklebte Nasenöffnungen oder Brillenaugen wichtige Anzeichen für einen schlechten Gesundheitszustand darstellen (SOMMER, 1996).

Die in der vorliegenden Studie angewandten motorischen Tests zur Untersuchung des klinisch-neurologischen Erscheinungsbildes sind sensitiv genug, um etwaige Veränderungen in der motorischen Funktion nach einem kompletten kardiopulmonalen Bypass festzustellen. Dennoch könnte die Beurteilung des neurologischen Defizits differenzierter gestaltet werden, durch die zusätzliche Anwendung eines Gleichgewichtsbalken-Tests (siehe S. 22) um weitere Aussagen über die Wirkung eines extrakorporalen Kreislaufs auf das neurologische Erscheinungsbild treffen zu können. Der „Greif-Zug-Test“ untersucht genau wie der „Drahtgittertest“ den Muskeltonus der Ratten, und könnte somit entfallen.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Physiologische Parameter**

Nach dem Eingriff kommt es zu einer Reduktion des Körpergewichts am Tag 1 um durchschnittlich 4,2 g bei der Kontroll-Gruppe. Die um vierfach größere Abnahme des Körpergewichts von durchschnittlich 16,7 g bei der Bypass-Gruppe kann eine Bestätigung für eine starke Reduktion des Allgemeinbefindens in der Gruppe sein. Ein erhöhtes Ausgangsgewicht der Bypass-Gruppe vor dem Eingriff ist auf die zufällige Randomisierung der Tiere zurückzuführen. Zur Gewichtsreduktion kommt es zudem durch die Inhalationsnarkose mit Beatmung im offenen System und dem darauf folgenden erhöhten Flüssigkeitsverlust über den Respirationstrakt. Eine Gewichtszunahme ab Tag 2 bei den Kontroll- und den Bypass-Tieren weist auf eine Erholung der Tiere hin. Die Bypass-Tiere benötigen aufgrund ihrer stärkeren Gewichtsabnahme längere Zeit, um ihr ursprüngliches Gewicht vom Tag 0 zu erreichen. Bei beiden Gruppen erfolgt eine gleichzeitige Reduktion der Futter- und Wasseraufnahme neben der Gewichtsabnahme, was darauf zurückzuführen ist, dass die Narkose und der damit verbundene Nachschlaf die Tiere von der Futter- und Wasseraufnahme abhalten.

Die Messung der Futter- und Wasseraufnahme kann nicht genau für jede einzelne Ratte durchgeführt werden, da der Verbrauch an Wasser und Futter nur pro Abteil, d.h. für jeweils zwei Tiere und nicht für ein Tier bestimmt werden. Ebenso bleiben in der Futterraufe und im Heimkäfig häufig kleine Futterpartikel zurück, die nicht gewogen werden können. Ab und zu fallen einige Futterpellets beim Bewegen des Käfigs heraus und verfälschen das Ergebnis. Falls große Mengen an Pellets neben dem Futterspender lagen, wurde die Futteraufnahme an dem Tag bei den entsprechenden Tieren nicht berücksichtigt.

Das gleiche ist bei der Wasseraufnahme der Fall, da die Wasserflaschen beim Bewegen des Käfigs herunterfallen und auslaufen können. Es kann auch vorkommen, dass eine Flasche nicht dicht ist und Wasser herauströpfelt, oder dass die Einstreu durch die Ratten vor die Flasche geschoben wird und sich mit Wasser voll saugt. In der Folge kann es zu falsch hohen Ergebnissen hinsichtlich der Wasseraufnahme kommen. Ansonsten werden Flaschen, aus denen es eigentlich nicht herauströpfeln kann eingesetzt. Die Wasseraufnahme wurde an dem Tag da die Trinkflasche vollständig geleert und die Einstreu oder der Boden außerhalb des Käfigs nass war, nicht berücksichtigt.

#### 4.2.2 Neurologische Parameter

Das Kletterverhalten zeigt, dass alle bis auf ein Tier weniger als 5 Sekunden benötigen, um auf die 90° Ebene zu klettern. Die schlechte Performance dieses einen Tieres ist darauf zurückzuführen, dass es beim Aufsetzen auf die Teppichwand durch ein lautes Geräusch in seiner Nähe erschreckt wurde und in seiner Bewegung kurz verharrte. Am darauf folgenden Tag assoziierte das Tier die Wand mit dem Geräusch und zögerte nochmals. Geschwächte Muskelkraft in den Hinterbeinen kann ausgeschlossen werden, da das Tier in den anderen Kategorien wie dem „Laufen“ oder dem „drehenden Gitter“ keine Auffälligkeiten zeigte. Das zeigt, dass die neurologische Untersuchung von einer ruhigen Umgebung abhängig ist, und es bei Störungen zu verfälschten Ergebnissen kommen kann. Auch der Untersucher muss ein ruhiges und gleichmäßiges Verhalten zeigen, um die Tiere nicht zu verunsichern.

Von Tag -3 bis Versuchsende bestehen bei dem „drehenden Gitter“ nur geringe Unterschiede zwischen Kontroll- und Bypass-Gruppe. Die Kontroll-Gruppe zeigt über die ganze Versuchszeit einen schlechteren Wert als die Bypass-Gruppe. Einige Tiere lassen sich schon von Beginn des Testens am Tag -3 bis zum Ende des Versuchs bei der 180° Drehung nach 1 bis 2 Sekunden fallen, obwohl es ihnen anhand ihres Gesundheitszustandes und ihrer Muskelkraft möglich wäre, sich über 5 Sekunden zu halten. Diese Ratten sind sehr erkundungsfreudige und neugierige Tiere, was eine Erklärung für das frühe Loslassen des Gitters sein kann. Eventuell merken auch einige Tiere nach ein paar Untersuchungen, dass wenn sie sich fallen lassen, sie auf einem weichen Untergrund landen und ihnen nichts passiert. Auch bei dem Versuch, das Gitter höher zu halten, lassen die Ratten sich fallen. Somit kann nur eine richtige Beurteilung stattfinden, wenn getrennt zwischen den Tieren, die von Anfang an los lassen und den Tieren, die sich 5 Sekunden halten, beurteilt wird. Die vorliegende Untersuchung beinhaltet keine solche Trennung, was zu einer großen Streuung und Problemen bei der Beurteilung der Ergebnisse führt.

Das Allgemeinbefinden der Tiere wird in der Kategorie „Bewusstsein“ und „Pflegeverhalten“ beurteilt, wobei in keiner Gruppe eine Beeinträchtigung festgestellt werden kann. Die Tiere waren nach dem Eingriff weder ruhelos noch gedämpft, sondern erkundeten weiterhin neugierig ihre Umgebung, ohne Auffälligkeiten zu zeigen. Ihr Fell wies auf ein gutes Pflegeverhalten hin, da die Haare glatt anlagen und die Nasenlöcher, sowie die Augenränder sauber waren.

Eine Adduktion der Vorderpfote zeigt eine Ratte der Kontroll-Gruppe am Tag 7. Der Grund dafür kann eine Verletzung bei einer Rangelei unter den Tieren im Heimkäfig sein. Auch könnte das Tier das beim „drehenden Gitter“ nach 5 Sekunden halten vom Gitter abgenom-

men wurde, sich so festgehalten haben, dass es sich dabei verletzte. Ansonsten weist die Kategorie „Laufen“ keine Abweichung bei den Gruppen auf.

Insgesamt gesehen, weisen weder die Kontroll-, noch die Bypass-Gruppe nach der Operation neurologische Defizite auf. Im Gegensatz zu der Studie von GROCOTT et al. (2001), bei welcher motorische Störungen bei den Ratten nach einem kompletten kardiopulmonalen Bypass unter Verwendung eines neonatalen Oxygenators auftreten.

#### **4.2.3 Kognition (Gedächtnisparameter)**

Aufgrund der Gewöhnung an die täglich gleich ablaufende Prozedur in der Lernphase mit visuell-räumlichen und räumlichen Durchläufen, sowie der Umgang mit den Tieren, sind die Gedächtnisparameter weitgehend standardisiert. Es kann keine Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten infolge der Narkose, des extrakorporalen Kreislaufs oder infolge des Umganges mit den Tieren durch den Untersucher festgestellt werden. Eine fehlende Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen kann darauf zurückzuführen sein, dass in der eigenen Untersuchung, im Gegensatz zu MACKENSEN et al. (2001), durch einen verkleinerten an Rattengröße adaptierten Oxygenator eine bessere Ausgangssituation geschaffen wurde. Gleichzeitig verhindert der modifizierte Hole-Board-Test eine negative Beeinflussung durch Stress. In der Studie von MACKENSEN et al. (2001), konnte eine Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten nach einem kompletten Bypass festgestellt werden. Diese kognitiven Fähigkeiten werden mit dem Morris-Water-Maze untersucht. Dabei haben die Ratten starken Stress, indem sie in ein Wasserbecken gesetzt werden.

Der Parameter „Wiederholung“ misst das Arbeitsgedächtnis. Abgefragt wird die zeitliche Speicherung der Information, welches Loch, das mit einer Futterbelohnung versehen war, die Ratte in dem gerade laufenden Test bereits besucht hatte. Um wiederholte Besuche der Löcher vermeiden zu können, müssen sich die Tiere während eines Versuchsdurchlaufs, also kurzzeitig merken, welches der zunächst mit Futter belegten Löcher sie bereits geöffnet und geleert hatten. Informationen, die nur kurzzeitig gespeichert werden, werden vom so genannten Arbeitsgedächtnis verarbeitet (BADDERLY, 1994; PLONER et al., 1998).

Bei dem Parameter „Fehler“ sind nach SQUIRE (1992) solche Gedächtnisprozesse Hippocampus abhängig, welche die Verarbeitung erlernter Informationen über die Umwelt betreffende Fakten und Ereignissen ermöglichen. Diese kognitiven Prozesse werden als deklaratives Gedächtnissystem zusammengefasst. Um das modifizierte Hole-Board-Paradigma erfolgreich zu absolvieren, müssen die Tiere verschiedene, „die Umwelt betreffende Informationen“ die

ihnen das Auffinden der Futterbelohnung ermöglicht, abspeichern und wieder zur Verfügung stellen. Die sich ständig ändernden Sequenzen der belegten Löcher, sowie die abwechselnden visuell-räumlichen und räumlichen Tests sind darauf ausgerichtet, deklarative und damit Hippocampus abhängige kognitive Prozesse abzufragen und zu verhindern, dass sich eine Automatisierung einstellt. Das Öffnen eines nicht belegten Loches (=Fehler) ist somit als Fehler des deklarativen Gedächtnisses der Versuchstiere einzustufen.

Die Ergebnisse zeigen durch die modifizierten Hole-Board-Tests nach OHL et al. (1998), dass weder in der Kontroll-, noch in der Bypass-Gruppe nach dem Eingriff Beeinträchtigungen hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten auftreten. Es liegt keine Störung des deklarativen und des nichtdeklarativen Gedächtnisses vor.

#### **4.2.4 Explorations- und Motivationsparameter**

Sie sind Parameter für die Motivation, den Aufmerksamkeitszustand und für die lokomotorische Aktivität.

Beide Gruppen zeigen an den ersten beiden Tagen nach dem Eingriff eine Verringerung der Exploration und der Motivation, was auf eine Ermüdung in Folge der Narkose und dem Stress beim Transport zum Operationssaal hinweisen lässt, wobei die Tiere aber so motiviert sind, dass sie keine vermehrten Fehler oder Wiederholungen in den Durchläufen machen. Sie benötigen bei allen zeitbezogenen Motivations- und Explorationsparametern, also der "Time complete", der "Time on board" und der "Time on board per number of hole visit" mehr Zeit als vor dem Eingriff. Die Bypass-Gruppe zeigt gegenüber der Kontroll-Gruppe im räumlichen Test am Tag 1 in der "Time complete" (von 47,4 Sekunden auf 155,7 Sekunden) und der "Time on board" (von 18,6 Sekunden auf 35,6 Sekunden) eine deutliche Verlangsamung, welche auf ein schlechtes Allgemeinbefinden der Bypass-Tiere deutet. Die Bypass-Gruppe ist langsamer als die Kontroll-Gruppe und benötigt längere Zeit, die auf eine Erschöpfung durch die Extrakorporale Zirkulation schließen lässt. Besonders erschöpft und langsam sind in der räumlichen "Time complete" am Tag 1 zwei Tiere der Bypass-Gruppe, wobei eine Ratte 350 Sekunden und die andere 600 Sekunden benötigen. Der Mittelwert der räumlichen "Time complete" sinkt am Tag 1, beim Auslassen dieser zwei Ratten in der Berechnung, von 155,7 Sekunden auf 75,9 Sekunden. Bei der räumlichen "Time on board" verbringt eine dieser zwei Ratten 139 Sekunden auf dem modifizierten Hole-Board, anstatt durchschnittlich 35,6 Sekunden wie die anderen Tiere der Bypass-Gruppe. Da der räumliche Test als letzter Durchlauf eines Tages stattfindet, sind die Tiere durch die vorhergehenden visuell-räumlichen Durchläu-

fe bereits ermüdet und benötigen somit längere Zeit um den Test zu absolvieren. Beide Gruppen weisen keine Veränderungen bei der “Number of board entries“ und der “Number of hole visits“ auf, weder im visuell-räumlichen, noch im räumlichen Durchlauf, was darauf schließen lässt, dass die Ratten lediglich geschwächt sind und somit den Test genauso wie vor dem Eingriff absolvieren, aber langsamer. Diese Veränderung geht in den ersten zwei Tagen nach dem Eingriff hauptsächlich nur von ein oder zwei Tieren aus.

#### **4.2.5 Angstbezogene Parameter**

Eine genaue Abgrenzung zwischen den angstbezogenen Parametern und den Motivations- und Explorationsparametern kann nicht erfolgen, da sie sich teilweise nicht unterscheiden. Eine vermehrt benötigte Zeit bis das Tier zum ersten Loch gelangt oder eine verlängerte Versuchsdauer des Tests kann sowohl angstbezogen sein, als auch eine Verminderung der Motivation oder der Exploration bedeuten. Aufgrund dessen können die folgenden Parameter nach der Studie von OHL et al. (2001) zusätzlich unterteilt werden:

- a) als Indikator für eine direkte Erkundung kann die “Latency first correct hole visit“, die “Number of hole visit“ und die “Time complete“ dienen.
- b) als Indikator für die Ängstlichkeit kommt die „Latency first entry on board“, die “Number of board entries“ und die “Time on board“ in Frage.
- c) als Indikator für die soziale Bindung steht das “Group contacts“.
- d) als Indikator für den Erregungszustand dient die Putzdauer.
- e) als Indikator für die allgemeine Erkundung steht die Anzahl der “Rearing“.

Der modifizierte Hole-Board-Test könnte optimiert werden durch die zusätzliche Bewertung eines weiteren Indikators für die lokomotorische Aktivität. Diese Aktivität kann durch die Anzahl der “line crossings“ (Versuchsarena und somit auch das Hole-Board werden in mehrere Quadranten unterteilt. Dabei wird die Anzahl gemessen, wie oft die Ratte einen Quadranten betritt) beurteilt werden. Die “line crossings“ wurden in der eigenen Studie nicht beurteilt.

Die “Latency first correct hole visit“ ist bei beiden Gruppen erhöht, wobei die Bypass-Gruppe im visuell-räumlichen Test am Tag 2 und im räumlichen Test am Tag 1 eine deutliche Erhöhung im Vergleich zu der Kontroll-Gruppe aufweist. Dabei benötigen zwei Ratten am Tag 2 mit 213,5 und 156,25 Sekunden, anstatt wie die anderen Tiere der Bypass-Gruppe durchschnittlich 8,4 Sekunden, wesentlich länger, bis sie am ersten markierten Loch sind. Am Tag 1 dagegen brauchen zwei andere Ratten der Bypass-Gruppe im räumlichen Durchlauf mit 64 und 489 Sekunden länger, als die restlichen der Bypass-Gruppe, die eine durchschnittliche

Zeit von 3,1 Sekunden benötigen. Nach der Studie von OHL et al. (2001) bedeutet dies, dass die direkte Exploration bei den Tieren mit einem kardiopulmonalen Bypass stärker vermindert ist. Eine signifikant erhöhte "Latency food intake" bei der Bypass-Gruppe am Tag 2 im visuell-räumlichen Test und am Tag 1 im räumlichen Test ist die Folge der verlängerten "Latency first correct hole visit" und nicht durch eine verminderte Fähigkeit das Loch zu öffnen und die Futterbelohnung herauszunehmen. Da die Ratten längere Zeit benötigen, um an das erste Loch zu gelangen, muss die erste Futteraufnahme ebenso später erfolgen. Somit ist die Zeit der "Latency food intake", durch die zwei Ratten am Tag 1 und der zwei anderen am Tag 2 auch vermehrt erhöht.

Beide Gruppen zeigen keine Veränderung des Angstparameters "Latency first entry on board". Die Putzhäufigkeit und die Anzahl des „Männchen-machens“ bleiben bei Kontroll- und Bypass-Gruppe konstant ohne Veränderung. Beide Gruppen zeigen also keine Beeinträchtigung in der allgemeinen Exploration.

Eine vermehrte soziale Bindung wird durch die "Group contacts" und die "Number of group contacts" bei beiden Gruppen an den ersten zwei Tagen nach der Operation im visuell-räumlichen Test gezeigt. Am Tag 1 weist die Bypass-Gruppe einen Anstieg der sozialen Bindung zu den Artgenossen durch ein verlängertes "Group contacts" im räumlichen Test auf. Durch häufiges und lang anhaltendes Schnuppern an den Trennwänden versuchen die Ratten miteinander in Kontakt zu bleiben. Wobei eine Ratte der Bypass-Gruppe mit 63 Sekunden "Group contacts" am Tag 1 mehr Zeit aufwendet als die anderen mit durchschnittlich 4,1 Sekunden.

Erregte Tiere bleiben seltener zum Putzen sitzen als weniger erregte Tiere (DOYLE und YULLE, 1959). An den Tagen 1 bis 5 putzen sich die Tiere der Kontroll-Gruppe länger, wobei am Tag 4 ein signifikanter Anstieg der Putzdauer erfolgt. Das bedeutet, dass die Kontroll-Gruppe an diesen Tagen keine Ablenkung zulässt und sie sich in Ruhe putzen. Im visuell-räumlichen Test benötigt eine Ratte der Kontroll-Gruppe dabei wesentlich länger mit 36,33 Sekunden und im räumlichen Test 58 Sekunden. Die Bypass-Gruppe dagegen zeigt keinen Unterschied in Bezug der Putzdauer vor oder nach dem Tag 0. Allerdings weisen sie einen vermehrt erregten Zustand in der Kotabsatzrate im visuell-räumlichen Test am Tag 2 und im räumlichen Test am Tag 1 auf. Aufgeregte Tiere zeigen eine quantitativ höhere Kot- und Urinabsatzrate als weniger erregte Tiere (HALL, 1934). Wiederum gehen diese Veränderungen wie schon bei den Explorations- und Motivationsparametern hauptsächlich von ein oder zwei Tieren aus.

#### **4.2.6 Hole-Board-Parameter, die das Allgemeinbefinden betreffen**

Auf ein leicht reduziertes Allgemeinbefinden, weist die verlängerte Fresszeit bei beiden Gruppen an den Tagen 1 und 2 nur im räumlichen Test hin. Im visuell-räumlichen Test ist die Fresszeit unverändert. Der Grund dafür ist, dass dieser Test als letzter durchgeführt wird, nach den vier visuell-räumlichen. Die "Time immobile" ist bei der Bypass-Gruppe im visuell-räumlichen Test am Tag 2, besonders durch drei Tiere mit 203,5, 129 und 115 Sekunden erhöht, und im räumlichen Test am Tag 1, besonders durch zwei Ratten mit 225 und 207 Sekunden erhöht. Nach der Studie von OHL et al. (2001) gibt der Parameter "Time immobile" Aussage über das Allgemeinbefinden und zugleich ist er ein weiterer Angstparameter. Somit weist die Bypass-Gruppe ein reduziertes Allgemeinbefinden auf und zeigt eine erhöhte Ängstlichkeit.

#### **4.2.7 Schlussfolgerung**

Durch Narkose und Instrumentierung sind alle Tiere an den ersten zwei Tagen nach dem Eingriff erschöpft. Betroffen sind Exploration, Motivation und die Ängstlichkeit der Tiere. Bei diesen emotionalen und motivations abhängigen Parametern waren die Bypass-Tiere durch ihre Erschöpfung deutlicher beeinträchtigt als die Kontroll-Tiere. Dagegen konnten keine Unterschiede bei den kognitiven Funktionen der Tiere festgestellt werden. Das deklarative und das Arbeitsgedächtnis waren bei keinem Tier im Verlauf des Versuchs beeinträchtigt. Ebenso konnten keine Unterschiede der neurologischen Funktionen zwischen den Gruppen und auch nicht im Verlauf innerhalb der Gruppen festgestellt werden.

Das vorgestellte EKZ-Modell scheint im Gegensatz zu allen anderen bislang vorgestellten Verfahren zum extrakorporalen Kreislauf die kognitiven Leistungen, den neurologischen Status und das Allgemeinverhalten nicht zu beeinflussen. Es stellt also ein „neutrales“ Modell dar, das vermutlich auf der Basis des verkleinerten Oxygenators zu geringeren Schäden führt als bisherige Modelle und so zur Überprüfung der Einflüsse anderer Faktoren (z.B. während der EKZ eingesetzte Pharmaka) ermöglicht.

## 5 Zusammenfassung

Nach herzchirurgischen Eingriffen treten beim Menschen häufig kognitive und neurologische Störungen auf. Daher ist es sinnvoll, ein Tiermodell zu etablieren, das die Auswirkungen auf kognitive und neurologische Funktionen, sowie auf das Verhalten nach einem kompletten kardiopulmonalen Bypass, der mit einem technisch verbesserten, an die Größe der Ratte adaptierten Oxygenator versehen ist, abbildet. Diese Auswirkungen können mit dem modifizierten Hole-Board-Test nach OHL et al. (1998) bewertet werden. In diesem Test lernen die Ratten in einem visuell-räumlichen Test, eine Futterbelohnung aus jeweils drei markierten Löchern von insgesamt 15 Löchern herauszuholen. Es finden pro Tag vier visuell-räumliche Durchläufe statt, wobei die Kombination der markierten Löcher täglich wechselt. Danach erfolgt ein fünfter räumlicher Durchlauf, bei dem die gleiche Tageslochsequenz verwendet wird, die drei Löcher mit der Futterbelohnung aber nicht markiert sind.

20 männliche Sprague Dawley Ratten wurden randomisiert in 2 Gruppen eingeteilt:

- **Bypass-Gruppe (Bypass):** 10 Tiere werden für 90 Minuten einer normothermen, nicht pulsatilen extrakorporalen Zirkulation ausgesetzt.
- **Kontroll-Gruppe (Sham):** 10 Sham operierte Tiere werden einer identischen Kanülierung, einem identischen anästhesiologischen und zeitlichen Protokoll unterzogen, aber nicht an die extrakorporale Zirkulation angeschlossen.

Alle Ratten wurden 14 Tage vor dem Eingriff im modifizierten Hole-Board-Test trainiert. Nachdem sie den Test für 3 Tage weitgehend problemlos beherrschten, wurden sie entsprechend der Gruppe operiert. Nach dem Eingriff wurden die Tiere weitere 10 Tage im modifizierten Hole-Board-Test untersucht.

Zusätzlich zum modifizierten Hole-Board-Test wurden die Tiere täglich neurologisch untersucht, um ihre Motorik zu überprüfen. Dabei wurden keine neurologischen Beeinträchtigungen der Tiere nach dem Eingriff festgestellt.

Die Ratten beider Gruppen hatten keine Beeinträchtigungen im deklarativen Gedächtnis (Parameter „Fehler“) und im Arbeitsgedächtnis (Parameter „Wiederholung“). Alle Tiere zeigen in den ersten zwei Tagen nach dem Eingriff eine Verminderung der Exploration und der Motivation, sowie einen erhöhten Angstparameter. Bei diesen emotionalen und motivations abhängigen Parametern waren die Bypass-Tiere deutlicher beeinträchtigt als die Kontroll-Tiere.

Das vorgestellte EKZ-Verfahren repräsentiert im Gegensatz zu allen bislang vorgestellten EKZ-Modellen, ein „neutrales“ Modell, bei dem die üblicherweise postoperativ auftretenden kognitiven Leistungsstörungen nach einem kompletten kardiopulmonalen Bypass im modifi-

zierten Hole-Board-Test nicht auftreten. Es stellt somit ein Basismodell dar, das es ermöglicht beispielsweise die Wirkung von Pharmaka, die zur EKZ verwendet werden, zu testen.

## 6 Summary

### **Development of a new model for testing cognitive and neurologic outcomes and behaviour after a complete cardiopulmonary bypass performed on rats**

After a cardiac heart surgery at humans, very often cognitive and neurologic troubles occur. For this reason, it is sensible to establish an animal model describing the effects on cognitive and neurologic functions, as well as the behaviour after a complete cardiopulmonary bypass with a technological improved oxygenator adapted to the size of the rat. These effects can be evaluated with the modified Hole-Board-Test (OHL et al., 1998). Within this test, one test is used to teach the rats to get food from 3 marked holes out of a total of 15. Each day, 4 visual-spatial tests are performed, with the combination of holes changing daily. These tests are followed by a fifth test using the same sequence of holes, but this time, the holes aren't marked.

20 male Sprague-Dawley rats were randomized into two groups:

- **Bypass-group (Bypass):** 10 animals are exposed to a normothermia, nonpulsatile cardiopulmonary bypass for 90 minutes.
- **Control-group (Sham):** 10 animals get an identical insertion of a cannula, an identical anaesthesia and time sequence, without being connected to the extracorporeal circulation.

14 days prior to the operation, the rats were trained with the modified Hole-Board-Test. After having passed this test for 3 days without any major problems, they got an operation based on the group they belong to. After the operation, the animals were monitored another 10 days in the modified Hole-Board-Test.

In addition to the modified Hole-Board-Test, we started a neurological test 3 days prior to the operation to examine the motoric abilities before and after the operation. The animals showed no impairment after the operation.

Based on memory parameters, no reduction of cognition and no injury of the declarative (parameter: "wrong choices") and working (parameter: "repeated choices") memory in either group could be found. Two days after the operation, all animals showed a decrease of explorational and motivational parameters, as well as a stronger increase of anxiety parameters; the bypass-animals were much more affected by this decrease than the control-group.

This cardiopulmonary bypass-model represents in contrast to previous models a "neutral" model which doesn't show in its present form the cognitive impairments known after a complete cardiopulmonary bypass. It represents a basic model for testing the effects of drugs used for the cardiopulmonary bypass.

## 7 Literaturverzeichnis

ABERG T., RONQUIST G., TYDEN H., AHLUND P., BERGSTRÖM K.

Release of adenylate kinase into cerebrospinal fluid during open heart surgery and its relation to postoperative intellectual function

Lancet 1 (1982): 1139

ALBERTS M.J., GRAFFAGNINO C., MC CLENNY C., DE LONG D., STRITTMATTER W., SAUNDERS A.M., ROSES A.D

ApoE genotype and survival from intracerebral haemorrhage

Lancet 346 (1995): 575

ALEXANDER B., AL ANI H.

Prolonged partial cardiopulmonary bypass in rats

J Surg Res 35 (1983): 28-34

ARCHER J.

Tests for emotionality in rats and mice: a review.

Anim Behav 21 (1973): 205-235

ARENS J.F.

Extracorporeal circulation: Practical considerations in the use of the heart pump

ASA Anesth 4 (1976): 13-24

ARROWSMITH J.E., HARRISON J.J.G., NEWMAN S.P., STYGALL J., TIMBERLAKE N., PUGSLEY W.B.

Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass. A randomized trial of remace-mide during coronary artery bypass in 171 patients

Stroke 29 (1998): 2357-62

BADDELEY A.

Working Memory. In: Gazzaniga MS, ed. The cognitive neurosciences

Cambridge (MA): MIT Press (1995): 755-764

BADDELEY A.

Working memory

Life Sci 321 (1998): 167-173

BADDERLY A.

Working memory: the interface between memory and cognition.

Cambridge. MIT Press (1994): 351-368

BAKER A.J., NASER B., BENAROIA M., MAZER C.D.

Cerebral microemboli during coronary artery bypass using different cardioplegia techniques

Ann Thorac Surg 59 (1995): 1187-1191

BALLAUX P.K., GOURLAY T., RATNATUNGA C.P., TAYLOR K.M.

A literature review of cardiopulmonary bypass models for rats

Perfusion 14 (1999): 411-417

BARASH P.G.

Cardiopulmonary bypass and postoperative neurologic dysfunction

Am Heart J 99 (1980): 675-677

BARBUT D., HINTON R.B., SZATROWS T.P., HARTMAN G.S., BRUEFACH M., WILLIAMS-RUSSO P., CHARLSON M.E., GOLD J.P.

Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal

Stroke 25 (1994): 2398-2402

BARBUT D., LO Y.W., HARTMAN G.S., YAO J.S.F., TRIFILETTI R.R., HAGER D.N., HINTON R.B., GOLD J.P., ISOM O.W.

Aortic atheroma is related to outcome but not numbers of emboli during coronary bypass

Ann Thorac Surg 64 (1997): 454-459

BARBUT D., YAO F.S., HAGER D.N., KAVANAUGH P., TRIFILETTI R.R., GOLD J.P.  
Comparison of transcranial doppler ultrasonography and transesophageal echocardiography to monitor emboli during coronary artery bypass surgery  
Stroke 27 (1996): 87-90

BELL W.R., TOMASULO P.A., ALVING B.M., DUFY P.T.  
Thrombocytopenia occurring during the administration of heparin  
Ann Intern Med 85 (1976): 155-160

BIVIN W.S., CRAWFORD M.P., BREWER N.R.  
Morphophysiology cardiovascular system. In: BAKER H.J., LINDSEY J.R., WEISBROTH S.H. eds. The laboratory rat  
London: Academic Press (1979): 86-88

BLAUTH C.I., SMITH P.L., ARNOLD J.V., JAGOE J.R., WOTTON R., TAYLOR K.M.  
Influence of oxygenator type on the prevalence and extent of microembolic retinal ischemia during cardiopulmonary bypass: assessment by digital image analysis  
J Thorac Cardiovasc Surg 99 (1990): 61-69

BOGNER H., GRAUVOGL A., ANDREAE U.  
Verhalten landwirtschaftlicher Nutztiere  
Stuttgart, Verlag Eugen Ulmer (1984): 280-282

BOISSIER J.-R., TARDY J., DIVERRES J.-C.  
Une nouvelle methode simple pour explorer l'action "tranquillisante" : le teste de la cheminee.  
Med Exp (1960): 81-84

BOKESCH P.M., SEIRAFI P.A., WARNER K.G., MARCHAND J.E., KREAM R.M., TRAPP B.  
Differential immediate-early gene expression in ovine brain after cardiopulmonary bypass and hypothermic circulatory arrest  
Anesthesiology 89 (1998): 961-968

BRAEKKEN S.K., RUSSELL D., BRUCHER R., ABDELNOOR M., SVENNEVIG J.L.  
Cerebral microembolic signals during cardiopulmonary bypass surgery. Frequency, time of occurrence, and association with patient and surgical characteristics  
Stroke 28 (1997): 1988-1992

BRETSCHNEIDER H., HUBNER G., KNOLL D., LOHR B., NORDBECK H., SPIECKERMANN P.G.  
Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis  
J Cardiovasc Surg 16 (1975): 241-260

BRIERLY I.B.  
Neuropathological findings in patients dying after open-heart surgery  
Thorax 18 (1963): 291

BROADHURST P.L.  
Determinants of emotionality in the rat. I. Situational factors.  
Br J Psychol 48 (1957):1-12

BROWN S.A., CROWELL-DAVIS S., MALCOLM T., EDWARDS P.  
Naloxone- responsive compulsive tail chasing in a dog  
JAVMA 190 (1987): 884-886

CAGUIN F., CARTER M.G.  
Fat embolization with cardiectomy with the use of cardiopulmonary bypass  
J Thorac Cardiovasc Surg 46 (1963): 665-672

CHENOWETH D.E., COOPER S.W., HUGLI T.E., STEWART R. W., BLACKSTONE E.H., KIRKLIN J.W.  
Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins  
N Engl J Med 304 (1981): 497-503

CLARK R.E., BRILLMAN J., DAVIS D.A., LOVELL M.R., PRICE T.R.P., MAGOVERN G.J.

Microemboli during coronary artery bypass grafting. Genesis and effect on outcome

J Thorac Cardiovasc Surg 109 (1995): 249-258

COCCHETTO D.M., BJORNSSON T.D.

Methods for vascular access and collection of body fluids from the laboratory rat

J Pharm Sci 72 (1983): 465-492

CODERRE T.J., GRIMES R.W., MELZACK R.

Deafferentation and chronic pain in animals. An evaluation of evidence suggesting autotomy is related to pain

Pain 26 (1986): 61-84

COMBS D.J., D'ALECY L.G.

Motor performance in rats exposed to severe forebrain ischemia: effect of fasting and 1,3-butanediol.

Stroke 18 (1987): 503-511

DODMAN N.H., SHUSTER L., WHITE S.D., COURT M.H., PARKER D., DIXON R.

Use of narcotic antagonists to modify stereotypic self-licking, self-chewing, and scratching behavior in dogs

JAVMA 193 (1988): 815-819

DOWNING S.W., EDMUNDS L.H.

Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass

Ann Thorac Surg 54 (1992): 1236-1243

DOYLE G., YULE E.P.

Grooming activities and freezing behaviour in relation to emotionality in albino rats.

Anim Behav 7 (1959): 18-22

ECKERT R.

Tierphysiologie

Stuttgart/New York, Thieme Verlag 2. Auflage (1993): 281-290

FABRE O., ZEGDI R., VINCENNELLI A., CAMBILLAUD M., PRAT A., CARPENTIER A., FABIANI J.N.

A recovery model of partial cardiopulmonary bypass in the rat

Perfusion 16 (2001): 215-220

FANG W.C., HELM R.E., KRIEGER K.H., ROSENGART T.K., DUBOIS W.J., SASON C., LESSER M.L., ISOM O.W., GOLD J.P.

Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery

Am Heart Assoc 96 (1997): II 194-199

FILE S.E., HYDE J.R.G.

The effects of p-chlorophenylalanine and ethanolamine-O-sulphate in the animal test of anxiety

Br J Pharmac. 29 (1977): 735-738

FILE S.E., WARDILL A.G.

The reliability of the hole-board apparatus.

Psychopharm 44 (1975): 47-51

GALETTI P.M., BRECHER G.A.

Heart-lung bypass

New York, Grune & Stratton (1962): 287

GARCIA J.H., WAGNER S., LIU K.F., HU X.J.

Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats: Statistical validation

Stroke 26 (1995): 627-34

GARDNER T., HORNEFFER P., MANOLIO T., PEARSON T.

Stroke following coronary bypass grafting: A ten year study

Ann Thorac Surg 40 (1985): 574-581

GIBBON J.H.

Artificial maintainance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery

Artif Organs 34 (1937): 1105-1131

GIBBON J.H.

Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery

Minn Med 37 (1954): 171-185

GILMAN S.

Cerebral disorders after open heart operations

N Engl J Med 272 (1965): 489-498

GINSBERG M.D., BUSTO R.

Rodent models of cerebral ischemia

Stroke 20 (1989): 1627-1642

GIONET T., THOMAS J., WARNER D., GOODLETT C., WASSERMAN E., WEST J.

Forebrain ischemia induces selective behavioral impairments associated with hippocampal injury in rats

Stroke 22 (1991): 1040-1047

GOLDBERGER E.

Clinical cardiology

Philadelphia. PA: JB Lippincott (1990): 20

GOLDMAN-RAKIC P.S.

Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association Kortex

Annu Rev Neurosci 11 (1988): 137-156

GORE I., COLLINS D.P.

Spontaneous atheromatous embolization

Am J Clin Pathol 33 (1960): 416-426

GOURLEY T., BALLAUX P.K., DRAPER E.R.C., TAYLOR K.M.

Early experience with a new technique and technology designed for the study of pulsatile cardiopulmonary bypass in the rat

Perfusion 17 (2002): 191-198

GRAUVOGEL A.

Zum Begriff „artgerecht“ und „verhaltensgerecht“ in Bezug auf die Nutztierhaltung.

Prakt Tierarzt 65 (1983): 232-243

GROCOTT H.P., CROUGHWELL N.D., AMORY D.W., WHITE W.D., KIRCHNER J.L.,  
NEWMAN M.F.

Cerebral emboli and serum S100beta during cardiac operations

Ann Thorac Surg 65 (1998): 1645-1650

GROCOTT H.P., MACKENSEN B., NEWMAN M.F., WARNER D.S.

Neurological injury during cardiopulmonary bypass in the rat

Perfusion 16 (2001): 75-81

GROCOTT H.P., NEWMAN M.F., CROUGHWELL N.D., WHITE W.D., LOWRY E.,  
REVES J.G.

Continuous jugular venous versus nasopharyngeal temperature monitoring during hypothermic cardiopulmonary bypass for cardiac surgery

J Clin Anesth 9 (1997): 312-316

GUIDOIN R.G., AWAD J.A., LAPERCHE Y., MORIN P.J., HAGGIS G.H.

Nature of deposits in tubular membrane oxygenator after prolonged extracorporeal circulation.

A scanning electron microscope study

J Thorac Cardiovasc Surg 69 (1975): 479-491

GÜTTNER J.H.

Wörterbuch der Versuchstierkunde.

Gustav-Fischer Verlag, Jena/Stuttgart (1993): 397-399

HALL C.S.

Emotional behavior in the rat. I. Defaecation and urination as measures of individual differences in emotionality.

J Comp Psychol 18 (1934):385-403

HAMMON J.W., STUMP D.A., KON N.D., CORDELL A.R., HUDSPETH A.S., OAKS T.E., BROOKER R.F., ROGERS A.T., HILBAWI R., COKER L.H., TROOST B.T.

Risk factors and solutions for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting

Ann Thorac Surg 63 (1997): 1613-1618

HARTMAN G.S., YAO F.S.F., BRUEFACH M., BARBUT D., PETERSON J.C., PURCELL M.H., CHARLSON M.E., GOLD J.P., THOMAS S.J., SZATROWSKI T.P.

Severity of aortic atheromatous disease diagnosed by tranesophageal echocardiography predicts stroke and other outcomes associated with coronary artery bypass grafting surgery: a prospective study

Anesth Analg 83 (1996): 701-708

HEBEL R., STROMBERG M.W.

Anatomy and embryology of the laboratory rat

Worthsee: BioMed Verlag (1986): 97-99

HEDLEY-WHYTE J.

Applied physiology of respiratory care

Boston, Little, Brown & Co (1976): 358

HINDMAN B.J., FUNATSU N., HARRINGTON J., CUTKOMP J., DEXTER F., TODD M.M., TINKER J.H.

Cerebral blood flow response to PaCO<sub>2</sub> during hypothermic cardiopulmonary bypass in rabbits  
Anesthesiology 75 (1991): 662-668

HODGES H.

Maze procedures: the radial-arm and water-maze compared.

Cogn Brain Res 3 (1996): 167-181

HOSODA Y., WATANABE M., HIROOKA Y., OHSE Y., TANAKA A., WATANABE T.

Significance of atherosclerotic changes of the ascending aorta during coronary bypass surgery with intraoperative detection by echography

J Cardiovasc Surg 32 (1991): 301-306

IGLAUER F., BEIG C., DIMIGEN J., GEROLD S., GOCHT A., SEEBURG A., STEIER A., WIKMANN F.

Hereditary compulsive self- mutilating behaviour in laboratory rabbits

Lab Anim 29 (1995): 385-393

IMMELMANN K.

Wörterbuch der Verhaltensforschung

Berlin, Hamburg, Verlag Paul Parey (1982): 250-254

IONESCU M.I., WOOLER G.H.

Current techniques in extracorporeal circulation

London, Butterworth & Co (1976): 7-8; 13-24

JAKOBS H.K., VAN PELT L.F., DUNLAP B.K.

Atypical gnawing and cage destructive behaviour of laboratory rat

Lab Anim Sci 34 (1984): 311-312

JOHNSTON W.E., STUMP D.A., DE WITT D.S., VINTEN-JOHANSEN J., O'STEEN W.K., JAMES R.L., PROUGH D.S.

Significance of gaseous microemboli in the cerebral circulation during cardiopulmonary bypass in dogs

Circulation 88 (1993): II 319-329

JYNGE P., HEARSE D.J., BRAINBRIDGE M.V.

Myocardial protection during ischemic cardiac arrest

J Thorac Cardiovasc Surg 73 (1977) : 848

KAPLAN J.

Cardiac Anesthesia

New York, Grune & Stratton (1979): 393-395; 401-410

KIRKLIN J.K.

The postperfusion syndrome: inflammation and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. In: Tinker J.H. Cardiopulmonary bypass: current concepts and controversies

Saunders, Philadelphia (1989): 131-146

KIRKLIN J.K., WESTABY S., BLACKSTONE E.H., KIRKLIN J.W., CHENOWETH D.E., PACIFICO A.D.

Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass

J Thorac Cardiovasc Surg 86 (1983): 845-857

KLINKE R., SILBERNAGL S.

Lehrbuch der Physiologie

Stuttgart, Thieme Verlag 3. Auflage (2000): 728-756

KOLB B., WISHAW I.Q.

An observer's view of locomotor asymmetry in the rat

Neurobehav Toxicol Teratol 7 (1985): 71-78

LANDYMORE R.W., KINLEY C.E., MURPHY D.A., SULLIVAN J.A.

Prevention of neurological injury during myocardial revascularization in patients with calcific degenerative aortic disease

Ann Thorac Surg 41 (1986): 293-296

LEBOWITZ P.W.

Clinical anesthesia procedures of the massachusetts general hospital

Boston, Little, Brown & Co (1978): 152

MACKENSEN G.B., SATO Y., NELLGARD B., PINEDA J., NEWMAN M.F., WARNER D.S., GROCCOTT H.P.

Cardiopulmonary bypass induces neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat

Anesthesiology 95 (2001): 1485-1491

MALONE M., PRIOR P., SCHOLTZ C.

Brain damage after cardiopulmonary bypass: correlations between neurophysiological and neuropathological findings

J Neurol Neurosurg Psychiat 44 (1981): 924

MANNS M.

Verursacht die Induktion zerebraler Stickoxidsynthasen kognitive Leistungsstörungen während einer systemischen Infektion

Vet med Diss, München (2001)

MARTIN P., BATESON P.

Measuring behaviour. An introductory guide

Cambridge, University Press 2. Auflage (1993): 25-27

MASON G.

Stereotypies: a critical review

Anim Behav 41 (1991): 1015-1037

MC KIBBIN D.W., BULKLEY B.H., GREEN W.R., GOTT V.L., HUTCHINS G.M.

Fatal cerebral atheromatous embolization after cardiopulmonary bypass

J Thorac Cardiovasc Surg 71 (1976): 741-745

MELDRUM B., EVANS M., GRIFFITHS T., SIMON R.

Ischaemic brain damage: the role of excitatory activity and of calcium entry

Br J Anaesth 57 (1985): 44-46

MICHAELIS C.E.

Vergleichende Untersuchungen der kognitiven Fähigkeiten von Ratten nach Infektion mit E. coli Bakterien bzw. Injektion von devitalisierten Corynebakterium parvum

Vet med Diss, München (2002)

MILNOR W.R.

Hemodynamics

2nd edition.

Baltimore. MD: Williams & Wilkins (1989): 142-162

MILTNER W.H.R., WEISS T.

Psychologische und psychobiologische Grundlagen der Verhaltensmedizin

Bd. 3. Göttingen: Hogrefe; (1999): 29-173

MOHAN R., AMSEL B.J., WALTER P.J.

Coronary artery bypass grafting in the elderly: a review of studies on patients older than 64, 69 or 74 years

Cardiology 80 (1992): 215-225

MOMMA K., ITO T., ANDO M.

In situ morphology of the ductus venosus and related vessels in the fetal and neonatal rat

Pediatr Res 32 (1992): 386-389

MORA C.T., HENSON M.B., WEINTRAUB W.S., MURKIN J.M., MARTIN T.D., CRAVER J.M., GOTT J.P., GUYTON R.A.

The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization

J Thorac Cardiovasc Surg 112 (1996): 514-522

MORRIS R.

Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat

J Neurosci Methods 11 (1984): 47-60

MORRIS R. G., HAGAN J.J., RAWLINS J.N.

Allocentric spatial learning by hippocampectomised rats: a further test of the "spatial mapping" and "working memory" theories of hippocampal function

Q J Exp Psychol [B] 38 (1986): 365-395

MURKIN J.M.

Blood gases should not be corrected for temperature during hypothermic cardiopulmonary bypass: alpha-Stat mode

J Cardiothorac Anesth 2 (1988): 705-707

MURKIN J.M., FARRAR J.K., TWEED W.A., MC KENZIE F.N., GUIRAUDON G.

Cerebral autoregulation and flow / metabolism coupling during cardiopulmonary bypass.

The influence of PCO<sub>2</sub>

Anesth Analg 66 (1987): 825-830

NEVIN M., COLCHESTER A.C., ADAMS S., PEPPER J.R.

Evidence for involvement of hypocapnia and hypoperfusion in ätiology of neurological deficit after cardiopulmonary bypass

Lancet 2 (1987): 1493-1495

NEWMAN M.F., CROUGHWELL N.D., BLUMENTHAL J.A., WHITE W.D., LEWIS J.B., SMITH L.R., FRASCO P., TOWNER E.A., SCHELL R.M., HURWITZ B.J., REVES J.G.

Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass

Circulation 90 (1994): II 243-249

NEWMAN M.F., KIRCHNER J., PHILLIPS-BUTE B., GAVERM V., GROCOTT H., JONES R., MARK D., REVES J., BLUMENTHAL J.

Longitudinal assessment of neurocognitive function after cardiac surgery: perioperative decline predicts long-term (5-year) neurocognitive deterioration

N Engl J Med 344 (2001): 395-402

NEWMAN M.F., WOLMAN R., KANCHUGER M., MARSCHALL K., MORAMANGANO C., ROACH G., SMITH L.R., AGGARWAL A., NUSSMEIER N., HERSKOWITZ A., MANGANO D.T.

Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass surgery.

Multicenter study of perioperative ischemia (McSPI) research group

Circulation 94 (1996): 1174-1180

OHL F., FUCHS E.

Differential effects of chronic stress on memory processes in the tree shrew

Cogn Brain Res 7 (1999): 379-387

OHL F., HOLSBOER F., LANDGRAF R.

The modified hole board as a differential screen for behavior in rodents

Behavioral Research Methods 33 (2001): 392-397

Ohl F., OITZL M.S., FUCHS E.

Assessing cognitive functions in tree shrews: visuo-spatial and spatial learning in the home cage

J Neurosci Meth 81 (1998): 35-40

OHL F., TOSCHI N., HENNIGER M.S.H., LANDGRAF R.

Dimensions of emotionality in a rat model of innate anxiety

Behav Neurosci 115 (2001): 429-436

OLTON D.S., BECKER J. T., HANDELMANN G.E.

Hippokampus, space and memory

Behav Brain Sci 2 (1979): 313-365

OTTER M.H., MATTO V., SOUKAND R., SKREBUHHOVAT, ALLIKMETS L., HARRO J.

Characterization of rat exploratory behavior using the exploration box test

Meth Find Exp Clin Pharmacol 19 (1997): 683-691

PACHTNER D.

Die Anwendung eines langwirksamen Neuroleptikums bei Laborratten-Verhaltenstests und klinische Relevanz

Vet med Diss, München (1998)

PADAYACHEE T.S., PARSONS S., THEOBOLD R., LINLEY J., GOSLING R.G., DEVERALL P.B.

The detection of microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass: A transcranial doppler ultrasound investigation using membrane and bubble oxygenators

Ann Thorac Surg 44 (1987): 298-302

PALISSA A., BECKER A.

The chimney test. Experiences with the use of a behavioral test in the evaluation of drugs

Z Versuchstierkd 28 (1986): 129-134

PLONER C.J., GAYMARD B., RIVAUD S., AGID Y., PIERROT-DESEILIGNY C.

Temporal limits of spatial working memory in humans

Eur J Neurosci 10 (1998): 794-797

POPOVIC P., HORECKY J., POPOVIC V.P.

Circulation extracorporelle chez le rat blanc en hypothermie

J Physiol Paris 58 (1966): 594

POPOVIC P., HORECKY J., POPOVIC V.P.

Hypothermic cardiopulmonary bypass in white rats

Ann Surg 168 (1968): 298-301

PRAKASH R.

The rat heart with special reference to the conducting system

Am Heart J 47 (1954): 241-251

PRICE D.L., HARRIS J.

Cholesterol emboli in cerebral arteries as a complication of retrograde aortic perfusion during cardiac surgery

Neurol 20 (1970): 1209-1214

PROUGH D.S., STUMP D.A., ROY R.C., GRAVLEE G.P., WILLIAMS T., MILLS S.A., HINSHELWOOD L., HOWARD G.

Response of cerebral blood flow to changes in carbon dioxide tension during hypothermic cardiopulmonary bypass

Anesth 64 (1986): 576-581

PUGSLEY W., KLINGER L., PASCHALIS C., TREASURE T., HARRISON M., NEWMAN S.

The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning

Stroke 25 (1994): 1393-1399

RAHN H., REEVES R.B., HOWELL B.J.

Hydrogen ion regulation, temperature, and evolution

Am Rev Respir Dis 112 (1975): 165-172

REGRAGUI I., BIRDI I., IZZAT M.B., BLACK A.M.S., LOPATATZIDIS A., DAY C.J.E.,  
GARDNER F., BRYAN F.A., ANGELINI G.D.

The effects of cardiopulmonary bypass temperature on neuropsychologic outcome after coronary artery operations: a prospective randomized trial

J Thorac Cardiovasc Surg 112 (1996): 1036-1045

ROACH G., KANCHUGER M., MORA-MANGANO C., NEWMAN M.

Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery

N Engl J Med 335 (1996): 1857-1863

SAMBRAUS H.H.

Nutztierethologie

Berlin, Hamburg, Verlag Paul Parey, (1978): 281-296

SANBERG P.R., HAGENMEYER S.H., HENAULT M.A.

Automated measurement of multivariate locomotor behavior in rodents

Neurobehav Toxicol Teratol 7 (1985): 87-94

SASAKI S., TAKIGAMI K., SHIYA N., YASUDA K.

Partial cardiopulmonary bypass in rats for evaluating ischemia-reperfusion injury

ASAIO J 42 (1996): 1027-1030

SCHACTER D.L.

Implicit expressions of memory in organic amnesia: learning of new facts and associations

Hum Neurobiol 6 (1987): 107-118

SHAPIRA Y., ARTRU A.A., QASSAM N., NAVOT N., VALD U.

Brain edema and neurologic status with rapid infusion of 0.9% saline or 5% dextrose after head trauma

J Neurosurg Anesthesiol 7 (1995): 17-25

SLOGOFF S., GIRGIS K.Z., KEATS A.S.

Etiologic factors in neuropsychiatric complications associated with cardiopulmonary bypass  
Anesth Analg 61 (1982): 903

SLOOTER A.J., TANG M.X., VAN DUIJN C.M., STERN Y., OTT A., BELL K., BRE-  
TELER M.M., VAN BROECKHOVEN C., TATEMACHI T.K., TYCKO B., HOFMAN A.,  
MAYEUX R.

Apolipoprotein E epsilon 4 and the risk of dementia with stroke: A population-based investi-  
gation  
JAMA 277 (1997): 818-821

SMITH M.L., BENDEK G., DAHLGREN N., ROSEN I., WIELOCH T., SIESJÖ B.K.

Models for studying long-term recovery following forebrain ischemia in the rat. 2: A 2-vessel  
occlusion model  
Acta Neurol Scand 69 (1984): 385-401

SOMMER M.

Auswirkung von S(+)-Ketamin auf das klinisch-neurologische Verhalten von Ratten nach  
inkompletter zerebraler Ischämie  
Vet med Diss, München (1996)

SPINELLI J.S., MARKOWITZ H.

Clinical recognition and anticipation of situations likely to induce suffering in animals  
J Am Vet Med Assoc 191 (1987): 1216-1218

SQUIRE L.R.

Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans  
Psychol Rev 99 (1992): 195-231

SQUIRE L.R., KNOWLTON B., MUSEN G.

The structure and organization of memory  
Annu Rev Psychol 44 (1993): 453-495

STAUFFACHER M.

Group housing and enrichment cages for breeding, fattening and laboratory rabbits

Anim Welf 1 (1992): 105-125

STECKLER T., MUIR J.L.

Measurement of cognitive function: relating rodent performance with human minds

Cogn Brain Res 3 (1996): 299-308

STEPHAN H., WEYLAND A., KAZMAIER S., HENZE T., MENCK S., SONNTAG H.

Acidbase management during hypothermic cardiopulmonary bypass does not affect cerebral metabolism but does affect blood flow and neurological outcome

Br J Anesth 69 (1992): 51-57

STERN J.A., WINOKUR G., EISENSTEIN A., TAYLOR R., SLY M.

The effect of group vs individual housing on behaviour and physiological responses to stress in the albino rat

J Psychosom Res 4 (1960): 185-190

SUAUDEA C., DE BEAUREPAIRE R., RAMPIN O., ALBE- FESSARD D.

Antibiotic and morphinomimetic injections prevent automutilational behavior in rats after dorsal rhizotomy

Clin J Pain 5 (1989): 177-181

TARDIFF B.E., NEWMAN M.F., SAUNDERS A.M.,

Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. The neurologic outcome research group of the duke heart center

Ann Thorac Surg 64 (1997): 715-720

THIESSEN D.D., ZOLMAN J.F., RODGERS D.A.

Relation between adrenal weight, brain cholinesterase activity, and hole-in-wall behavior of mice under different living conditions

J Comp Physiol Psychol 55 (1962): 186-190

TRIGGIANI E., COPPOLA M., NIGRO R., NAPOLI V., BELLINI O.

La circolazione extracorporea nel ratto. Aspetti tecnici. [Extracorporeal circulation in the rat. Technical aspects.]

Boll Soc Ital Biol Sper 46 (1970): 998-1001

TULVING E.

Organization of memory: quo vadis? In: Gazzaniga. The cognitive neurosciences

Cambridge (MA): MIT Press; (1995): 839-850

TUMAN K.J., MC CARTHY R.J., NAJAFI H., IVANKOVICH A.D.

Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations

J Thorac Cardiovasc Surg 104 (1992): 1510-1517

VALLANT J.M., LEBOUTET M.J., LOUBET A., HUGON J., MOREAU J.J.

Effects of glycerol injection into rat sciatic nerve

Muscle- Nerve 11 (1988): 540-545

VAN DEN BERG F., GIFFORD L., GOSSELINK R., HAAS H.J., HEESSEN G., VAN KAMPEN M., MASKILL D., REYBROUCK T., SCHEWE H., SCHWAB A., SLATER H., WEHRSTEIN U., WEIß T.

Angewandte Physiologie: Organsysteme verstehen und beeinflussen

Stuttgart, Thieme Verlag 2. Auflage (2000): 346-353

VENN G.E., PATEL R.L., CHAMBERS D.J.

Cardiopulmonary bypass: perioperative cerebral blood flow and postoperative cognitive deficit

Ann Thorac Surg 59 (1995): 1331-1335

WEHBERG K.E., FOSTER A.H., WISE R.M., MC LAUGHLIN J.S., BRUNNER M.J.

Nitric oxide mediates fluid accumulation during cardiopulmonary bypass

J Thorac Cardiovasc Surg 112 (1996): 168-174

WEISKRANTZ L.

Consciousness lost and found

Oxford: Oxford Univ. Press; (1997): 52-88

WESTABY S.

Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit

Intens Care Med 13 (1987): 89-95

WHITE F.N.

A comparative physiological approach to hypothermia

J Thorac Cardiovasc Surg 82 (1981): 821-831

WILLIAMS D.F., WELLS P.A.

Differences in home- cage- emergence in the rat in relation to infantile handling

Psych Sci 18 (1970): 168-169

WÜRBEL H., STAUFFACHER M.

Standard- Haltung für Labormäuse- Probleme und Lösungsansätze

Tierlabor 17 (1994): 109-118

ZOLA-MORGAN S., SQUIRE L.R.

Neuroanatomy of memory

Annu Rev Neurosci 16 (1993): 547-563

## 8 Verzeichnisse

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
®	Eingetragenes Warenzeichen
°C	Grad Celsius
A.	Arterie
APOE 4	Apolipoprotein E 4
Bypass	Bypassgruppe
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
cm	Zentimeter
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische O <sub>2</sub> –Konzentration
g	Gramm
h	Stunde
kg	Kilogramm
LFCHV	Latency first correct hole visit
LFEB	Latency first entry on board
LFI	Latency food intake
Min.	Minuten
mmHg	mm Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NBE	Number of board entries
NGC	Number of group contacts
NHV	Number of hole visits
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OE	Omission error
p≤0,05	Signifikanzniveau
pCO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Partialdruck

## Verzeichnisse

---

pH	pH-Wert
pO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> Partialdruck
RC	Repeated Choices
SD	Standardabweichung
Sec.	Sekunden
Sham	Kontrollgruppe
SPF	Spezifisch-pathogen-frei
TC	Time complete
TOB	Time on board
TOB/NHV	Time on board per number of hole visits
V.	Vene
WC	Wrong Choices
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Unterteilung des Gedächtnisses in ein deklaratives und ein nichtdeklaratives Gedächtnis (nach MILTNER und WEISS, 1999) .....	16
Abb. 2: Home-Cage-Emergence-Test (PACHTNER, 1998) .....	21
Abb. 3: Open-field-Test (PACHTNER, 1998).....	21
Abb. 4: Drahtgittertest (PACHTNER, 1998) .....	22
Abb. 5: Greif-Zug-Test (PACHTNER, 1998).....	23
Abb. 6: Chimney-Test (PACHTNER, 1998) .....	24
Abb. 7: Social-Interaction-Test (PACHTNER, 1998) .....	24
Abb. 8: Morris-Water-Maze (HODGES, 1996).....	25
Abb. 9: Radial-Arm-Maze (HODGES, 1996).....	26
Abb. 10: 3-Door-Runway (HODGES, 1996).....	26
Abb. 11: Der modifizierte Hole-Board-Test nach OHL et al. (1998) .....	28
Abb. 12: Darstellung der extrakorporalen Zirkulation an der Ratte (GROCOTT et al., 2001)	45
Abb. 13: Mittelwerte $\pm$ Standardfehler des durchschnittlichen täglichen Körpergewichts [g]	48
Abb. 14: Mittelwerte $\pm$ Standardfehler der Dauer eines Durchlaufs in Sekunden im räumlichen Test .....	58
Abb. 15: Mittelwerte $\pm$ Standardfehler der Zeit in Sekunden, die während eines Durchlaufs auf dem Hole-Board verbracht wird im räumlichen Test.....	61
Abb. 16: Mittelwerte $\pm$ Standardfehler der Zeit in Sekunden, bis das erste markierte Loch besucht wird im visuell-räumlichen Test.....	73
Abb. 17: Mittelwerte $\pm$ Standardfehler der Zeit in Sekunden, bis das erste markierte Loch besucht wird im räumlichen Test.....	75
Abb. 18: Mittelwerte $\pm$ Standardfehler der Zeit in Sekunden bis die erste Futterbelohnung gefunden wird im visuell-räumlichen Test.....	77
Abb. 19: Mittelwerte $\pm$ Standardfehler der Zeit in Sekunden bis die erste Futterbelohnung gefunden wird im räumlichen Test .....	79
Abb. 20: Mittelwerte $\pm$ Standardfehler der Zeit in Sekunden der Kontaktaufnahme zu den Artgenossen im räumlichen Test .....	84
Abb. 21: Mittelwerte $\pm$ Standardfehler der Dauer des Putzens pro Durchlauf in Sekunden im visuell-räumlichen Test .....	88
Abb. 22: Mittelwerte $\pm$ Standardfehler der Dauer des Putzens pro Durchlauf in Sekunden im räumlichen Test .....	90

Abb. 23: Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der Zeit in Sekunden, die die Tiere während eines Durchlaufs im visuell-räumlichen Test ohne sich zu bewegen verharren ..... 98

Abb. 24: Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der Zeit in Sekunden, die die Tiere während eines Durchlaufs im räumlichen Test ohne sich zu bewegen verharren ..... 100

### 8.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht über den zeitlichen Versuchsablauf.....	31
Tab. 2: Hole-Board-Protokoll.....	34
Tab. 3: Explorations- und Motivationsparameter .....	35
Tab. 4: Angstbezogene Parameter.....	36
Tab. 5: Randomisierte Lochkombination in der Lernphase .....	40
Tab. 6: Randomisierte Lochkombination in der Versuchsphase (nach der Operation).....	41
Tab. 7: Neurologisches Untersuchungsschema nach COMBS und D’ALECY (1987) .....	42
Tab. 8: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen des durchschnittlichen täglichen Körpergewichts [g] .....	47
Tab. 9: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen täglichen Futteraufnahme [g] .....	49
Tab. 10: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen täglichen Wasseraufnahme [ml].....	50
Tab. 11: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Gesamtpunktzahl der neurologischen Tests .....	51
Tab. 12: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen Fehleranzahl eines Durchlaufs pro Tag im visuell-räumlichen Test.....	52
Tab. 13: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen Fehleranzahl eines Durchlaufs pro Tag im räumlichen Test.....	53
Tab. 14: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl der Wiederholungen eines Durchlaufs pro Tag im visuell-räumlichen Test .....	54
Tab. 15: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl der Wiederholungen eines Durchlaufs pro Tag im räumlichen Test .....	55
Tab. 16: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, die die Tiere für einen Durchlauf pro Tag im visuell-räumlichen Test benötigen.....	56
Tab. 17: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, die die Tiere für einen Durchlauf pro Tag im räumlichen Test benötigen.....	57
Tab. 18: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, die die Tiere für einen Durchlauf pro Tag auf dem Hole-Board im visuell-räumlichen Test verbringen .....	59
Tab. 19: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, die die Tiere für einen Durchlauf pro Tag auf dem Hole-Board im räumlichen Test verbringen (Wechselwirkungsfaktor (Zeit <sup>2</sup> x Präparation) $p < 0,05$ ) .....	60

Tab. 20: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Anzahl der Aufenthalte auf dem Hole-Board pro Durchlauf im visuell-räumlichen Test.....	62
Tab. 21: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Anzahl der Aufenthalte auf dem Hole-Board pro Durchlauf im räumlichen Test.....	63
Tab. 22: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Anzahl der besuchten Löcher pro Durchlauf im visuell-räumlichen Test.....	64
Tab. 23: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Anzahl der besuchten Löcher pro Durchlauf im räumlichen Test.....	65
Tab. 24: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Zeit in Sekunden auf dem Hole-Board pro besuchtem Loch im visuell-räumlichen Test.....	66
Tab. 25: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Zeit in Sekunden auf dem Hole-Board pro besuchtem Loch im räumlichen Test.....	67
Tab. 26: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Anzahl der nicht besuchten markierten Löcher pro Durchlauf im visuell-räumlichen Test .....	68
Tab. 27: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Anzahl der nicht besuchten markierten Löcher pro Durchlauf im räumlichen Test .....	69
Tab. 28: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen Zeitspanne in Sekunden bis das Hole-Board erstmals betreten wird im visuell-räumlichen Test.....	70
Tab. 29: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen Zeitspanne in Sekunden bis das Hole-Board erstmals betreten wird im räumlichen Test.....	71
Tab. 30: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, bis das erste markierte Loch besucht wird im visuell-räumlichen Test .....	72
Tab. 31: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, bis das erste markierte Loch besucht wird im räumlichen Test .....	74
Tab. 32: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der LFI in Sekunden im visuell-räumlichen Test .....	76
Tab. 33: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der LFI in Sekunden im räumlichen Test.....	78
Tab. 34: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Anzahl der Kontakte zu den Artgenossen während eines Durchlaufs im visuell-räumlichen Test .....	80
Tab. 35: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Anzahl der Kontakte zu den Artgenossen während eines Durchlaufs im räumlichen Test .....	81
Tab. 36: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Zeit in Sekunden der Kontaktaufnahme zu den Artgenossen während eines Durchlaufs im visuell-räumlichen Test.....	82

Tab. 37: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Zeit in Sekunden der Kontaktaufnahme zu den Artgenossen während eines Durchlaufs im räumlichen Test (Wechselwirkungsfaktor (Zeit <sup>2</sup> x Präparation) $p < 0,05$ ).....	83
Tab. 38: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl der Putzvorgänge während eines Durchlaufs im visuell-räumlichen Test.....	85
Tab. 39: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl der Putzvorgänge während eines Durchlaufs im räumlichen Test.....	86
Tab. 40: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen Zeit in Sekunden, die während eines Durchlaufs für Körperpflege verwendet wird im visuell-räumlichen Test	87
Tab. 41: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen Zeit in Sekunden, die während eines Durchlaufs für Körperpflege verwendet wird im räumlichen Test.....	89
Tab. 42: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl des „männchenmachens“ während eines Durchlaufs im visuell-räumlichen Test.....	91
Tab. 43: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl des „männchenmachens“ während eines Durchlaufs im räumlichen Test.....	92
Tab. 44: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl der abgesetzten Kotballen während eines Durchlaufs im visuell-räumlichen Test.....	93
Tab. 45: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der durchschnittlichen Anzahl der abgesetzten Kotballen während eines Durchlaufs im räumlichen Test.....	94
Tab. 46: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Zeit in Sekunden pro Durchlauf, die für die Futteraufnahme verwendet wird im visuell-räumlichen Test.....	95
Tab. 47: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Zeit in Sekunden pro Durchlauf, die für die Futteraufnahme verwendet wird im räumlichen Test.....	96
Tab. 48: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, die die Tiere während eines Durchlaufs verharren, ohne sich zu bewegen im visuell-räumlichen Test (Wechselwirkungsfaktor (Zeit <sup>2</sup> x Präparation) $p < 0,05$ ) .....	97
Tab. 49: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der Zeit in Sekunden, die die Tiere während eines Durchlaufs verharren, ohne sich zu bewegen im räumlichen Test (Wechselwirkungsfaktor (Zeit <sup>2</sup> x Präparation) $p < 0,05$ ) .....	99

## 9 Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. vet. M. Erhard, für die Übernahme der Arbeit an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Herrn Univ.-Prof. Dr. E. Kochs, Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München, für die Bereitstellung der Rahmenbedingungen, unter denen diese Studie erstellt wurde.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Gänsbacher, für die Möglichkeit, die tierexperimentellen Studien an seinem Institut für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München durchführen zu können.

Herrn PD Dr. med. M. Blobner, für die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Arbeit, nicht nur bei der praktischen Durchführung, sondern auch bei der Ausarbeitung.

Herrn Prof. Dr. med. vet., Dr. med. habil. W. Erhardt, für die Vermittlung der Dissertation und die jederzeit freundliche und geduldige Unterstützung bei der Korrektur dieser Studie.

Frau Dr. B. Mayer für die sorgfältige Durchsicht der Ausführungen sowie die freundliche Beratung und Hilfe.

Frau Dr. B. Jungwirth und Frau Dr. B. Eißner für die Unterstützung, sowie für die schnelle und genaue Korrektur.

Frau Dr. E. Eberspächer für ihre Hilfsbereitschaft und kollegiales Zusammenarbeiten.

Den Tierpflegern, für die große Nachsicht und stete Hilfsbereitschaft.

Meiner Freundin Frau Katja Müller, für die gute Zusammenarbeit.

Meiner Familie, die mir psychische und auch finanzielle Unterstützung leistete, ohne die es letztendlich nicht zu dieser Arbeit geführt hätte.

## 10 Lebenslauf

Name: Yvonne Pitz

Geburtsdatum: 13. Mai 1977

Geburtsort: Geislingen

Nationalität: Deutsch

Eltern: Rudolf Pitz, Technischer Betriebswirt  
Jutta Pitz, geb. Bauer, Säuglingsschwester

Familienstand: ledig

Schule: 1983-1987 Grundschule Gingen/Fils  
1987-1993 Realschule Süßen  
1993-1996 Wirtschaftsgymnasium  
Geislingen/Steige

Studium: 1996-2002 Veterinärmedizin an der  
Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Tierärztliche Approbation: 29. April 2002

Seit März 2002 Doktorandin am Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München.