

Aus der Klinik für Anaesthesiologie der Technischen Universität München  
(Direktor : Univ.-Prof. Dr. med., Dipl. Phys. E. Kochs)  
und aus dem Zentrum für Präklinische Forschung der Technischen Universität München  
(Leitung: PD Dr. med. vet. J. Henke und Dr. med. vet. T. Brill)

angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. M. Blobner

Vorgelegt über das  
Institut für Tierschutz, Verhaltenskunde und Tierhygiene  
Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
(Vorstand: Prof. Dr. med. vet. M. Erhard)

## **GROBES VERSUS KLEINES ZYLINDERBOARD – EINE VERGLEICHSUNTERSUCHUNG IN BEZUG AUF KOGNITION UND VERHALTEN VON RATTEN**

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

von  
Manuela Jasmin Käser  
aus  
Aichelberg

München 2008

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Erhard

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Zerbe

Tag der Promotion: 8. Februar 2008

Meinen Eltern  
Brigitte und Jürgen Klemm

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Schrifttum .....</b>	<b>2</b>
2.1	Untersuchung kognitiver Fähigkeiten .....	2
2.1.1	Neuropsychometrische Tests beim Menschen .....	3
2.1.1.1	Worte-Lernen-Test .....	3
2.1.1.2	Stroop-Farb-Wort-Test .....	3
2.1.1.3	Konzept-Wechsel-Test .....	4
2.1.1.4	Buchstaben-Ziffern-Ersetzen-Test .....	4
2.1.1.5	Papier- und Bleistift-Gedächtnis-Test .....	4
2.1.2	Tiermodelle der kognitiven Funktion .....	4
2.1.2.1	Open-Field .....	5
2.1.2.2	Klassisches Hole-Board .....	6
2.1.2.3	Modifizierter Hole-Board-Test nach Ohl .....	6
2.1.2.4	Kleines Zylinderboard .....	8
2.1.2.5	Radial-Arm-Maze .....	8
2.1.2.6	Elevated-Plus-Maze .....	9
2.1.2.7	Morris-Water-Maze .....	10
2.2	Verhalten der Ratte .....	12
2.2.1	Ethogramm .....	12
2.2.2	Normalverhalten der Ratte .....	13
2.2.2.1	Lokomotionsverhalten .....	14
2.2.2.2	Orientierungsverhalten .....	14
2.2.2.3	Vokalisation .....	16
2.2.2.4	Metabolisch gesteuertes Verhalten .....	17
2.2.2.5	Komfort-, Ruhe- und Schlafverhalten .....	17
2.2.2.6	Explorationsverhalten .....	18
2.2.2.7	Angstverhalten .....	19
2.2.2.8	Sozialverhalten .....	19
2.1.3	Stereotypien als Verhaltensstörungen .....	21
<b>3</b>	<b>Eigene Untersuchungen .....</b>	<b>25</b>
3.1	Zielvorstellung .....	25
3.2	Versuchstiere, Material und Methodik .....	26
3.2.1	Versuchstiere .....	26
3.2.2	Versuchsplan .....	26
3.2.3	Modifizierter Hole-Board-Test .....	27
3.2.3.1	Allgemein .....	27
3.2.3.2	Testprinzip .....	28
3.2.3.3	Versuchsvariante Kleines Zylinderboard .....	28
3.2.3.4	Versuchsvariante Großes Zylinderboard .....	30
3.2.3.5	Versuchsablauf .....	32
3.2.4	Qualitäten des mHBT .....	36
3.2.4.1	Physiologische Parameter .....	36
3.2.4.2	Gedächtnisparameter .....	36
3.2.4.3	Verhaltensparameter .....	37
3.2.4.4	Motorische Parameter .....	37
3.2.4.5	Statistische Bewertung der Befunde .....	37
3.3	Ergebnisse .....	38
3.3.1	Physiologische Parameter .....	38
3.3.2	Kognitive Parameter .....	39
3.3.3	Verhaltensparameter .....	44

3.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	56
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>57</b>
4.1	Diskussion der Methoden .....	57
4.1.1	Auswahl und Haltung der Tiere .....	57
4.1.2	Übertragbarkeit von Tiermodellen auf den Menschen.....	61
4.1.3	Kleines Zylinderboard.....	63
4.1.4	Großes Zylinderboard.....	64
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	66
4.2.1	Physiologische Parameter.....	66
4.2.1.1	Allgemeinuntersuchung.....	66
4.2.1.2	Körpergewicht .....	67
4.2.1	Kognitive Parameter .....	68
4.2.1.1	Kognitive Leistungsfähigkeit .....	68
4.2.1.2	Deklaratives Gedächtnis.....	69
4.2.1.3	Arbeitsgedächtnis .....	69
4.2.2	Verhaltensparameter.....	70
4.2.2.1	Angstverhalten.....	70
4.2.2.2	Explorationsverhalten.....	72
4.2.2.3	Erregung .....	73
4.2.2.4	Soziale Affinität .....	74
4.2.3	Motorische Parameter.....	74
4.2.3.1	Lokomotion .....	74
4.2.3.2	Feinmotorik .....	75
4.2.4	Abschließende Betrachtung und Ausblick .....	77
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>78</b>
<b>6</b>	<b>Summary .....</b>	<b>80</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>82</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>97</b>
<b>10</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>99</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>100</b>

# 1 Einleitung

Postoperative kognitive Defizite (POCD) nach herzchirurgischen Eingriffen stellen in der Humanmedizin ein bedeutendes Problem dar (NEWMANN et al., 2001). Besonders ältere Menschen leiden postoperativ an Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit. Um Ätiologie und Pathophysiologie des POCD weiter zu untersuchen, werden in der Forschung Tiermodelle eingesetzt. Im Vergleich zu klinischen Studien können im Tiermodell durch standardisierte Bedingungen äußere Einflüsse besser kontrolliert und einzelne Faktoren isoliert betrachtet und untersucht werden. Um kognitive und verhaltensbedingte Parameter bei Ratten erfassen zu können, wurden im Laufe der Zeit verschiedene Verhaltenstests wie z.B. der Morris-Water-Maze (MORRIS, 1981), der Radial-Arm-Maze (OLTON und SAMUELSON, 1976) und der Elevated-Plus-Maze (PELLOW et al., 1985) etabliert. Diese werden jedoch kontrovers diskutiert, da sie zur Motivation der Tiere negative Stimuli wie z.B. Isolation oder Futterentzug einsetzen, mit einer hohen Stressbelastung für die Tiere verbunden sind und jeweils nur Teilbereiche des Verhaltens erfassen können.

Der modifizierte Hole-Board-Test (mHBT) nach Ohl (OHL et al., 1998) gilt als etablierte Testmethode, die auf detaillierten ethologischen Analysen basiert. Dieser Test bietet die Möglichkeit, in nur einem Ansatz kognitive, motorische und verhaltensbedingte Parameter zu erfassen und damit die Versuchstierzahlen zu senken. Um die Stressbelastung der Tiere auf ein Minimum zu reduzieren, arbeitet der mHBT nicht mit negativen Stimuli, sondern bedient sich des natürlichen Verhaltensrepertoires von Ratten. Der mHBT wurde bereits bei verschiedenen Ischämie-Modellen auf dem Gebiet der Erforschung postoperativer neurokognitiver Defizite bei Ratten eingesetzt (KELLERMANN et al., 2006; STEINBICKER, 2007).

In der hier vorliegenden Studie soll erstmals versucht werden, das Große Zylinderboard, eine neu entwickelte, schwieriger gestaltete Variante des mHBT, mit dem bisher verwendeten Kleinen Zylinderboard in Bezug auf Kognition und Verhalten bei Ratten zu vergleichen. Durch eine Erhöhung der Zylinderanzahl soll der Schwierigkeitsgrad und die Sensitivität des Großen Zylinderboards gesteigert werden, um zukünftig auch sehr dezente postoperative kognitive Defizite mit Hilfe des neuen Modells erfassen zu können.

## 2 Schrifttum

### 2.1 Untersuchung kognitiver Fähigkeiten

Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit nach herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) stellen besonders bei älteren Menschen ein bedeutendes klinisches Problem dar. Kurzfristige kognitive Defizite werden als postoperatives Delir bezeichnet. Das Delir ist laut Definition ein nichtorganspezifisches Hirnsyndrom. Meist handelt es sich um vorübergehende, kurzfristige Beeinträchtigungen des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit, der Kognition, der Psychomotorik und des Wahrnehmungsvermögens (BRYSON und WYAND, 2006). Zu den länger andauernden postoperativen kognitiven Defiziten (POCD) zählen Beeinträchtigungen wie Bewusstseinseinschränkungen, Lern- und Gedächtnisschwierigkeiten, ein gestörtes Wiedererkennungs- und Orientierungsvermögen oder der Verlust von kognitiven Fähigkeiten (MACKENSEN und GELB, 2004). Subtilere Symptome, die denen einer Demenz ähneln, meist leicht übersehen werden und noch Wochen und Monate nach einer Operation auftreten können, werden ebenfalls zum POCD gezählt. POCD tritt auch bei Patienten nach allgemeinchirurgischen Eingriffen ohne EKZ auf, wobei hier die Inzidenz deutlich geringer ist. Die Ursachen für die Entstehung eines POCD sind noch nicht hinreichend geklärt, scheinen aber multifaktoriell bedingt zu sein. Als Auslöser werden individuelle Faktoren wie zunehmendes Alter, der Einfluss verschiedener Medikamente sowie zerebrale zirkulatorische, metabolische und endokrine Störungen diskutiert. Besonders bedeutend scheint der Einfluss einer unzureichenden zerebralen Sauerstoffversorgung mit den daraus resultierenden Auswirkungen auf den zerebralen Stoffwechsel zu sein. Ein Zusammenhang von postoperativer Hypoxämie und kognitiven Defiziten konnte bereits nachgewiesen werden (MOLLER et al., 1993). Vergleiche der postoperativen neurologischen und neurokognitiven Fähigkeiten von Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen mit EKZ und von Patienten nach allgemeinchirurgischen Operationen lassen vermuten, dass die EKZ an der Entstehung kognitiver Defizite beteiligt ist (NOLLERT und REICHART, 2001). Die EKZ steht also im Verdacht, neben ihren Vorteilen (blutleeres Operationsfeld und damit optimale Arbeitsbedingungen) auch für eine postoperative Morbidität in Form einer neuropsychologischen Verschlechterung des Patienten verantwortlich zu sein (KHAN et al., 2004).

Kognitive Defizite beeinflussen das Alltagsleben von betroffenen Patienten und ihren Angehörigen maßgeblich, denn besonders bei Patienten mittleren Alters kann durch postoperative kognitive Beeinträchtigungen die Existenz z.B. durch Arbeitsverlust bedroht werden. Es bedarf spezieller kognitiver Tests, um die zahlreichen Symptome der POCD wie subtile Schäden und Beeinflussung der kognitiven Leistungsfähigkeit zu detektieren und zu quantifizieren (MACKENSEN und GELB, 2004). Im Laufe der Zeit wurden deshalb Tests entwickelt, um kognitive Fähigkeiten beim Menschen zu untersuchen.

### **2.1.1 Neuropsychometrische Tests beim Menschen**

Im Folgenden werden neuropsychometrische Tests, die beim Menschen geeignet sind, postoperative kognitive Defizite (POCD) zu quantifizieren und eventuelle Verschlechterungen der kognitiven Funktion zu detektieren, kurz beschrieben.

#### **2.1.1.1 Worte-Lernen-Test**

Der Worte-Lernen-Test (Verbal Learning Test) dient der Erfassung von Lern- und Gedächtnisleistungen. Bei diesem Test müssen sich die Probanden eine Liste von 15 Wörtern merken und sie jeweils im Anschluss aus dem Gedächtnis wiedergeben. Nach ungefähr 20 Minuten erfolgt eine weitere Befragung, ohne dass die Probanden die Liste erneut zu sehen bekommen (BRAND und JOLLES, 1985).

#### **2.1.1.2 Stroop-Farb-Wort-Test**

Für die Beurteilung von Aufmerksamkeitsfähigkeit, Konzentrationsfähigkeit und Beeinflussbarkeit durch Störfaktoren wird der Stroop-Farb-Wort-Test (Stroop Colour and Word Interference Test) eingesetzt (STROOP, 1935). Dieser Test besteht aus drei Teilen. Im ersten Testabschnitt sollen die Probanden in einer Reihe stehende Namen von Farben vorlesen, im zweiten Teil sollen die Farben von farbigen Blöcken benannt werden und im dritten Abschnitt soll die Farbe von farbig geschriebenen Farbnamen benannt werden, wobei das Wort anders lautet als die Farbe, in der es geschrieben ist (beispielsweise ist das Wort „blau“ in roter Farbe geschrieben, zu nennen wäre „rot“) (BOHNEN et al., 1992).



### **2.1.1.3 Konzept-Wechsel-Test**

Der Konzept-Wechsel-Test (Concept Shifting Test) basiert auf dem Trail-Marking-Test (REITAN, 1958) und detektiert als Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Die Versuchspersonen sollen schnellstmöglich im Kreis angeordnete Zahlen, Buchstaben und eine Kombination aus Zahlen und Buchstaben in der richtigen Reihenfolge markieren (BIEDLER et al., 1999).

### **2.1.1.4 Buchstaben-Ziffern-Ersetzen-Test**

Mit dem Buchstaben-Ziffern-Ersetzen-Test (Letter Digit Coding) wird die Geschwindigkeit der allgemeinen Informationsverarbeitung erfasst. Dem Proband wird eine Kodierung von 9 Buchstaben mit 9 Zahlen vorgegeben, mit der bei einer nachfolgenden Buchstabenreihe innerhalb einer Minute die entsprechend kodierten Zahlen zu ergänzen sind (LEZAK, 1995).

### **2.1.1.5 Papier- und Bleistift-Gedächtnis-Test**

Der Papier- und Bleistift-Gedächtnis-Test (Paper and Pencil Memory Scanning Test) wird angewendet, um die sensomotorische Geschwindigkeit und die Geschwindigkeit der Gedächtnisleistung zu erfassen. Die Aufgabe des Probanden besteht bei diesem Test darin, sich nacheinander ein Zeichen, sowie einen, zwei und drei Buchstaben zu merken und innerhalb von anderen umgebenden Zeichen und Buchstaben zu markieren (BRAND und JOLLES, 1987).

## **2.1.2 Tiermodelle der kognitiven Funktion**

Das menschliche Verhalten wird grundlegend von den kognitiven Fähigkeiten beeinflusst. Da die kognitive Leistungsfähigkeit durch viele Erkrankungen wie beispielsweise POCD beeinträchtigt werden kann, ist es besonders wichtig, verlässliche Versuchsmodelle zu entwickeln. Die äußerst komplexe Struktur der Kognition kann jedoch nur mit entsprechend komplexen Untersuchungen, die auch das Verhalten berücksichtigen, annähernd erfasst werden (DECKER, 1995). Tiermodelle dienen in verschiedenen Fragestellungen der Untersuchung von kognitiven Fähigkeiten. Auf dem Gebiet der Erforschung postoperativer kognitiver Defizite wurden im Laufe der Zeit einige Verhaltenstest etabliert, die Parameter der Kognition

und des Verhaltens bei Ratten erfassen. Im Vergleich zu klinischen Studien bieten Tiermodelle durch standardisierte Bedingungen den Vorteil, äußere Einflüsse besser kontrollieren zu können. Darüber hinaus können im Tiermodell einzelne Faktoren isoliert betrachtet und untersucht werden. Verhaltenstests wie der modifizierte Hole-Board-Test nach Ohl (mHBT) werden beispielsweise eingesetzt, um die postoperative kognitive Leistungsfähigkeit und das Verhalten von Ratten nach herzchirurgischen Eingriffen zu detektieren (KELLERMANN et al., 2006). KELLERMANN et al. (2006) untersuchen in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen der zerebralen Entzündungsreaktion und der kognitiven Leistungsfähigkeit nach EKZ bei Ratten. Sie zeigen mit Hilfe des mHBT, dass sowohl Ratten nach Anästhesie mit chirurgischer Präparation und einer 75-minütigen EKZ als auch Ratten nach Anästhesie mit chirurgischer Präparation ohne EKZ, in der frühen postoperativen Phase vorübergehende kognitive Defizite aufweisen. Im Folgenden werden die gebräuchlichsten Verhaltenstests zur kognitiven Evaluierung bei Nagetieren kurz beschrieben:

#### **2.1.2.1 Open-Field**

Um das Angstverhalten von Ratten zu untersuchen, wurde der Open-Field-Test 1934 zum ersten Mal beschrieben (HALL, 1934). Hall verwendete dabei eine hell erleuchtete zirkuläre Arena von 1,2 m Durchmesser mit einer die Arena umgebenden geschlossenen Mauer von 0,45 m Höhe. Die Versuchsarena besteht aus einer Zentrumsfläche und einem Randbereich. Dieses System wurde modifiziert, so dass heutzutage eine große Anzahl an Varianten in der Verhaltensforschung eingesetzt werden. Varianten des Open-Field-Test zeigen Unterschiede in der Form des Raumes (viereckig oder kreisförmig), in der Größe, im Grad der Beleuchtung (von schwach bis hell beleuchtet) und der Einrichtung (Angebot an Objekten, beispielsweise Plattformen, Tunnel und Futter). Während bei Hall ein Durchgang 5 Minuten beträgt, werden heutzutage Beobachtungszeiträume von 2 Minuten bis zu 2 Stunden beschrieben (GOLANI et al., 1999), wobei am häufigsten Untersuchungszeiträume von 5 bis 10 Minuten pro Durchlauf verwendet werden. Der Open-Field-Test wird für gewöhnlich als Verhaltenstest zur Bestimmung der Fortbewegungsaktivität und zur Beurteilung von Angst abhängigem Verhalten genutzt (CRABBE, 1986; CLEMENT et al., 1997; PRUT und BELZUNG, 2003) und ist aufgrund seiner einfachen Durchführbarkeit und dem geringen technischen Aufwand ein sehr beliebter Test in der Verhaltensforschung (LISTER, 1990).

Die Standarddurchführung des Open-Field-Test sieht eine direkte Konfrontation des Versuchstieres mit der neuen Umgebung vor. Die Ratte wird entweder in die Peripherie oder in das Zentrum der Versuchsarena gesetzt und ihr Verhalten dabei beobachtet. Dabei werden Verhaltensparameter des Explorationsverhaltens wie horizontale Fortbewegung (Anzahl der Überquerungen der am Boden befindlichen Linien), vertikale Bewegung (Aufrichten auf die Hinterbeine) und Putzen des Fells notiert (PRUT und BELZUNG, 2003). Das natürliche Verhalten der Ratte, ihre Aversion gegenüber unbekanntem und weiten Räumen, wird im Open-Field-Test genutzt.

Eine weitere Möglichkeit in der Testdurchführung besteht in der Verbindung der Testarena mit dem Käfig der Tiere, die dann freien Zutritt zur neuen Umgebung haben (KOPP et al., 1999). Hierbei wird untersucht, wie sich der freie Zugang zur neuen Testumgebung auf das Angstverhalten der Ratten auswirkt (PRUT und BELZUNG, 2003).

#### **2.1.2.2 Klassisches Hole-Board**

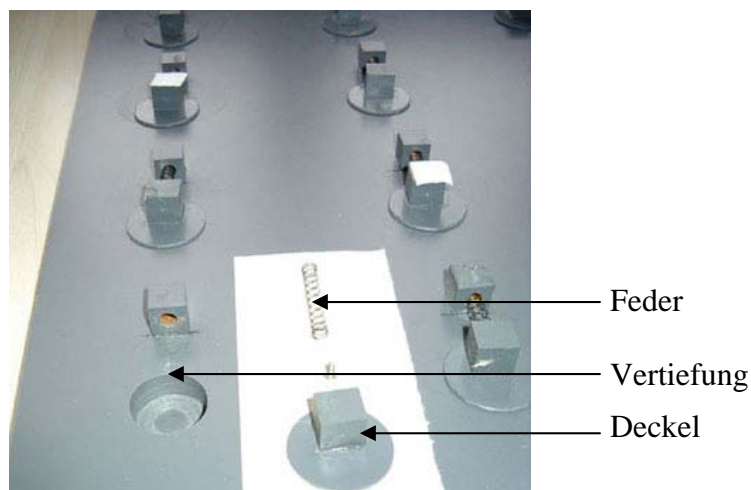
Das klassische Hole-Board (HB) besteht aus einer Box, in deren Boden sich verschiedene Löcher mit einer Futterbelohnung befinden. Dieser einfache Verhaltenstest wurde 1962 zum ersten Mal beschrieben (BOISSIER und SIMON, 1962) und als relativ einfach durchzuführende Testmethode genutzt, um die Reaktion von Mäusen auf eine neue Umwelt und ihr Verhalten auf verschiedene Medikamente zu untersuchen (BOISSIER und SIMON, 1964). Für die Verhaltensforschung an Ratten wurde das HB dann 1973 für diese Nagerspezies modifiziert (FILE, 1973). Später diente das HB der Untersuchung des Explorationsverhaltens bei Ratten und wurde bezüglich der Lochanzahl und der Futterbelohnungen variiert (FILE und WARDILL, 1975b).

#### **2.1.2.3 Modifizierter Hole-Board-Test nach Ohl**

Der modifizierte Hole-Board-Test (mHBT) nach Ohl wurde ursprünglich als Verhaltenstest zur Untersuchung von kognitiven, exploratorischen und Motivations bedingten Parametern für *Tupaia belangeri* (Spitzhörnchen) entwickelt (OHL et al., 1998) und 2001 dann für die Untersuchung an Ratten adaptiert (OHL et al., 2001a). Das Konzept des mHBT nach OHL basiert auf der Annahme, dass Ratten ihr vielfältiges Verhaltensrepertoire erst dann vollständig zeigen, wenn ihnen auch eine vielfältige und adäquate Umwelt im Test angeboten

wird (OHL und KECK, 2003). Die Tiere werden in einer Versuchsarena getestet, die durch eine gelöcherte Plexiglasscheibe in Wohn- und Versuchsabteil geteilt ist. Der Kontakt zu dem Rest der Gruppe auch während des eigentlichen Tests soll den Isolationsstress, dem die Ratten während des Versuchs ausgesetzt sind, minimieren, weil dieser Faktor bekanntlich das Verhalten der Ratten beeinflusst (OHL et al., 2001a). Das Hole-Board selbst besteht aus einer rechteckigen Platte mit Löchern, die in den Boden eingelassen und jeweils mit einem durch eine Rückstellfeder beweglichen Deckel verschlossen sind (siehe Abbildung 1). In 3 dieser Löcher befindet sich eine Futterbelohnung, die die Tiere gezielt suchen sollen. Das Hole-Board wird in die Mitte der Versuchsarena gelegt und stellt somit die Zentrumsfläche eines Open-Field-Test dar. Dieser Verhaltenstest ist somit eine Kombination aus Hole-Board (FILE und WARDILL, 1975a) und dem Open-Field (KELLEY, 1993) und ermöglicht die Analyse von Kognition und verschiedener Verhaltensparameter in nur einem Test. So können bei dem mHBT im Gegensatz zu anderen Testverfahren verschiedene Teilbereiche des Verhaltens wie Angstverhalten, Risikoabschätzungsverhalten, Explorationsverhalten, Lokomotionsverhalten und Erregungsverhalten analysiert und die soziale Affinität durch den Gruppenkontakt bewertet werden (OHL und KECK, 2003).

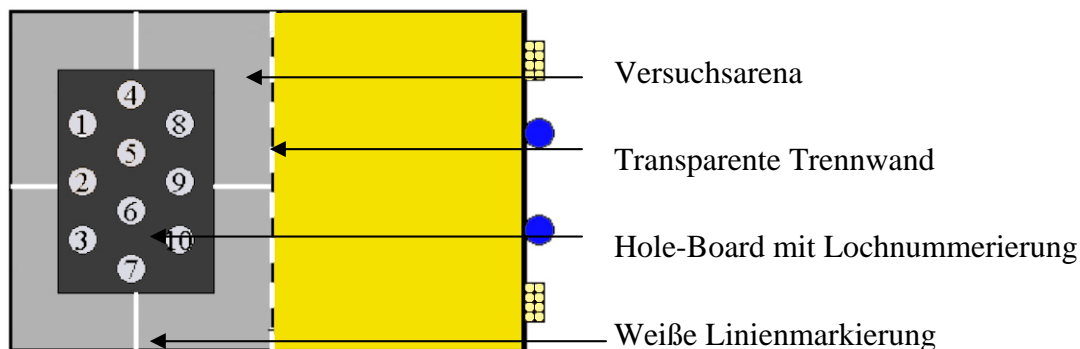
Eingesetzt wird der mHBT nach Ohl beispielsweise, um den Zusammenhang zwischen der zerebralen Entzündungsreaktion und der kognitiven Leistungsfähigkeit nach EKZ bei Ratten zu detektieren (KELLERMANN et al., 2006) oder um den Effekt eines tief hypothermen Kreislaufstillstands auf die Gedächtnisleistung zu untersuchen (STARKER, 2005).



**Abbildung 1: Modifiziertes Hole-Board (Aufnahme: Arbeitsgruppe „Experimentelle Anaesthesiologie“, Klinikum rechts der Isar, München).**

#### 2.1.2.4 Kleines Zylinderboard

Das Kleine Zylinderboard ist eine Variante des mHBT und unterscheidet sich vom oben beschriebenen Testsystem dadurch, dass anstelle von beweglichen Deckeln Zylinder verwendet werden. Beim mHBT mit Deckelsystem muss das Versuchstier die Deckel öffnen und offen halten, um an die Futterbelohnung zu gelangen. Das Zylindersystem ermöglicht es den Versuchstieren, die Futterbelohnungen einfacher zu erreichen. Durch diese motorisch leichtere Variante des mHBT kann ein möglicher Einfluss der Motorik auf die Ergebnisse der kognitiven Leistungsfähigkeit ausgeschlossen werden. Das Kleine Zylinderboard wird beispielsweise eingesetzt, um den Einfluss von Verhaltensaprägungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Mäusen zu erforschen (OHL et al., 2003). In einer aktuellen Studie wird das Kleine Zylinderboard mit dem Morris-Water-Maze in Bezug auf seine Sensitivität, neurokognitive Defizite nach einer inkompletten zerebralen Ischämie zu erfassen, verglichen (STEINBICKER, 2007).

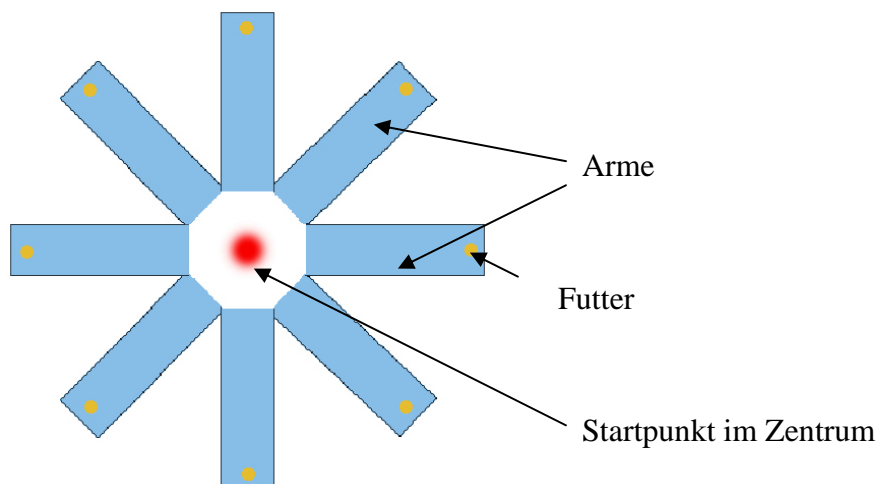


**Abbildung 2: Schematische Darstellung des Homecages mit eingelegtem Hole-Board (modifiziert nach OHL et al., 2001b).**

#### 2.1.2.5 Radial-Arm-Maze

Der Radial-Arm-Maze (RAM) besteht aus einer sternförmigen Versuchsarena mit einem Zentrum und acht angeschlossenen Armen, die an jeder Seite von einer Wand umgeben sind (OLTON und SAMUELSON, 1976). Am Ende der Arme befindet sich jeweils eine Futterbelohnung. Die Tiere sollen lernen, die Futterbelohnungen aufzufinden und die Arme nacheinander zu besuchen, ohne einen Arm doppelt zu betreten. Dokumentiert werden die Anzahl

der gesamten Armbesuche, die Anzahl wiederholter Armbesuche und die Dauer bis die Ratte alle Futterbelohnungen gefressen hat. Der RAM gibt Auskunft über das Erinnerungsvermögen und somit über die Leistung des Arbeitsgedächtnisses (wiederholte Armbesuche). Darüber hinaus findet eine Überprüfung der motorischen Aktivität und des Langzeitgedächtnisses (Anzahl der Fehler) statt (HODGES, 1996). Ein weiterer Parameter zur Beurteilung des Gedächtnisses ist die tägliche Verbesserung der Testleistung. Der RAM wird in einer Vielzahl von Forschungsgebieten als Standardtest für die Untersuchung der Gedächtnisleistung bei Nagetieren eingesetzt (DUBREUIL et al., 2003). Beispielsweise lassen sich mit dem RAM Läsionen im Hippokampusgebiet des Gehirns genau bestimmen (POUZET et al., 1999). Moderne Studien setzen den RAM beispielsweise ein, um zu untersuchen, ob elektromagnetische Felder, die von Handys ausgesendet werden, Defizite im Gedächtnis von Ratten bewirken können (DUBREUIL et al., 2002).



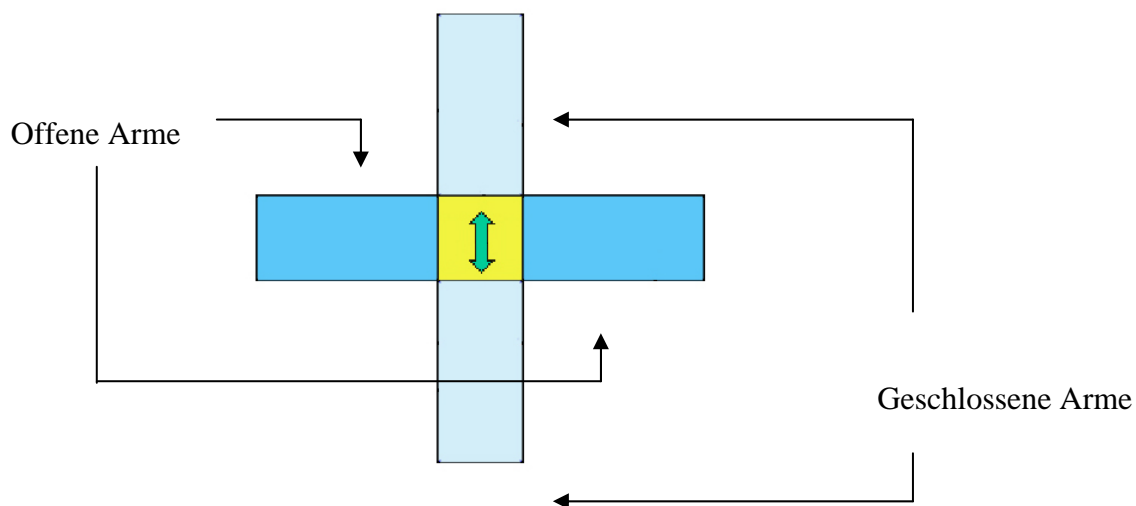
**Abbildung 3: Schematische Darstellung des Radial-Arm-Maze (modifiziert nach HODGES, 1996).**

#### **2.1.2.6 Elevated-Plus-Maze**

Der beliebteste und am häufigsten angewandte Verhaltenstest, um das Angstverhalten von Nagern zu untersuchen, ist der Elevated-Plus-Maze (EPM). Er wurde von PELLOW et al. (1985) entwickelt, um die Wirkung von verschiedenen Medikamenten auf das Angstverhalten von Ratten zu untersuchen. Das Prinzip des EPM baut auf die Erkenntnis, dass Ratten eine Abneigung gegen ungeschützte und erhöhte Plätze aufweisen (MONTGOMERY und

MONKMAN, 1955), gleichzeitig aber eine neue Umgebung erkunden wollen (HENNIGER et al., 2000).

Die Testarena besteht aus einer plusförmigen Versuchsarena in ca. 70 cm Höhe. Zwei der gegenüberliegenden Gänge sind gleichmäßig von Wänden umgeben (geschlossene Arme), die anderen beiden Gänge sind ohne Wände (offene Arme). Die Ratte wird mit dem Gesicht einem geschlossenen Arm zugewandt in das Zentrum der Versuchsarena gesetzt und ihr Verhalten über einen Zeitraum von 5 Minuten beobachtet. Als Parameter für Angst werden unter anderem die Anzahl der Besuche der offenen Arme, die Zeit, die in den offenen Armen verbracht wird, und die Latenz bis zum ersten Betreten eines offenen Armes bewertet (HENNIGER et al., 2000).

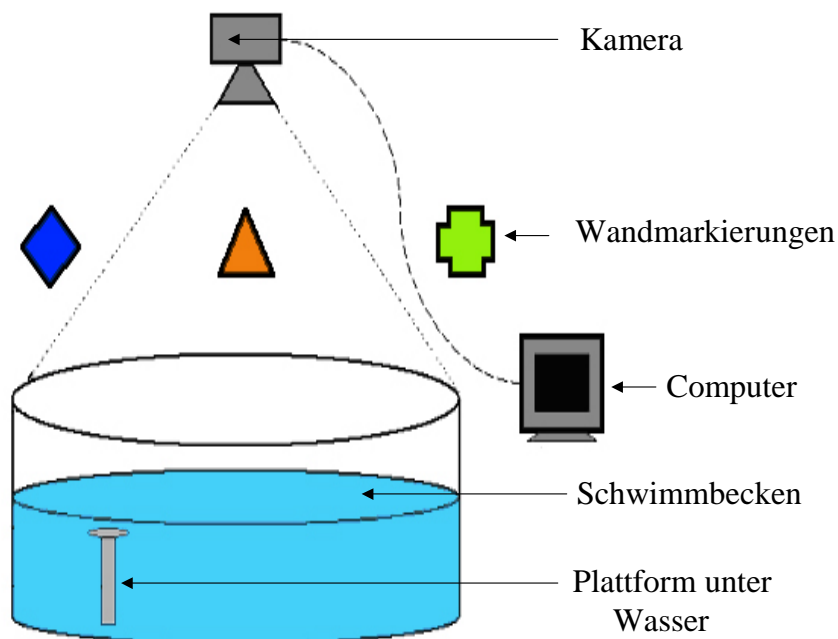


**Abbildung 4: Schema des Elevated-Plus-Maze: Plusförmige Anordnung von zwei offenen und geschlossenen Armen, die das Tier vom Zentrum aus betreten kann. Ansicht von oben (modifiziert nach OHL, 2003).**

#### 2.1.2.7 Morris-Water-Maze

1981 wurde der Morris-Water-Maze (MWM) entwickelt, um die räumliche Orientierungsfähigkeit von Ratten zu untersuchen (MORRIS, 1981). Die Versuchsanordnung besteht aus einem mit Wasser gefüllten Schwimmbecken, das in vier optische Quadranten und eine Ringzone eingeteilt ist. Unter der Wasseroberfläche befindet sich immer an derselben Stelle eine für die Ratte unsichtbare durchsichtige Plexiglasscheibe, die die Ratte schwimmend erreichen muss. Dabei nutzt der MWM das natürliche Fluchtverhalten der Ratte aus, sich vom

Wasser auf die Plattform zu „retten“. Als Orientierungshilfe dienen im Raum angebrachte bunte Wandmarkierungen, mit deren Hilfe die Ratte die Plattform finden soll. Ziel des Testverfahrens ist neben der Untersuchung des visuell-räumlichen Gedächtnisses und somit des Arbeitsgedächtnisses (wie schnell findet das Tier die Plattform) auch die Beurteilung des Angstverhaltens (Aufenthalt in der geschützten Randzone, Thigmotaxis). Präklinische Studien nutzen den MWM, um das therapeutische Potential von neuen Behandlungen bei altersabhängigen kognitiven Defiziten zu bewerten (LINDNER, 1997). Eine computeranimierte Version des MWM wird beim Menschen für die Untersuchung der räumlichen Orientierungsfähigkeit eingesetzt. Die Probanden befinden sich in einem virtuellen MWM und sollen diesem so schnell wie möglich entkommen. Dabei sollen sich die Versuchspersonen mit Hilfe eines Joysticks auf eine unter der Wasseroberfläche verborgene Plattform navigieren. Der virtuelle MWM wird beim Menschen beispielsweise eingesetzt, um eventuelle geschlechtsspezifische Unterschiede in der topographischen Lern- und Gedächtnisfähigkeit zu detektieren (ASTUR et al., 1998).



**Abbildung 5: Schema des Morris-Water-Maze (modifiziert nach MORRIS, 1984).**



## 2.2 Verhalten der Ratte

### 2.2.1 Ethogramm

Grundlage jeder ethologischen Forschung ist das Ethogramm. Es ist ein genaues schriftliches oder graphisches Verhaltensprotokoll aller beobachteten angeborenen und erlernten Verhaltensweisen einer Art einschließlich ihrer Lautäußerungen (BANKS, 1982; MEYER, 1984; SAMBRAUS, 1997). Dabei ist es wichtig, alle wesentlichen Verhaltensweisen eines Tieres vor dem Erstellen eines Ethogramms exakt zu definieren und voneinander abzugrenzen, damit unterschiedliche Beobachter bei gleichzeitiger Protokollierung des Verhaltens zu gleichen Ergebnissen kommen. Ein bedarfsdeckendes Verhalten ist dem Tier jedoch nur möglich, wenn es sein gesamtes Verhaltensrepertoire verhaltensgerecht ausüben kann (TSCHANZ, 1984). Nach dem Bedarfsdeckungs- und Schadenvermeidungskonzept nach TSCHANZ (1984) wird „Bedarf“ gekennzeichnet durch die Notwendigkeit, einen Zustand zu erreichen, in dem die Voraussetzungen für Selbsterhalt und Selbstaufbau gewährleistet sind. „Bedürfnis“ beschreibt das Gefühl, dass ein Mangel vorliegt und dieser Mangel beseitigt werden muss und „Bedarfsdeckung“ ist der Vorgang, bei dem das Tier endogene Bedingungen erzeugt, die für das Gelingen von Selbsterhalt und Selbstaufbau erfüllt sein müssen. „Schadensvermeidung“ kennzeichnet die Fähigkeit eines Tieres, sich schädigenden Einflüssen zu entziehen. Bedarfsdeckung und Schadensvermeidung stellen die grundlegenden Funktionen des Verhaltens dar, sich mit seiner Umwelt und sich selbst auseinander zusetzen (TSCHANZ, 1984). Selbsterhalt und Wohlbefinden finden sich nach FRASER (1989) im „homöostatischen“ Verhalten wieder. Dieses ermöglicht dem Tier in Einklang mit seiner Umwelt zu leben. Dabei ist zwischen primärer und sekundärer Homöostase zu unterscheiden: Primär im Selbsterhalt beinhaltet vitale Verhaltensweisen wie Nahrungsaufnahme, Flucht und Kampf, sekundär beinhaltet Bewegung, Erkunden, Ruhen, Körperpflege und Revierverteidigung. Durch das Einwirken des Menschen wird der Selbsterhalt der Tiere beeinflusst, es können nicht mehr alle der „Homöostase“ zuträglichen Verhaltensweisen ausgeübt werden. Die Verhaltensethologie schafft die Möglichkeit, Leiden und Wohlbefinden der Tiere zu erfassen.



**Abbildung 6: Funktionskreise des Verhaltens (modifiziert nach SAMBRAUS, 1997).**

Ethogramme werden in verschiedene Funktionskreise geordnet. Große Funktionskreise wie z.B. Sozialbeziehungen und Nahrungserwerb, Schlaf und Ruhe können weiter in kleinere unterteilt werden (SAMBRAUS, 1997).

### **2.2.2 Normalverhalten der Ratte**

Verhalten stellt die Aktion und/oder Reaktion eines Organismus auf seine Umwelt dar und ist die Summe aller aktiver (durch endogene Erregungen spontan erfolgende) und reaktiver (auf exogene und bestimmte endogene Reize antwortende) Handlungen (MEYER, 1984).

Die folgenden Punkte betreffen hauptsächlich in Gruppenhaltung lebende männliche Ratten im Alter von acht Wochen bis zum Eintritt der Alterssenilität.

### **2.2.2.1 Lokomotionsverhalten**

Lokomotorische Aktivität bezeichnet das mit einem Ortswechsel verbundene Bewegungsverhalten und kann in gerichtete Aktivität und Spontanaktivität eingeteilt werden. Von gerichteter Aktivität spricht man, wenn sie mit einem erkennbaren Ziel verbunden ist (z.B. Nahrungssuche). Spontanaktivität wird durch Fehlen eines Ziels oder auslösender Reize gekennzeichnet und bleibt als „Basisaktivität“ bis ins fortgeschrittene Alter erhalten (HOFECKER et al., 1974). Beim Eintritt in die Pubertätsphase nimmt die Hyperaktivität im Lokomotionsverhalten in Form des Spielverhaltens ab und wird vom normalen Gehen abgelöst. Die lokomotorische Aktivität besteht aus Aktivitätsschüben und Ruhephasen und entfällt bei den nachtaktiven Tieren hauptsächlich auf die Dunkelphase. Dabei sind stammesspezifische Unterschiede zu beobachten (BÜTTNER und WOLLNIK, 1982).

### **2.2.2.2 Orientierungsverhalten**

#### Gehörsinn

Ratten können Frequenzen zwischen 250 Hz bis 80 kHz wahrnehmen, die größte Empfindlichkeit liegt jedoch zwischen 8 kHz und 38 kHz (KELLY und MASTERTON, 1977). Ratten werden taub geboren, akustische Reize werden ab Tag 8 wahrgenommen (GEAL-DOR et al., 1993). Das adulte Hörvermögen wird im Alter von 20 Tagen erreicht. Bezüglich des Hörvermögens bestehen weder Stammes- (Wistar oder Sprague-Dawley) noch Geschlechtsunterschiede (BORG, 1982). Obwohl Strukturunterschiede bei verschiedenen Zelltypen im Innenohr zwischen albinotischen und pigmentierten Ratten bestehen, weisen albinotische Ratten kein vermindertes Hörvermögen auf (HEFFNER et al., 1994).

#### Geruchssinn

Ratten bedienen sich des Schnüffeln, um sich olfaktorisch zu orientieren. Schnüffeln wird durch Vor- und Rückwärtsbewegungen der Vibrissen, der Nase und des Kopfes in Verbindung mit schnellerer Atmung (Polypnoe) charakterisiert. Das Schnüffeln ist um den 8. bis 15. Lebenstag voll entwickelt, wobei ab dem 12. Tag eine deutliche Steigerung der olfaktorischen Orientierung zu beobachten ist. Ab dem 16. Tag können Ratten schon zwischen verschiedenen Gerüchen unterscheiden und ziehen das eigene Nest mit dem typischen Geruch der Mutter und der Geschwister einem fremden Nest vor (BROWN, 1982).

Olfaktorische Signale von anderen Artgenossen stellen innerhalb der Rattenpopulation einen wichtigen Faktor für die Ausbildung von sozialen und sexuellen Beziehungen dar und sorgen für die Ausbildung einer sozialen Rangordnung innerhalb der Population. Über den Körper- und Uringeruch können tote oder gestresste Artgenossen identifiziert werden. Pheromone geben Auskunft über das Geschlecht, den Sexual- und den Dominanzstatus eines anderen Artgenossen (GHEUSI et al., 1997).

### Geschmackssinn

Der ausgeprägte Geschmackssinn der Ratte ist schon einige Tage nach der Geburt funktionell ausgereift und ermöglicht den Tieren verschiedene Geschmacksqualitäten zu unterscheiden. Jungtiere bevorzugen das Futter, das von ihren Müttern gefressen wurde oder sich in der Nähe von bekannten Gerüchen befindet. Diese Futterpräferenzen entstehen durch soziales Lernen. Dabei wird das Fressverhalten der Ratten durch Beobachtung und Interaktion mit anderen Tieren oder deren Produkte beeinflusst. Sie besitzen die Fähigkeit, ihre Futteraufnahme zu kontrollieren und nehmen bei ad libitum Fütterung nur soviel Nahrung auf, wie sie für Wachstum und Erhaltung benötigen. Verfettung tritt nur in Verbindung mit zu kleinen Käfigen oder sonstigen Behinderungen der natürlichen Bewegungsaktivität auf (WEISS et al., 2003).

### Optische Orientierung

Die Sehfähigkeit der Ratte ist im Gegensatz zum Hören und Riechen geringer ausgeprägt. Rattenwelpen werden blind geboren. Das Öffnen der Augen findet mit individuellen und stammesspezifischen Unterschieden um den 10. bis 17. Tag statt. Ab diesem Zeitpunkt reagieren die Rattenwelpen auf Lichtreize. Das Dämmerungssehen ist bei der Ratte als nachtaktivem Tier besonders gut entwickelt, weil die Retina fast ausschließlich aus lichtempfindlichen Stäbchen besteht. Sie können auch kleinste Helligkeitsdifferenzen bei relativ starker Beleuchtung unterscheiden. Das Farbsehen ist bei der Ratte wegen der in der Netzhaut fehlenden Zapfen weniger gut entwickelt. Albinotische Tiere weisen einen Pigmentmangel der Iris und der mit Stäbchen besetzten Netzhaut auf, was eine extrem hohe Lichtempfindlichkeit mit sich bringt. Bei Langzeithaltung von albinotischen Tieren sollte deshalb die Lichtintensität im Käfig 60 Lux nicht überschreiten. Pathologische Netzhautveränderungen und gesteigerte Aktivität endokriner Organe könnten die Folge von zu hoher

Lichtintensität sein. Der reduzierte Pigmentgehalt der Iris bei Albinoratten kann zum Erscheinungsbild der phototoxischen Retinopathie führen (WEISS et al., 2003).

### Taktile Orientierung

Die Ratte nimmt taktile Reize über ihre Tasthaare (Vibrissen) auf. Die Vibrissen befinden sich hauptsächlich im Kopfbereich, aber auch als Leithaare entlang des ganzen Körpers und an den Außenseiten der Extremitäten. Sie sind von Geburt an vorhanden und ermöglichen den Ratten nicht nur durch direkten Kontakt, sondern auch durch feinste Unterschiede im Luftstrom, entfernte Hindernisse und Bewegungen wahrzunehmen. Die Orientierung in einer neuen Umgebung erfolgt bevorzugt am Käfigrand und in den Ecken. Sie bewegen sich in unmittelbarem Kontakt zur Käfigwand fort (Thigmotaxis), wobei wieder die Vibrissen der Kontaktaufnahme dienen (WEISS et al., 2003).

### **2.2.2.3 Vokalisation**

Nach HOFER et al. (1998) liegt die Bedeutung der Vokalisation der Ratte darin, das Fürsorge- und Pflegeverhalten von Elterntieren zu stimulieren und Aggressionen zu vermeiden. Ratten kommunizieren sowohl im menschlichen Hörbereich als auch im Ultraschallbereich. Verschiedene Verhaltensbereiche wie Aufzucht, Spiel, Angst, Aggression, Erregung und Sexualleben können über die Ultraschallvokalisationen analysiert werden. Drei Kategorien von Lautäußerungen im Ultraschallbereich (außerhalb des menschlichen Hörbereichs >20 kHz) und eine Kategorie innerhalb des menschlichen Hörbereichs (< 20 kHz) wurden von BLANCHARD et al. (1986) und von BRUDZYNSKI et al. (1993) beschrieben. Rattenwelpen stoßen kurze Notschreie mit einer maximalen Frequenz von 40 kHz aus, wenn sie vom Muttertier getrennt sind (BRUDZYNSKI et al., 1999; PORTFORS, 2007). Adulte Ratten geben zwei verschiedene Ultraschalllaute von sich: Einen hohen und kurzen 50 kHz- und einen niedrigeren langen 22 kHz-Ultraschalllaut. Der 50 kHz- Laut wird bei nicht aggressiven sozialen Interaktionen mit Artgenossen (BLANCHARD et al., 1993) wie beispielsweise während des Spielverhaltens ausgestoßen (KNUTSON et al., 1998; BURGDORF und PANKSEPP, 2001). Der 22 kHz-Laut wird unter verschiedenen Umständen ausgestoßen: Wenn die Ratte einem Feind ausgesetzt ist, während des Aggressionsverhaltens zwischen männlichen Ratten und während des Handlings (BRUDZYNSKI und OCIEPA, 1992). 22 kHz-Laute werden auch bei der sogenannten „Verhaltensinhibition“ ausgestoßen, die sich in Erstarren (freezing) äußert (JUHR, 1990). Bei der Beurteilung von Angstverhalten

ist die Analyse der Ultraschalllaute aussagekräftiger als die ethologischen Parameter wie Kot- und Urinabsatz (JUHR, 1990). Bei Wildratten wird der für den Menschen hörbare Laut als eine verteidigende Droherwiderung gegenüber einem nahenden Feind ausgestoßen. Dieses Verhalten tritt weniger häufig bei Laborratten auf, kann jedoch durch Schmerz induziert werden (BLANCHARD et al., 1978).

#### **2.2.2.4 Metabolisch gesteuertes Verhalten**

Die ersten zwei Lebenswochen verbringen Rattenwelpen im Nest und ernähren sich von der Muttermilch (THIELS et al., 1990). Zwischen dem 14. und 18. Lebenstag nehmen sie zum ersten Mal feste Nahrung zu sich, 1 bis 2 Tage später erfolgt die selbstständige Flüssigkeitsaufnahme. Ratten sind Omnivore, ernähren sich aber überwiegend vegetarisch. Die ausgeprägte Abneigung von Ratten gegen alles Neue im gewohnten Lebensraum zeigt sich auch beim Fressverhalten: Die Ratte beobachtet Artgenossen beim Fressen, lernt dadurch neues Futter kennen und zieht von nun an das neue Futter dem alten Futter vor (GALEF JR und WHITE, 1997). Ratten markieren ihre Futterplätze und die Laufwege dorthin mit Urin. Der Urin dient über Pheromone der innerartlichen Kommunikation. Laborratten setzen ihren Kot im Gegensatz zu ihren wilden Artgenossen auch an den Ruhe- und Schlafplätzen ab. Wie Kaninchen und Meerschweinchen nehmen auch Ratten ihren Kot wieder auf, um die Nährstoffe voll verwerten zu können (Zäkotrophie) (WEISS et al., 2003).

#### **2.2.2.5 Komfort-, Ruhe- und Schlafverhalten**

##### Pflegeverhalten

Ratten verbringen eine beachtliche Zeit ihres Tages mit Komfortverhalten wie Putzen. Das Putzen dient dem Reinigen des Fells, der Haut, der Tasthaare, der Genitalien, der Pfoten und der Temperaturregulation. Während sozialer Konflikte auftretendes Putzen stellt eine Ersatz- oder Übersprungshandlung dar (SAIBABA et al., 1996).

## Ruhe- und Schlafverhalten

Neugeborene Jungtiere verbringen bis zu 90 % des Tages mit Schlafen. Jungratten schlafen bis zu 75 % des Tages und erwachsene Ratten immerhin bis zu 65 % des Tages. Die Schlafperioden liegen hauptsächlich in der Hellphase des Tages und sind in ungefähr 120 Perioden von jeweils 6 bis 8 Minuten Dauer unterteilt. Mit Beginn der Dämmerung steigt die Aktivität der Ratten an (BÜTTNER und WOLLNIK, 1984).

### **2.2.2.6 Explorationsverhalten**

Ratten besitzen einen ausgeprägten Erkundungsdrang, der durch neue Reize und eine starke innere Motivation ausgelöst wird. Das Erkundungsverhalten bietet dem Tier die Möglichkeit, Änderungen und deren Ausmaß in seiner Umgebung wahrzunehmen und sein Verhalten entsprechend zu verändern. Chronische Reizarmut der Umgebung kann ein atypisches Muster im Explorationsverhalten bewirken (PERSCH, 1994).

Bringt man Ratten in eine neue unbekannte Umgebung, suchen diese einen geschützten Platz („home base“) auf, an dem sie verharren, Männchen machen, sich drehen und sich Putzen noch bevor sie die restliche Umgebung erkunden (WISHAW et al., 1999). Von diesem Stützpunkt aus erkunden sie die neue Umgebung und kehren immer wieder zu diesem zurück. Dabei bewegen sich Ratten weniger direkt von ihrem Stützpunkt weg, erkunden ihr Umfeld intensiver auch ohne Fortbewegung, während das Zurückkehren zum Stützpunkt schneller erfolgt (GOLANI et al., 1993). Beim Erkunden der neuen Umgebung bewegen sich die Ratten entlang der Käfigwände fort (Thigmotaxis). Veränderungen im Explorationsverhalten kann auf Defizite im Haltungssystem und somit eine nicht artgerechte Haltung hindeuten (PERSCH, 1994).

Ratten markieren nach dem Fressen den Futterplatz und den Weg zurück zum Bau mit Urin, so dass die Rudelmitglieder die sicheren Futterplätze auf direktem Weg aufsuchen können (GALEF JR und WHITE, 1997). Ratten besitzen wie Meerschweinchen oder Hausmäuse keine speziellen Duftdrüsen, weshalb sie bevorzugt vertikale Begrenzungsflächen mit Kot und Urin markieren. Der Urin der Ratten gibt Auskunft über den sozialen und sexuellen Status innerhalb eines Rudels und besteht aus einer für das Rudel typischen Geruchskomponente. Diese gibt Auskunft über das Territorium und die Rudelmitglieder und scheint das Eindringen fremder Artgenossen zu verhindern (GARCIA-BRULL et al., 1993).

### **2.2.2.7 Angstverhalten**

Angstverhalten ist eine Komponente des natürlichen Verhaltensrepertoires von Ratten. Es erlaubt ihnen zum Beispiel mit gefährlichen Situationen fertig zu werden. Grundsätzlich ist Angstverhalten eine adaptive Reaktion, wenn das Tier einer potentiellen Gefahr oder Bedrohung ausgesetzt ist (ROSEN und SCHULKIN, 1998). So kann sich Angstverhalten in einem offensiven Angriff oder einer Fluchtreaktion, aber auch in defensivem Verhalten ausdrücken. Beim defensiven Verhalten „erstarren“ die Tiere in ihrer Position und geben 22 kHz-Laute als Alarmschreie von sich (LITVIN et al., 2007). Sie setzen darüber hinaus vermehrt Urin und Kot ab (SAIBABA et al., 1996).

### **2.2.2.8 Sozialverhalten**

#### Aggressionsverhalten

Offensiv aggressives Verhalten wird in länger bestehenden Rattenkolonien nur selten beobachtet. Dominanzverhältnisse entwickeln sich innerhalb der ersten Tage bei der Gruppenhaltung von Ratten und bleiben oft über die gesamte Lebenszeit der Gruppe erhalten (BLANCHARD et al., 1988). Die meisten Auseinandersetzungen werden in Form einer „stillen“ Demonstration der Hierarchiefolge geklärt (BLANCHARD et al., 1995). Untersuchungen von Angriffs- und Verteidigungsmustern zwischen dominanten Ratten einer Kolonie und fremden Eindringlingen zeigen, dass Laborratten eine Reihe an Angriffs- und Verteidigungsweisen zeigen, die denen der Wildform entsprechen (BLANCHARD und BLANCHARD, 1977). Domestizierte Albinoratten attackieren und töten bisweilen wie die Wildform fremde in ihr Gebiet eindringende Artgenossen, obwohl sie gegenüber Rudelmitgliedern, die aus der gemeinsamen Kolonie genommen und dann wieder eingesetzt werden, geringeres aggressives Verhalten zeigen (BLANCHARD et al., 1975). Die Form und Intensität des Aggressionsverhaltens von Ratten gegenüber Artgenossen ist abhängig von der Stammeszugehörigkeit, dem Alter, dem Geschlecht, dem Hormonstatus und der Gruppenzusammensetzung. Auch die Haltungsbedingungen nehmen Einfluss auf das Aggressionsverhalten (BOICE, 1977).



## Sexualverhalten

Die Pubertät von Ratten beginnt zwischen der siebten und neunten Lebenswoche (SHARP et al., 1998). Rattenweibchen sind ganzjährig polyöstrisch mit einer regulären Zykluslänge von vier bis sechs Tagen (SHARP et al., 1998) und erreichen mit einem Alter von 70 bis 100 Tagen die Zuchtreife. Rattenböcke sind immer paarungsbereit. Weibchen akzeptieren die Paarungsversuche jedoch nur, wenn sie sich in der Pro- oder Östrusphase befinden. Ein richtiges Werben findet nicht statt, es gibt aber Verhaltensweisen die als Werben gedeutet werden können. Rattenböcke beispielsweise beschnüffeln und belecken die Anogenitalregion des Weibchens, beknabbern deren Kopf, folgen dem Weibchen, palpieren ihre Flanken (HLINAK, 1990) und markieren den Käfig mit Urin (MC INTOSH et al., 1979). Rattenweibchen zeigen das sogenannte Lordosisverhalten, sie verharren kurzzeitig in einer Käfigecke mit dem charakteristisch durchgedrücktem Rücken und zeigen Ohrenzittern, Hüpfen und Scheinflucht (HLINAK und MADLAFOUSEK, 1977). Rattenböcke springen mehrmals auf bis es zur Ejakulation kommt, dabei muss zwischen Aufsprüngen mit und ohne Intromission und Aufsprüngen mit Intromission und nachfolgender Ejakulation unterschieden werden. Ratten sind promiskuitive Tiere und deshalb hängt der Kopulationserfolg eines Bockes auch von den Konkurrenten ab. Das Rattenweibchen wird während der Brunst mehrere hundert Mal begattet. Die Böcke, die häufiger oder als letztes ejakuliert haben, zeugen gewöhnlich den übermäßigen Anteil der Nachkommen. Sexuell erfahrene Rattenböcke zeigen eine Präferenz für sexuell aktive Weibchen (VAN FURTH und VAN REE, 1996).

## Spielverhalten

Spielverhalten ist die häufigste Form von Sozialverhalten bei jungen Ratten und kann als separate Verhaltensweise auch bei adulten Ratten beobachtet werden. Spielen beginnt bei Ratten etwa um den 15. bis 16. Tag und steigt in Frequenz und Intensität stetig an, bis es mit Beginn der Pubertät wieder schnell und konstant abfällt (PELLIS und PELLIS, 1997). Die am häufigsten auftretende soziale Verhaltensweise bei jungen Ratten ist das Kampfspiel. Dabei attackieren weibliche wie männliche Jungtiere den Nacken der anderen und verteidigen ihren eigenen (PELLIS und PELLIS, 1997). Als spielerische Verteidigung wird das Entziehen des Nackens durch Springen oder Rennen oder die aktive Verteidigung, den gegnerischen Nacken mit der eigenen Schnauze durch Körperdrehungen zu erreichen, gesehen. Das Kampfspiel der Jungtiere unterscheidet sich vom ernstesten Kampf der Adulttiere unter anderem dadurch, dass

beim Kampfspiel kein Tier ein gesträubtes Fell aufweist und dass keine ernsthaften Verletzungen oder Bisse beobachtet werden können. Während im Kampf bezwungene erwachsene Ratten fliehen, fordern beim spielerischen Kampf unterlegene Jungtiere ihre Spielkameraden zu einem neuen Kampfspiel auf (PANKSEPP, 1981). Deprivationsstudien an Ratten haben ergeben, dass die juvenile Phase zwischen dem 21. und 55. Tag für die weitere Entwicklung von entscheidender Bedeutung ist: In dieser Phase isoliert gehaltene Ratten weisen später als Adulttiere Defizite in sozialen Verhaltensweisen auf (VAN DEN BERG et al., 1999).

### **2.1.3 Stereotypien als Verhaltensstörungen**

Die Definition und Einteilung von Verhaltensweisen, die nicht dem Normalverhalten eines Tieres entsprechen, unterscheidet sich in der Literatur je nach Autor. MEYER (1984) fasst unter dem Begriff Verhaltensanomalie Verhaltensabweichungen und Verhaltensstörungen zusammen. LORENZ (1961) definiert Verhaltensabweichung als Auffälligkeiten im Verhalten, die den Tieren eine Anpassung an verschiedene Umweltfaktoren ohne Entwicklung neurotischer Symptome möglich macht und einer adaptiven Modifikation entspricht. Eine Verhaltensstörung stellt eine erhebliche und andauernde Abweichung vom Normalverhalten hinsichtlich der Modalität, der Intensität oder der Frequenz dar (MEYER, 1984; SAMBRAUS, 1997). Die Verhaltensstörung kann wiederholt oder permanent, ererbt oder erworben sein. Besonders neophile Arten oder Opportunisten reagieren mit Verhaltensstörungen auf eine reizarme Umwelt und bringen damit zum Ausdruck, dass sie in ihrer Anpassungsfähigkeit überfordert sind. Die Abweichung vom Normalverhalten kann unterschiedliche Ausmaße annehmen und nach SAMBRAUS (1997) in 5 Kategorien eingeteilt werden: 1. Handlungen am nicht-adäquaten Objekt beinhalten Handlungen an leblosen Objekten (Stangenbeißen von Zuchtsauen), Handlungen an lebenden Objekten (Artgenossen, eigener Körper, fremde Individuen) und Handlungen ohne Objekt (Leerkauen, Zungenspielen). 2. Veränderung der Verhaltensabläufe, 3. stark von der Norm abweichendes Verhalten bezogen auf die Frequenz (Scharren bei Hühnern), 4. Stereotypien (Zungenspiel beim Rind, Manegebewegungen bei Bären), 5. Apathie. Es ist eine gründliche Kenntnis des Normalverhaltens nötig, um Verhaltensstörungen richtig einzustufen zu können. Wenn Verhaltensweisen in schnellem Ablauf stereotyp und anscheinend ohne Sinn erfolgen, ist das ein erstes Anzeichen für eine Verhaltensstörung. Ursachen von Verhaltensstörungen können symptomatisch (Trauma, Infektion), zentralnervös (infektiös oder traumatisch bedingte

Veränderungen im ZNS, z.B. Allotriophagie bei Tollwut), mangelbedingt (Übererregbarkeit bei Jodmangel), endogen (Veränderungen des Nervensystems oder des endokrinen Systems) und reaktiv auf ungeeignete Umweltfaktoren (Federpicken, Schwanzbeißen, Weben) bedingt sein (SAMBRAUS, 1997).

Stereotypien sind sich wiederholende, gleichbleibende Verhaltensmuster, die weder einen erkennbaren Zweck erfüllen noch ein offensichtliches Ziel haben (FOX, 1965; DANTZER, 1986; POWELL et al., 1999). Sie entwickeln sich aus dem natürlichen Verhaltensrepertoire eines Tieres und werden als Indikator für eine schlechte Haltungsumwelt verwendet. Die Entwicklung von Stereotypien bewirkt eine Verhaltensfixierung, die eine Reduzierung der natürlichen Verhaltensweisen und eine verminderte Anpassungsfähigkeit der Tiere an die Umwelt mit sich bringt. Dieser Flexibilitätsverlust geht meist mit einer Reduzierung des Explorations- und Spielverhaltens und somit einer Verminderung der Lernfähigkeit einher (MASON, 1991).

Es sind nach derzeitigem Kenntnisstand der Forschung unterschiedliche Ursachen für die Entstehung von Stereotypien verantwortlich. Stereotypien können dann entstehen, wenn Tiere mit unlösbaren Situationen konfrontiert werden. Suboptimale reizarme Haltungsbedingungen mit fehlender Stimulation bewirken Frustration und Stress bei Labortieren, die sich dann in Stereotypien äußern können. Bewegungstereotypien können durch Vitaminmangelkrankheiten (Vitamin-B1-Avitaminose), Parasiten, erbliche Labyrinthdefekte oder organische Gehirnerkrankungen entstehen und können durch Medikamente wie d-Amphetamine ausgelöst oder verfestigt werden. Die Entwicklung von Stereotypien wird vom Geschlecht, dem Alter und individuellen Eigenschaften beeinflusst. Die Funktion stereotyper Verhaltensweisen ist noch nicht eindeutig abgeklärt. Durch Applikation von Neurotransmittern, Psychopharmaka oder Hormonen können Stereotypien induziert oder in ihrem Ablauf beeinflusst werden. Stereotypien scheinen körpereigene Stoffe (Endorphine) frei zusetzen, die die Schmerzempfindlichkeit senken und eine Selbststimulation und Selbstnarkotisierung des Tieres bewirken. Deshalb kann durch die Gabe von Naloxon, einem Opiatrezeptorantagonist, stereotypes Verhalten reduziert werden. Länger bestehende Stereotypien sind jedoch weniger Naloxon empfindlich (WIEPKEMA und SCHOUTEN, 1992). Stereotypien stellen eine Antwort auf aversive und anstrengende Lebensumstände dar und verringern die Belastung von Stress und Aversion. Laut MASON (1991) gibt es Anzeichen dafür, dass die Ausführung von Stereotypien und die Reduzierung von physiologischem Stress und negativen Emotionen wie Verzweiflung, Angst oder Aggressivität zusammenhängen. Jedoch gelang es nicht, einen

stressreduzierenden Effekt von Stereotypen nachzuweisen (SCHOUTEN et al., 1991). Unter anderem korrelieren Stereotypen mit einer verringerten Herzfrequenz bei Kindern (SOUSSIGNAN und KOCH, 1985) und verringerten Kortikosteroidwerten bei Legehennen. Jedoch bewirken nicht alle Formen von Stereotypen diese Effekte. Das stereotype Zungenspielen bei Kälbern vermag abdominale Schäden zu verhindern, während hingegen Schleck- und Beißstereotypen nicht dazu in der Lage sind. Die jeweilige Ausführung von Stereotypen unterscheidet sich dadurch, dass die Art und das Zeitintervall der Durchführung von der jeweiligen Spezies und der auslösenden Situation abhängt und zwischen einzelnen Individuen verschieden sein kann. Außerdem unterscheiden sie sich in ihrer Wiederholungshäufigkeit und ihrer Inflexibilität wie beispielsweise Kopfschwingen bei Zoobären und Elefanten. Die häufigsten Beispiele für Bewegungstereotypen bei in Gefangenschaft lebenden Tieren sind das Hin- und Herlaufen im Kreis oder in Form einer Achterschlinge im Gehege z.B. bei Eisbären und Tigern, das Auf- und Abspringen bei Bären und das Weben (pendeln von einem Fuß auf den anderen) bei Elefanten und Pferden. Bei Schimpansen ist noch ein Hin- und Herwiegen auf einer Stelle oder Saltospringen zu beobachten. Stereotypen können unterschiedlich stark ausgeprägt sein: Von einem kurz dauernden Ansatz bis hin zu schweren Formen mit selbst zerstörerischen Ausmaßen (MASON, 1991).

### Stereotypen bei Ratten

Im Gegensatz zu Mäusen treten bei Ratten unter Standardlaborbedingungen weniger Stereotypen und andere Verhaltensstörungen auf. Bei Haltung in Vollgitterkäfigen tritt gelegentlich Gitternagen auf, was aber durch Umgebungsstrukturierung und Beschäftigung der Tiere mit bearbeitbarem Material reduziert werden kann. Auch die Haltung in Gruppen trägt zur Reduktion von Stereotypen bei Ratten bei (HURST et al., 1997). Bei der ersten Filialgeneration von der Wildbahn entnommener Hausratten wird ein rückwärtsgerichtetes Purzelbaumschlagen (backflipping behaviour) beobachtet, das aber durch die Anreicherung mit Nistboxen im Käfig verringert werden kann (CALLARD et al., 2000).

Um Verhaltensstörungen entgegenzuwirken kommen folgende Möglichkeiten in Betracht: Statt Futter anbieten, das Futter selbständig suchen lassen, um auf diese Weise stereotypes und aggressives Verhalten zu reduzieren, Einsatz von Spielzeug (Bälle in der Schweinehaltung), sensorische Stimulation, manipulierbare Objekte (Ketten in Schweinebuchten), Unterschlupfmöglichkeiten und soziale Interaktion. In der Laborrattenhaltung werden zur Bereicherung der Haltungsumwelt beispielsweise Teilstücke von Rohrleitungen (aus Plastik,

leicht abwaschbar) als Versteck- und Rückzugsmöglichkeit und bearbeitbares Material (Zellstoff, Heu, leere Klopapierrollen) als Nestbaumaterial eingesetzt. Wie zahlreiche Untersuchungen zu Käfiganreicherungen ergaben, nehmen Ratten eine angereicherte Haltungsumwelt an und nutzen diese spezifisch (PATTERSON-KANE et al., 2001).

## 3 Eigene Untersuchungen

### 3.1 Zielvorstellung

Ein bedeutendes Problem in der Humanmedizin ist das Auftreten von postoperativen kognitiven Defiziten (POCD) nach herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ). Postoperative Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit treten besonders häufig bei älteren Menschen auf, werden aber auch zunehmend bei Menschen mittleren Alters registriert. Um Erkenntnisse über die Ätiologie und Pathophysiologie der POCD zu gewinnen, werden Tiermodelle eingesetzt. In einer Studie von KELLERMANN et al. (2006) zeigten sowohl Ratten nach Anästhesie mit chirurgischer Präparation und einer 75-minütigen EKZ als auch Ratten nach Anästhesie mit chirurgischer Präparation ohne EKZ während der frühen postoperativen Phase transiente kognitive Defizite im modifizierten Hole-Board-Test (mHBT). Dabei bestand in der Ausprägung der kognitiven Defizite kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Da jedoch der Verdacht besteht, dass die EKZ an der Entstehung kognitiver Defizite beteiligt ist (NOLLERT und REICHART, 2001), stellt sich im Fall der Studie von KELLERMANN et al. (2006) die Frage, ob Ratten mit EKZ im Vergleich zu Ratten ohne EKZ wirklich die gleichen kognitiven Defizite aufweisen oder ob der verwendete mHBT in diesem Fall nicht sensitiv genug war, um bereits dezente Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit zu erfassen.

Um dieser Frage nachzugehen, wird in der hier vorliegenden Studie der mHBT in Form des Kleinen Zylinderboards mit dem neu entwickelten, schwieriger gestalteten Großen Zylinderboard vergleichend betrachtet. Der gesteigerte Schwierigkeitsgrad des Großen Zylinderboards wird durch eine Erhöhung der Zylinderanzahl erreicht. Aus technischen Gründen ergibt sich durch die gesteigerte Anzahl an Zylindern eine Vergrößerung der Versuchsarena. Es soll untersucht werden, ob und wie sich die Veränderungen des Großen Zylinderboards auf die Kognition und das Verhalten von Ratten auswirken. Das neu entwickelte Große Zylinderboard soll darüber hinaus auf seine Einsatzfähigkeit als Verhaltenstest in der Laborpraxis getestet werden.

## 3.2 Versuchstiere, Material und Methodik

### 3.2.1 Versuchstiere

Die Untersuchungen werden an 24 männlichen Sprague-Dawley (SD/CD<sup>+</sup>)-Ratten durchgeführt, die von der Firma Charles River GmbH, Sulzfeld im Alter von 8 Wochen bezogen werden. Sie werden 21 Tage vor Versuchsbeginn mit einem Gewicht zwischen 250 g und 260 g eingestallt und wiegen zu Versuchsbeginn zwischen 330 g und 350 g. Die 21tägige standardisierte Akklimatisationsphase zur Adaption an die neuen Haltungsbedingungen gliedert sich wie folgt: 11 Tage werden die Ratten in Vierergruppen in Standardkäfigen (Makrolon Typ IV) gehalten, am 12. Tag werden sie in ihren eigens für den Verhaltenstest konzipierten Versuchskäfig zur Gewöhnung an die Testumgebung umgesetzt.

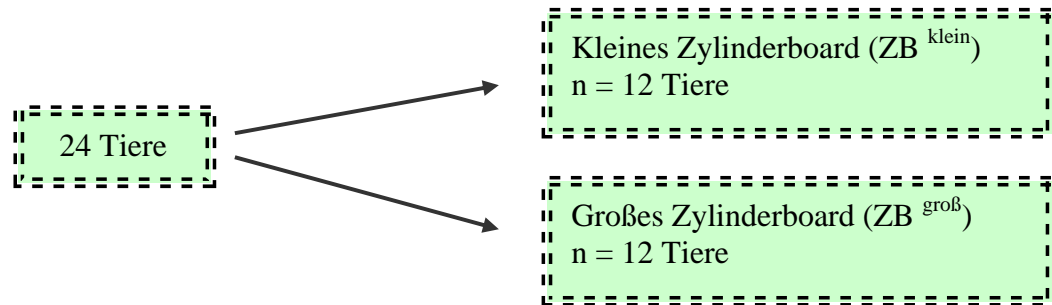
Über Futterraufen und Nippeltränken stehen den Tieren Futter (Altromin-Haltung 1324, Lage) und Trinkwasser (bei täglichem Wechsel der Trinkflaschen) ad libitum zur Verfügung. Als Einstreu dient den Tieren entstaubtes und entkeimtes Holzgranulateinstreu (Fa. Altromin), Zellstoff und sterilisiertes Heu werden als Nestbaumaterial und zur Beschäftigung zusätzlich angeboten.

Gemäß den Bestimmungen der Versuchstierhaltung werden die Ratten in einem klimatisiertem, speziell konzipierten Tierhaltungsraum bei Raumtemperaturen von 20 °C bis 24 °C, einer relativen Luftfeuchte von 45 % bis 75 % und einem Hell (24.00 Uhr bis 12.00 Uhr)-Dunkel (12.00 Uhr bis 24.00 Uhr)-Rhythmus mit Dämmerungsphase gehalten. Gemäß den Richtlinien für albinotische Tiere (GV-SOLAS, 2004) wird der Tierhaltungsraum von 24:00 Uhr bis 12:00 Uhr so beleuchtet, dass eine Lichtintensität von maximal 60 Lux im Käfig der albinotischen Ratten nicht überschritten wird.

### 3.2.2 Versuchsplan

Zu Beginn des Versuchs werden jeweils 12 Tiere randomisiert zu einer Versuchsgruppe zusammengefasst. Die Versuchsgruppen durchlaufen jeweils eine Variante des modifizierten Hole-Board-Test nach Ohl (mHBT). Die erste Gruppe (ZB<sup>klein</sup>) wird den Versuch im Versuchskäfig Kleines Zylinderboard absolvieren, die zweite Gruppe (ZB<sup>groß</sup>) wird im Versuchskäfig Großes Zylinderboard getestet. Die Zylinderboards unterscheiden sich in der

Anzahl an Zylindern und dadurch im Schwierigkeitsgrad. Aus technischen Gründen ergibt sich durch die erhöhte Anzahl an Zylindern eine Vergrößerung des Großen Zylinderboards und der Versuchsarena Großes Zylinderboard.



**Abbildung 7: Gruppeneinteilung der 24 Sprague-Dawley-Ratten.**

### 3.2.3 Modifizierter Hole-Board-Test

#### 3.2.3.1 Allgemein

Um eine möglichst stressfreie Durchführung der Untersuchung zu gewährleisten, wird der Test unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. So werden die Tiere ausschließlich von veterinärmedizinischen Doktoranden gehandelt und versorgt. Der Zugang zum Untersuchungsraum ist limitiert und nur mit sauberer Operationskleidung, Atemmaske, Haube und Überschuhen gestattet.

Die täglichen Versuche finden aus technischen und praktikablen Gründen im Zeitbereich der Hellphase zwischen 8.00 Uhr und 12.00 Uhr statt. Um 12.00 Uhr wird durch das automatische Abschalten der Beleuchtung die Dunkelphase und somit die nächtliche Aktivität der Tiere eingeleitet. Die Verhaltenstests finden am Ende der Hellphase statt, damit sie so nahe wie möglich an der nächtlichen Aktivitätsphase der Ratten durchgeführt werden können.

Um die Tiere mit menschlichen Stimmen und sonstigen Geräuschen vertraut zu machen, schafft ein Radio in der Hellphase eine leise Geräuschkulisse. Ansonsten herrscht während der Versuchsdurchführung absolute Ruhe, um die Tiere nicht durch ungewohnte Geräusche vom Test abzulenken.



### **3.2.3.2 Testprinzip**

Der mHBT ist ein visuell-räumlich konzipierter Verhaltenstest, bei dem die Tiere lernen, Futterbelohnungen in nicht einsehbaren, mit Pflasterstreifen optisch markierten zylinderförmigen Röhren aufzufinden, herauszuholen und dabei zu erkennen, dass von allen Zylindern nur die drei optisch markierten Zylinder eine Futterbelohnung enthalten.

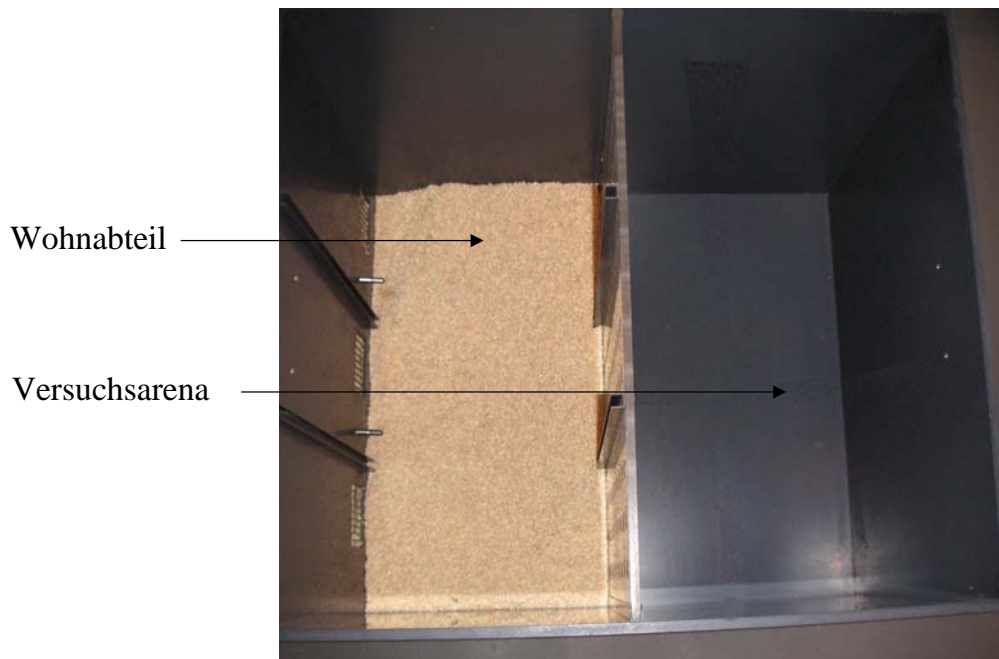
### **3.2.3.3 Versuchsvariante Kleines Zylinderboard**

Um ein optimales Ergebnis beim Verhaltenstest zu gewährleisten, müssen die Tiere stressfrei gehalten und beobachtet werden, damit sie ihre gewohnten Verhaltensmuster entwickeln können.

#### Versuchskäfig Kleines Zylinderboard

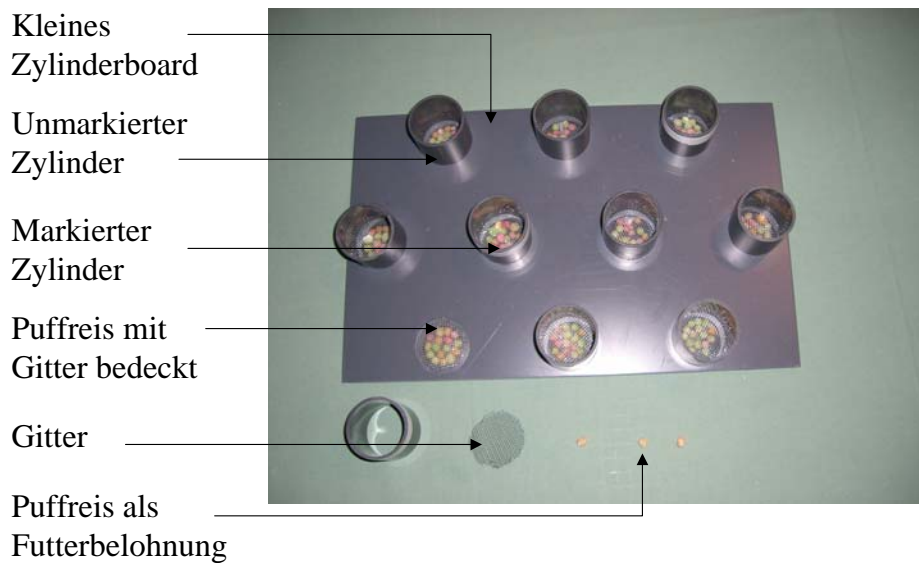
Der Versuchskäfig Kleines Zylinderboard mit den Maßen 80 cm x 60 cm x 50 cm (Materialstärke 1 cm) besteht aus dunkelgrauen PVC-Platten (Firma Josef Weiss Plastik GmbH, München) und wird im Weiteren Verlauf als „Homecage“ bezeichnet.

An der Frontseite des Wohnabteils sind 2 Nippeltränken und 3 Futterraufen zur Wasser- und Nahrungsaufnahme angebracht. Der Versuchskäfig wird durch einen abnehmbaren gelochten Metalldeckel (61 cm x 81 cm, Lochung ca. 10 mm, Stegbreite 2 mm) verschlossen, der die Tiere am Hinausklettern hindert, gleichzeitig aber das einfallende Licht durchlässt. Durch eine Trennwand aus Plexiglas (59 cm x 50 cm), die in vorhergesehene PVC- Profilschienen ( 13 mm x 15 mm x 1,5 mm; Karmann & Droll, Karlsfeld) eingesetzt wird, wird der Versuchskäfig zu gleichen Teilen in Wohnabteil und Versuchsarena getrennt. Durch die gleichmäßige Lochung (2 cm große Löcher im Abstand von 5 cm) wird den Tieren erlaubt, auch während des Versuchs Riech-, Sicht- und Schnüffelkontakt aufzunehmen. Während der 10-tägigen Eingewöhnungsphase steht der Versuchskäfig den Tieren als „Wohnraum“ zur Verfügung.



**Abbildung 8: Abgetrennter Versuchskäfig für das Kleine Zylinderboard: Aufteilung in Wohnabteil und Testarena (Aufnahme: Arbeitsgruppe „Experimentelle Anaesthesiologie“, Klinikum rechts der Isar, München).**

Das Kleine Zylinderboard besteht aus einem dunkelgrauen PVC- Brett (40 cm x 25 cm x 1 cm) mit 10 kreisförmigen Vertiefungen ( $\varnothing$  5 cm, Tiefe 1 cm) auf denen sich jeweils ein zylinderförmiges Röhrchen ( $\varnothing$  5 cm, Höhe 5 cm) befindet. Die Vertiefungen sind in drei Reihen angeordnet, wobei die erste und die dritte Reihe jeweils drei und die zweite Reihe vier Vertiefungen beinhaltet. Passende Drahtgitter verdecken die Vertiefungen, auf welche die Zylinder aufgesteckt werden können. Die Zylinder werden in aufsteigender Reihenfolge von links nach rechts von eins bis zehn durchnummeriert.



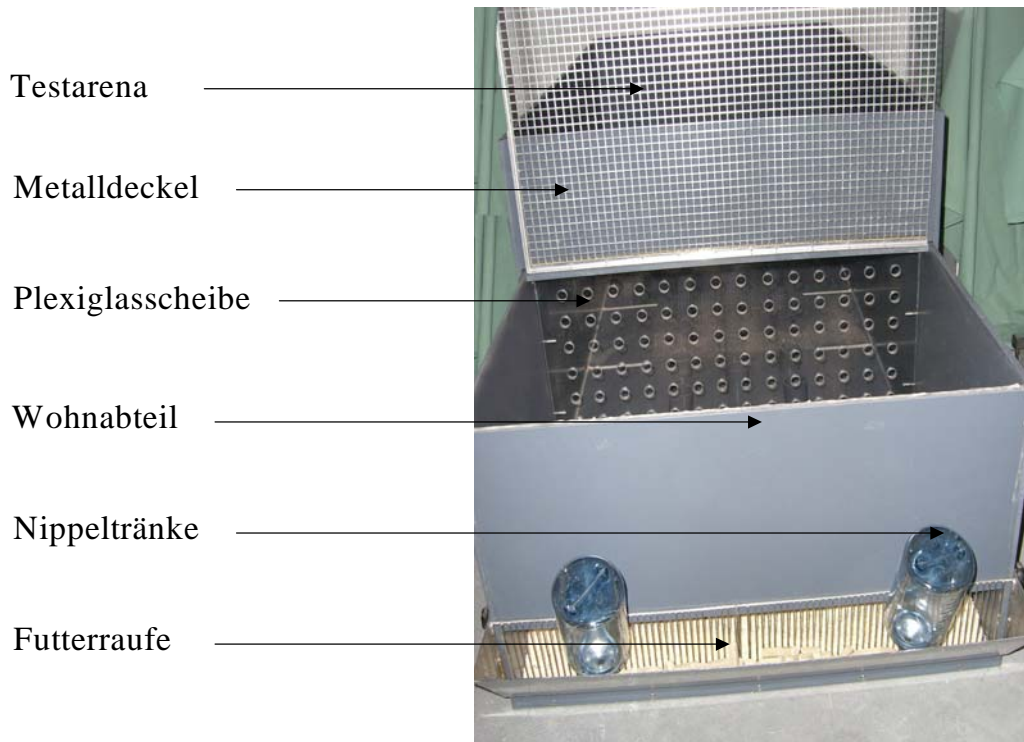
**Abbildung 9: Kleines Zylinderboard mit Vertiefungen, Puffreis, Gitter, markierten und unmarkierten Zylindern und Futterbelohnung (Aufnahme: Arbeitsgruppe „Experimentelle Anaesthesiologie“, Klinikum rechts der Isar, München).**

### 3.2.3.4 Versuchsvariante Großes Zylinderboard

#### Versuchskäfig Großes Zylinderboard

Der Versuchskäfig Großes Zylinderboard mit den Maßen 170 cm x 70 cm x 50 cm (Materialstärke 1 cm) besteht ebenfalls aus dunkelgrauen PVC-Platten (Firma Josef Weiss Plastik GmbH, München) und wird im Weiteren Verlauf ebenfalls als „Homecage“ bezeichnet. Der Aufbau des Versuchskäfig ähnelt dem des Kleinen Zylinderboards. Unterschiede bestehen in der Größe des Wohn- und Versuchsbereichs und in der Form der Futterraufen. Im Gegensatz zum Versuchskäfig Kleines Zylinderboard besteht der Versuchskäfig Großes Zylinderboard aus 2 Einzelteilen, dem Wohnabteil und der Versuchsarena, die miteinander verschraubt werden. An der Frontseite des Wohnabteils (50 cm x 70 cm x 42 cm) ist über die gesamte Länge eine 12 cm hohe Futterraufe angebracht, über die den Tieren Futter ad libitum zur Verfügung steht. Am linken und rechten Ende der Futterraufe befinden sich die Nippeltränken, über die die Tieren ihren Wasserbedarf decken können. Der Wohnbereich

wird ebenfalls durch einen in die Höhe klappbaren Metalldeckel (46 cm x 68 cm, Lochung ca. 10 mm, Stegbreite 2 mm) abgedeckt. Eine durchsichtige Plexiglasscheibe (50 cm x 42 cm), die Wohn- und Versuchsbereich voneinander trennt, ist fest am Wohnabteil verschraubt. Auch hier können die Tiere während des Versuchs Riech-, Schnüffel- und Sichtkontakt zu ihrer Gruppe im Wohnbereich aufnehmen.

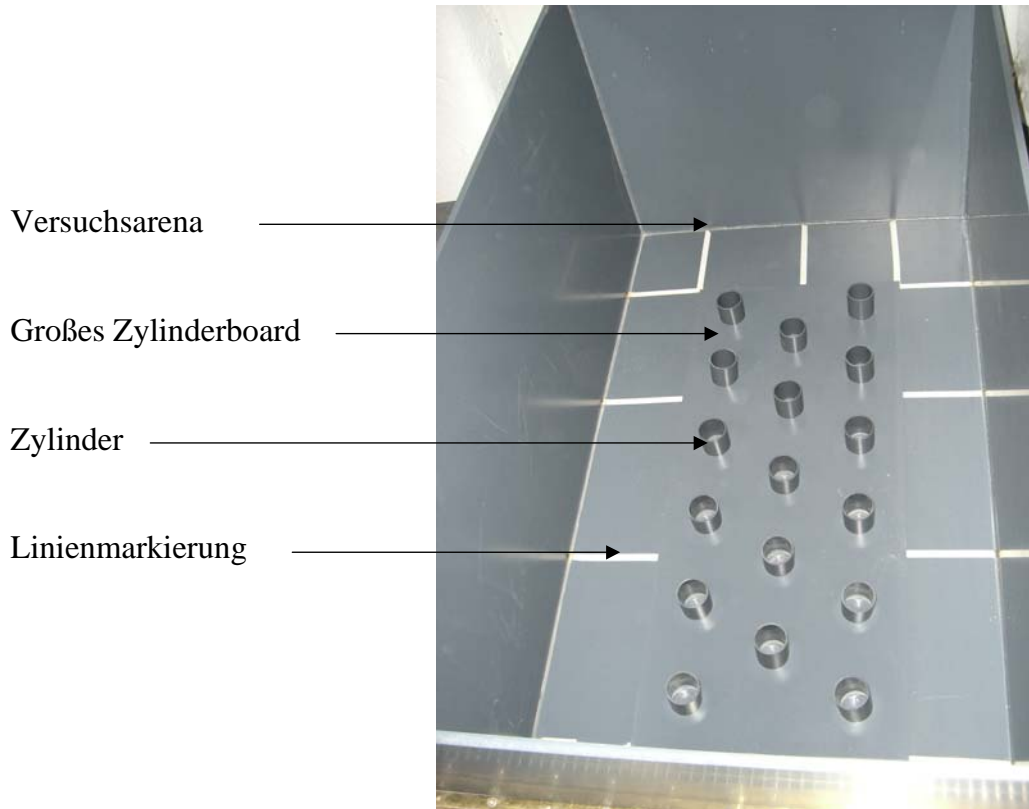


**Abbildung 10: Versuchskäfig 2 für das Große Zylinderboard: Aufteilung in Wohnabteil und Testarena (Aufnahme: Arbeitsgruppe „Experimentelle Anaesthesiologie“, Klinikum rechts der Isar, München).**

### Großes Zylinderboard

Die Konstruktion des Großen Zylinderboards entspricht exakt der des Kleinen Zylinderboards. Der Unterschied zwischen dem Kleinen und Großen Zylinderboard besteht in den größeren Maßen (90 cm x 40 cm x 1 cm) und der höheren Anzahl an zylindrischen Röhren und Vertiefungen. Die Zylinder sind ebenfalls in drei Reihen angeordnet, wobei Reihe eins und drei jeweils sechs und Reihe zwei fünf Vertiefungen mit Zylindern enthält. Die Zylinder

werden auch beim Großen Zylinderboard in aufsteigender Reihenfolge von links nach rechts von eins bis siebzehn durchnummeriert.



**Abbildung 11: Großes Zylinderboard in der Versuchsarena (Aufnahme: Arbeitsgruppe „Experimentelle Anaesthesiologie“, Klinikum rechts der Isar, München).**

### 3.2.3.5 Versuchsablauf

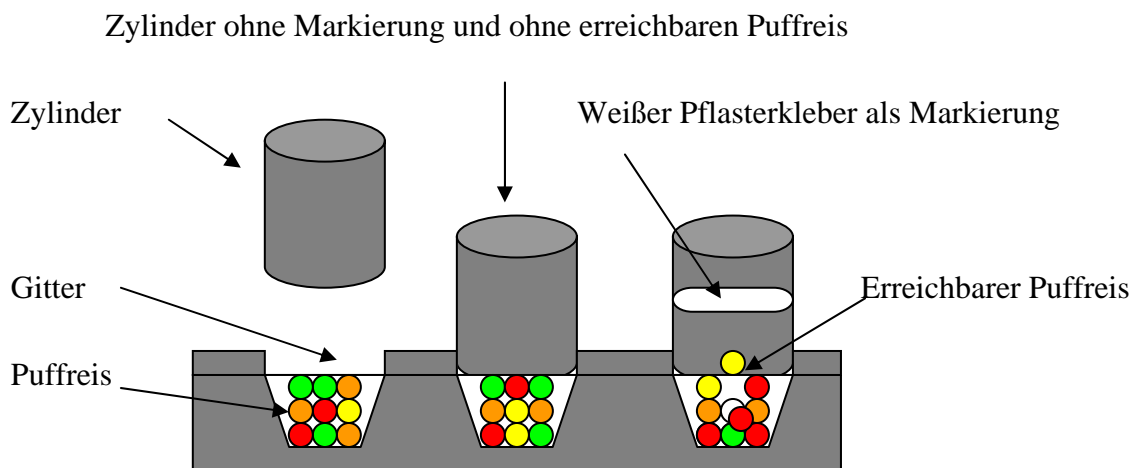
#### Habituation

Vier Tage vor Testbeginn erhalten alle Tiere Puffreis aus der Hand des Untersuchers, um die Tiere zum einen an den Puffreis und zum anderen an den Untersucher zu gewöhnen. Ab Tag -2 werden alle Tiere täglich immer zur gleichen Uhrzeit gewogen (Digitalwaage mit  $d=0,1$  (Fa. Kern 440-47, Balingen-Frommern)) und die Werte in eine Tabelle eingetragen. Die Versuchsarenen werden für den Test am Tag -1 wie folgt präpariert: Im Versuchskäfig

Kleine Zylinderboards werden am Boden der Versucharena weiße Klebestreifen (Leukoplast®hospital, 1 cm breit, Beiersdorf s.A., Argenton, Spanien) so angebracht, dass sie den Boden in 4 gleichgroße Flächen teilen. Im Versuchskäfig Großes Zylinderboard teilen die Markierungen die Versucharena in 14 Flächen ein. Diese Markierungen werden im Weiteren Verlauf als „Linie“ bezeichnet. Das jeweilige Zylinderboard wird in die vorgesehene Testarena hineingelegt, damit die Ratten sich über Nacht an die neue Umgebungssituation gewöhnen können.

### Vorbereitung Zylinderboard

Die Puffreiskörnchen werden in die Vertiefungen gefüllt, die Gitter auf die Vertiefungen gelegt und anschließend die Zylinder auf die Vertiefung gesteckt. Drei der Zylinder sind mit Pflasterstreifen beklebt. Entsprechend der Randomisierungsliste werden die markierten Zylinder in die vorgesehenen Löcher mit der entsprechenden Nummer gesteckt. In die markierten Zylinder wird jeweils noch ein Puffreiskorn auf das Gitter gelegt.



**Abbildung 12: Schematischer Aufbau der Zylinderboards, bestehend aus Zylinder, Drahtgitter und Puffreis. Es werden die Markierung und mit Futterbelohnung gefüllte Zylinder gezeigt.**

Da Ratten über einen ausgeprägten Geruchssinn verfügen werden alle Zylinder des Großen und Kleinen Zylinderboards zu Beginn eines Durchlaufs mit einem in Johannisbeeraroma-lösung (Micro-Plus, Konzentrate GmbH, Stadtoldendorf; Rezeptur: 0,1 g Johannisbeeraroma wird in 50 ml Leitungswasser gelöst) getränkten Mulltupfer (1 cm x 1 cm<sup>2</sup>, Karl Beese GmbH und Co., Barsbüttel) ausgewischt, um den Eigengeruch des Puffreises und der Pflastermarkierung zu überdecken.

Die Platzierung der markierten Zylinderröhrchen wechselt jeden Tag nach der vorgegebenen Randomisierungsliste, bleibt aber innerhalb eines Versuchstages bei alle Tieren gleich.

**Tabelle 1: Liste der Zylinderkombinationen**

<b>Tag</b>	<b>Kleines Zylinderboard</b>	<b>Großes Zylinderboard</b>
1. Tag	4, 6, 9,	2, 8, 13
2. Tag	1, 5, 7	2, 11, 17
3. Tag	2, 3, 9	1, 6, 8
4. Tag	1, 7, 10	3, 12, 15
5. Tag	3, 5, 7	1, 4, 14
6. Tag	2, 5, 8	2, 5, 13
7. Tag	7, 9, 10	9, 11, 14
8. Tag	3, 6, 9	4, 6, 10

### Täglicher Versuchsablauf

Das Board und die Versuchsarena werden nach jedem Durchlauf mit feuchtem Zellstoff von Staub, Einstreu, Kot und Urin gereinigt. Es werden während der gesamten Testphase keine Seife oder Desinfektionsmittel verwendet, um die Ratten nicht durch neue Gerüche vom Test abzulenken. Die markierten Zylinder werden mit einer Pinzette (Modell: Standard, AESCULAP AG & CO. KG, Tuttlingen) mit Puffreiskörnchen bestückt. Der Puffreis wird jeweils mittig an die gleiche Stelle gelegt. Für die Datenerfassung im mHBT steht ein spezielles Computerprogramm (The Observer®, Noldus Information Technology by, Wageningen, The Netherlands,© 2002) zur Verfügung. Dieses wird vom Untersucher, der an der Versuchskäfigseite sitzt, über eine geräuschlose Tastatur blind bedient, weil die Blickrichtung auf die Versuchsarena und das zu untersuchende Tier gerichtet ist. Der Untersucher bewegt sich nicht, um die Tiere nicht vom Test und ihrem Verhalten abzulenken. Die Durchgänge werden zusätzlich von einer Kamera (Modell :Standard, AESCULAP AG & CO. KG, Tuttlingen) auf Videoband (Mini DV-Kassetten, TDK 60) aufgezeichnet. Die Kamera befindet sich an der Kopfseite. Mit der linken Hand wird die zu untersuchende Ratte aus dem Käfig genommen und in den rechten unteren Quadranten der Arena dem Board

zugewandt eingesetzt. Mit der rechten Hand startet der Untersucher gleichzeitig das Computerprogramm. Eine Stoppuhr läuft nun von 0 Sekunden auf 600 Sekunden und registriert den genauen Zeitpunkt der Eingabe. Jeder Aktion der Tiere ist ein spezieller Befehl über eine Taste der Tastatur zugeordnet. Das Verhalten wird in kodierter Form an den Computer vermittelt und auf dem Bildschirm unverschlüsselt angezeigt. Später werden die Daten in eine Exceltabelle übertragen. Die während eines Durchlaufs gemessenen Parameter können anschließend den entsprechenden Verhaltensdimensionen (Verhaltensparameter) bzw. Gedächtnissystemen (kognitive Parameter) zugeordnet werden (OHL et al., 2001a).

**Tabelle 2: Verhaltenskodierung für das Erstellen des Analyseprotokolls am PC**

<b>Aktion</b>	<b>Tastenbelegung</b>	<b>Definition</b>
Testbeginn	Mausklick auf Enter	Das Tier wird aus der Hand des Untersuchers losgelassen.
Schnuppern	z	Die Ratte steckt ihre Schnauze durch ein Trennwandloch.
Betritt Board	r	Das Board wird zielgerichtet von der Ratte betreten.
Verlässt Board	v	Die Ratte verlässt das Board zielgerichtet.
Zylinder 1/2/3	f, g, h	Einer der markierten Zylinder wird aktiv von der Ratte aufgesucht.
Fressen (Board) Fressen (Box)	x c	Tier beginnt auf dem Board bzw. in der Box zu fressen
Wiederholer	l	Die Ratte sucht aktiv einen Zylinder auf, der bei einem vorherigen Besuch mit Futteraufnahme bereits entleert wurde.
Falscher Zylinder	k	Ein unmarkierter Zylinder wird von der Ratte besucht.
Männchen machen	t	Die Ratte erhebt sich auf die Hinterbeine.
Putzen (Board) Putzen (Box)	5 u	Die Ratte putzt oder kratzt sich auf dem Board beziehungsweise in der Arena.
Immobilität (Board) Immobilität (Box)	6 i	Die Ratte ist auf dem Board oder in der Arena bewegungslos und inaktiv.
Ende	j	Die Ratte beendet jede vorherige Aktion.
Line Crossing	e	Eine der Linien wird von der Ratte zielgerichtet überquert.
Absatz von Urin	n	Die Ratte setzt Urin ab.
Absatz von Boli	b	Die Ratte setzt Kot ab.



Jeder Durchlauf ist beendet, wenn die Ratte entweder die drei Puffreiskörner gefressen oder die maximale Versuchszeit von 10 Minuten überschritten hat. Nach Beendigung des Durchlaufs wird die Ratte zu ihrer Gruppe zurückgesetzt, Arena und Board gereinigt und die markierten Zylinder neu bestückt. Pro Versuchstag absolvieren die Ratten drei Durchgänge, deren Ergebnisse anschließend gemittelt werden. Nachdem ein Durchlauf mit allen Tieren aufgezeichnet ist, beginnt der zweite, danach der dritte. Damit sich die Tiere nicht an eine bestimmte Reihenfolge innerhalb der Gruppe gewöhnen, wechselt die Folge, in der die Tiere getestet werden, täglich.

### **3.2.4 Qualitäten des mHBT**

Anhand verschiedener Parameter wird das erstellte Verhaltensprotokoll interpretiert und Informationen über den Gesundheitszustand (physiologische Parameter), die entsprechenden Gedächtnissysteme (kognitive Parameter), die verschiedenen Verhaltensdimensionen (Verhaltensparameter) und die Motorik (motorische Parameter) gewonnen.

#### **3.2.4.1 Physiologische Parameter**

Der physiologische Parameter Gewichtsveränderung gibt über den Gesundheitszustand der Tiere Auskunft und wird mit der Gewichtszunahme pro Tag (Weight Gain) erfasst.

#### **3.2.4.2 Gedächtnisparameter**

Die kognitiven Parameter im mHBT geben Auskunft über die Lernleistung, Funktionalität des deklarativen Gedächtnisses (Hippokampus) und die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses (Präfrontaler Kortex). Der Gesamtlernleistung im mHBT wird der kognitive Parameter für die Gesamtzeit des Durchlaufs (Time Complete) zugeordnet. Indikatoren des deklarativen Gedächtnisses stellen folgende kognitiven Parameter dar: Fehlbesuche (Wrong Choice), die sich aus der Anzahl unmarkierter besuchter Zylinder zusammensetzen und Auffindungsfehler (Omission Error), die die Anzahl nicht besuchter markierter Zylinder widerspiegeln. Die funktionelle Leistung des Arbeitsgedächtnisses wird über die Anzahl der Wiederholungsfehler (Repeated Choice) ermittelt. Bei einem Wiederholungsfehler wird ein zuvor entleerter markierter Zylinder erneut aufgesucht.

### **3.2.4.3 Verhaltensparameter**

Verschiedene Verhaltensdimensionen können anhand von Verhaltensparametern im mHBT unterschieden werden: Angstverhalten, gerichtetes und ungerichtetes Explorationsverhalten, Erregung, soziale Affinität und Lokomotion. Indikatoren für das Angstverhalten sind: Die Boardzeit, also die Zeit, die auf dem Board verbracht wird (Time On Board), die Boardbesuche, die Anzahl an Boardbesuchen pro Durchlauf (Board Entries) und die Immobilität, die in Prozent der Durchlaufzeit angegeben wird (Immobility). Das gerichtete Explorationsverhalten wird durch den Parameter Zylinderbesuche, die Anzahl aller besuchter Zylinder, bezeichnet (Holes Visited). Die ungerichtete Exploration wird durch die Anzahl der „Männchen machen“ (Rearings) bestimmt. Als Maß für die Erregung wird die Gesamtzeit der Putzphasen (Grooming) als Prozentsatz der Durchlaufzeit registriert. Die soziale Affinität wird durch die Intensität der Kontaktaufnahme mit der Gruppe, dem Parameter Gruppenkontakt (Group Contact) beschrieben.

### **3.2.4.4 Motorische Parameter**

Die Motorik wird im mHBT durch die Untersuchung von feinmotorischer Geschicklichkeit und lokomotorischer Aktivität beurteilt. Die Anzahl der Linienüberquerungen (Line Crossing) steht im mHBT für die lokomotorische Aktivität. Die Zeit, die ein Tier für die Puffreisaufnahme benötigt, die Fresszeit (Time Per Food Intake), steht für die motorische Geschicklichkeit. Sie wird ab dem Zeitpunkt berechnet, da die Futterbelohnung zum Maul geführt wird.

### **3.2.4.5 Statistische Bewertung der Befunde**

Die physiologischen, kognitiven und die das Verhalten betreffenden Parameter werden mit hierarchisch gegliederten, allgemeinen, linearen Modellen analysiert. Man betrachtet die Faktoren Board ( $ZB^{\text{klein}}$  und  $ZB^{\text{groß}}$ ) und Zeit sowie deren Wechselwirkungsbeziehungen. Die Untersuchung der Veränderungen im Zeitverlauf erfolgen für alle Parameter linear (Faktor Zeit). Signifikanzen bestehen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$ .

Zur Berechnung der statistischen Ergebnisse dient das PC-Programm SPSS<sup>®</sup> (12.0G für Windows, Version 13.0 (11. November 2003); Copyright<sup>©</sup> SPCC Inc., 1989-2003; SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois 60606, USA).

### 3.3 Ergebnisse

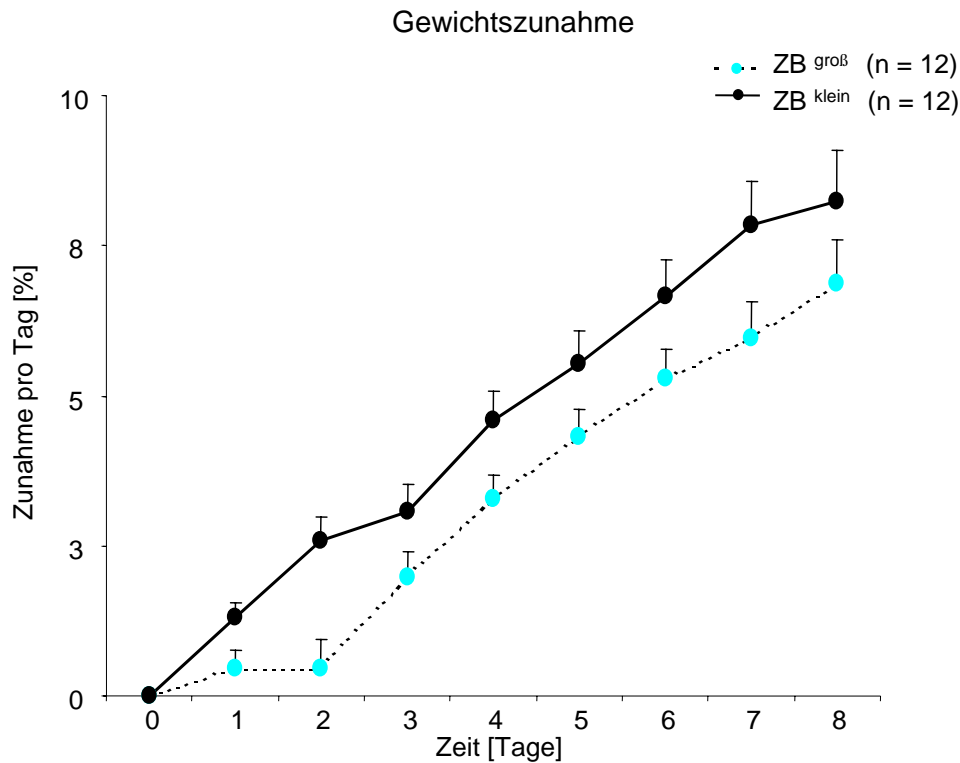
#### 3.3.1 Physiologische Parameter

##### Gewichtsveränderung

Die messbaren physiologischen Parameter der Versuchsphase in Form der täglichen prozentualen Gewichtsveränderung sind als Mittelwerte (MW) und Standardfehler ( $\pm$ SEM) der Tabelle 3 und der Abbildung 13 zu entnehmen.

**Tabelle 3: Physiologischer Parameter (Gewichtsveränderung): Gewichtszunahme (Weight Gain) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup> in Prozent zum Ausgangswert**

<b>Gewichts- veränderung</b>	<b>Tag</b>	<b>ZB<sup>groß</sup> (n = 12)</b>			<b>ZB<sup>klein</sup> (n = 12)</b>		
<b>Gewichts- zunahme pro Tag in Prozent [%] (Weight Gain)</b>	1	0,04	$\pm$	0,32	1,31	$\pm$	0,24
	2	0,04	$\pm$	0,48	2,60	$\pm$	0,38
	3	1,99	$\pm$	0,40	3,08	$\pm$	0,45
	4	3,28	$\pm$	0,41	4,58	$\pm$	0,49
	5	4,31	$\pm$	0,48	5,52	$\pm$	0,56
	6	5,29	$\pm$	0,48	6,64	$\pm$	0,63
	7	5,94	$\pm$	0,62	7,84	$\pm$	0,72
	8	6,88	$\pm$	0,71	8,23	$\pm$	0,86



**Abbildung 13: Gewichtszunahme pro Tag in Prozent [%] (Weight Gain) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>.**

Das Gewicht steigt in beiden Gruppen mit dem Versuchsverlauf konstant an (Zeit:  $p < 0,001$ ). Tendenziell legt die Gruppe ZB<sup>klein</sup> jedoch stärker an Gewicht zu als die Gruppe ZB<sup>groß</sup>. Auffallend ist eine verzögerte Gewichtszunahme der Tiere der ZB<sup>groß</sup>-Gruppe am ersten und zweiten Versuchstag.

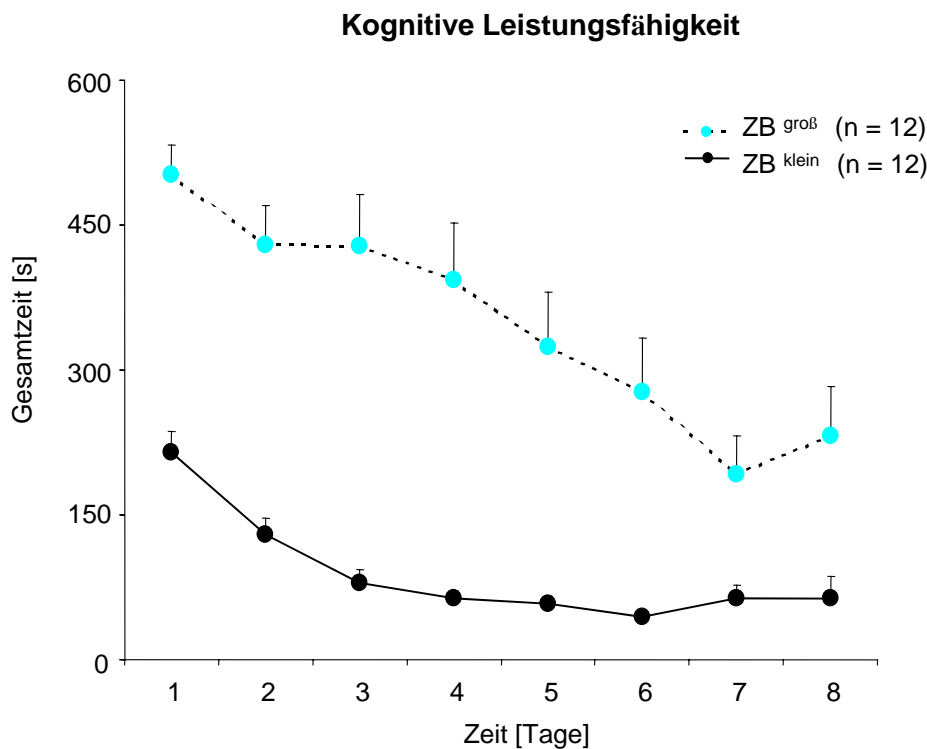
### 3.3.2 Kognitive Parameter

Aus den Tabellen 4 bis 7 und den Abbildungen 14 bis 17 sind die Mittelwerte (MW) und Standardfehler ( $\pm$ SEM) zu entnehmen, die von kognitiven Parametern, der Gesamtzeit (Time Complete), den Auffindungsfehlern (Omission Error), den Gesamtfehlern (Wrong Choice) und den Wiederholungsfehlern (Repeated Choice) stammen.

## Kognitive Leistungsfähigkeit

**Tabelle 4: Kognitive Parameter (Kognitive Leistungsfähigkeit): Gesamtzeit (Time Complete) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup> in Sekunden**

Kognitive Leistungsfähigkeit	Tag	ZB <sup>groß</sup> (n = 12)			ZB <sup>klein</sup> (n = 12)		
Gesamtzeit in Sekunden [s] (Time Complete)	1	502,52	±	30,10	214,62	±	21,69
	2	429,68	±	40,96	129,69	±	16,53
	3	428,81	±	53,45	79,75	±	13,21
	4	393,10	±	58,72	63,86	±	07,77
	5	324,30	±	56,91	57,97	±	07,88
	6	277,34	±	55,42	43,92	±	04,88
	7	192,01	±	40,37	63,40	±	13,84
	8	231,74	±	51,48	64,09	±	21,83



**Abbildung 14: Gesamtzeit eines Durchlaufs in Sekunden [s] (Time Complete) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>.**

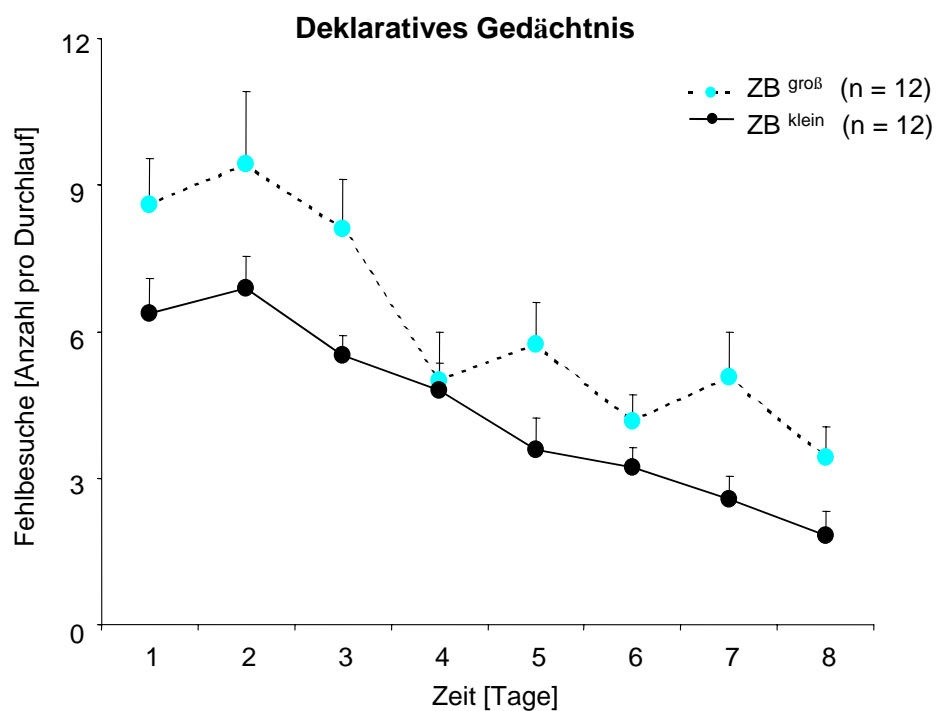
Über den gesamten Untersuchungszeitraum von 8 Tagen nimmt die für einen Durchlauf benötigte Gesamtzeit [s] in beiden Gruppen ab (Zeit:  $p < 0,001$ ). Dabei benötigt die Gruppe

ZB<sup>groß</sup> insgesamt mehr Zeit, um den Test zu absolvieren (Board:  $p < 0,001$ ; Zeit x Board:  $p = 0,008$ ).

### Deklaratives Gedächtnis

**Tabelle 5: Kognitive Parameter (deklaratives Gedächtnis): Anzahl der Fehlbesuche (Wrong Choice) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>**

Deklaratives Gedächtnis	Tag	ZB <sup>groß</sup> (n = 12)			ZB <sup>klein</sup> (n = 12)		
Fehlbesuche [Anzahl pro Durchlauf] (Wrong Choice)	1	8,61	±	0,93	6,38	±	0,71
	2	9,44	±	1,48	6,88	±	0,66
	3	8,11	±	1,00	5,51	±	0,41
	4	5,00	±	1,00	4,81	±	0,55
	5	5,75	±	0,84	3,59	±	0,64
	6	4,17	±	0,54	3,22	±	0,41
	7	5,06	±	0,93	2,56	±	0,48
	8	3,42	±	0,64	1,83	±	0,49

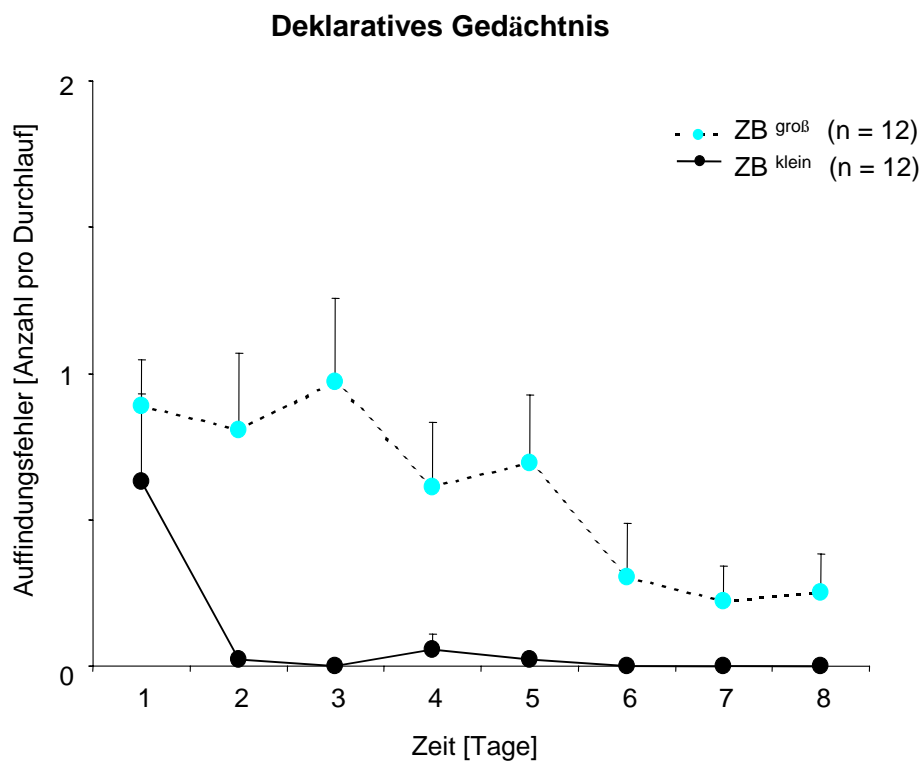


**Abbildung 15: Anzahl der Fehlbesuche pro Durchlauf (Wrong Choice) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>.**

Die Anzahl der Fehlbesuche reduziert sich bei beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup> über den gesamten Untersuchungszeitraum stetig (Zeit:  $p < 0,001$ ). Insgesamt tätigt die ZB<sup>groß</sup>-Gruppe während dieser Zeit mehr falsche Besuche als die ZB<sup>klein</sup>-Gruppe (Board:  $p < 0,001$ ). Auch am letzten Untersuchungstag begehen beide Gruppen noch durchschnittlich 2 bis 4 Fehler.

**Tabelle 6: Kognitive Parameter (deklaratives Gedächtnis): Auffindungsfehler (Omission Error) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>**

Deklaratives Gedächtnis	Tag	ZB <sup>groß</sup> (n = 12)			ZB <sup>klein</sup> (n = 12)		
Auffindungsfehler [Anzahl pro Durchlauf] (Omission Error)	1	0,89	±	0,16	0,63	±	0,30
	2	0,81	±	0,26	0,02	±	0,02
	3	0,97	±	0,28	0,00	±	0,00
	4	0,61	±	0,22	0,06	±	0,05
	5	0,69	±	0,23	0,02	±	0,02
	6	0,31	±	0,18	0,00	±	0,00
	7	0,22	±	0,12	0,00	±	0,00
	8	0,25	±	0,13	0,00	±	0,00



**Abbildung 16: Anzahl der Auffindungsfehler pro Durchlauf (Omission Error) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>.**

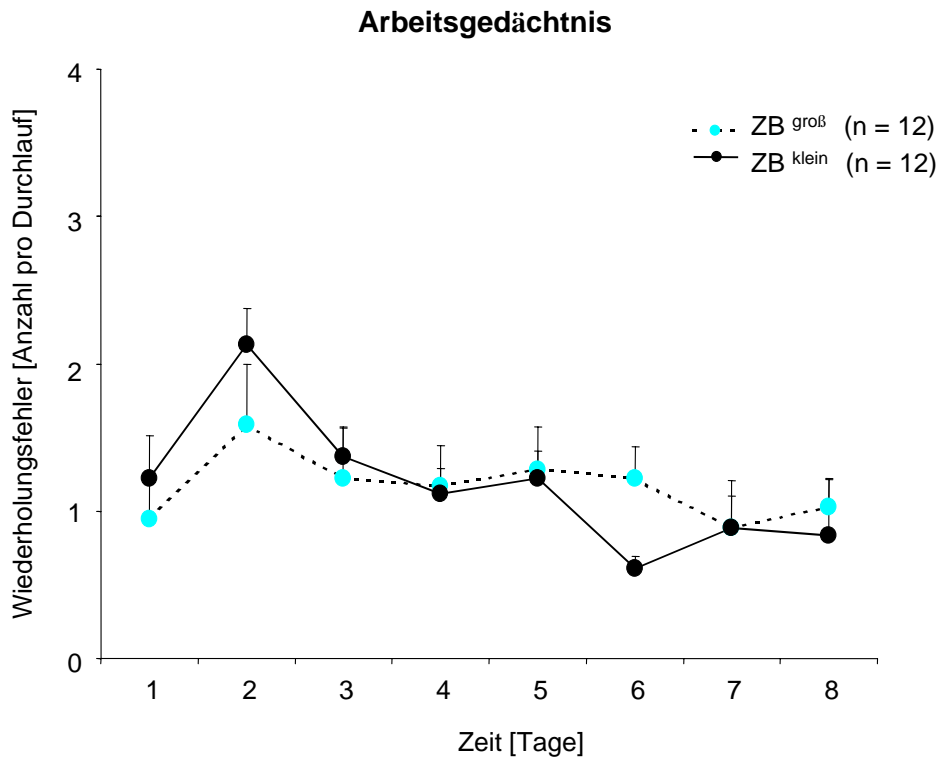
Beiden Versuchsgruppen gelingt es über den 8-tägigen Untersuchungszeitraum hinweg, die Anzahl an Auffindungsfehlern stetig zu verringern (Zeit:  $p = 0,001$ ). Die Gruppe ZB<sup>groß</sup> weist insgesamt eine deutlich höhere Anzahl an Auffindungsfehler auf als die Gruppe ZB<sup>klein</sup>. Der Gruppe ZB<sup>groß</sup> gelingt es auch am Ende der Testphase nicht, keine Auffindungsfehler zu begehen. Die Auffindungsfehler der Gruppe ZB<sup>klein</sup> streben ab Tag 2 bereits der Nulllinie entgegen (Board:  $p = 0,006$ ).

### Arbeitsgedächtnis

**Tabelle 7: Kognitive Parameter (Arbeitsgedächtnis): Anzahl der Wiederholungsfehler (Repeated Choice) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>**

Arbeitsgedächtnis	Tag	ZB <sup>groß</sup> (n = 12)			ZB <sup>klein</sup> (n = 12)		
		Mean	±	SD	Mean	±	SD
Wiederholungsfehler [Anzahl pro Durchlauf] (Repeated Choice)	1	0,94	±	0,29	1,22	±	0,29
	2	1,58	±	0,41	2,13	±	0,24
	3	1,22	±	0,35	1,37	±	0,20
	4	1,17	±	0,28	1,12	±	0,17
	5	1,28	±	0,29	1,22	±	0,19
	6	1,22	±	0,22	0,61	±	0,08
	7	0,89	±	0,22	0,89	±	0,32
	8	1,03	±	0,19	0,83	±	0,38





**Abbildung 17: Anzahl der Wiederholungsfehler pro Durchlauf (Repeated Choice) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>.**

Über den gesamten Versuchszeitraum von 8 Tagen nimmt die Häufigkeit der Wiederholungsfehler bei beiden Gruppen ab (Zeit:  $p = 0,013$ ), wobei keine signifikanten Gruppenunterschiede bestehen.

### 3.3.3 Verhaltensparameter

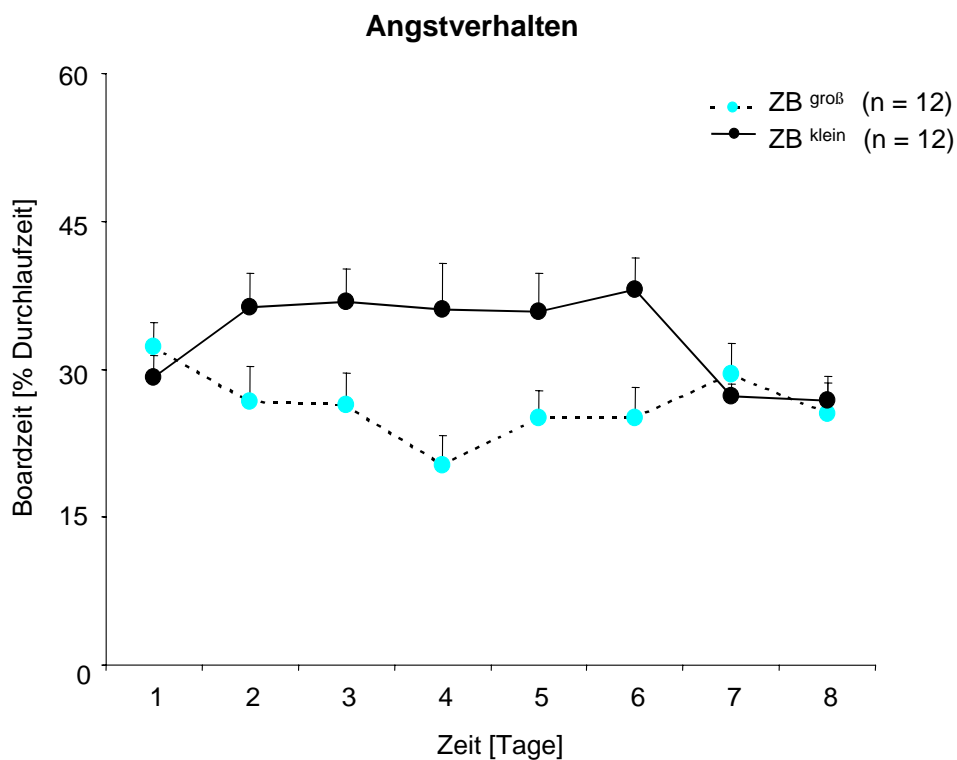
#### Angstverhalten

In den Tabellen 8 bis 10 und den Abbildungen 18 bis 20 sind die für den jeweiligen Parameter errechneten Mittelwerte (MW) und Standardfehler ( $\pm$ SEM) dargestellt.

Im modifizierten Hole-Board-Test (mHBT) kann Angstverhalten anhand folgender Parameter bestimmt werden: Die Gesamtzeit, die pro Durchlauf auf dem Zylinderboard verbracht wird (Time On Board), die Anzahl der Boardbetretungen (Board Entries) pro Durchlauf und die Gesamtzeit der Immobilität (Summe der einzelnen Immobilitätsphasen) pro Durchlauf (Immobility).

**Tabelle 8: Verhaltensparameter (Angst): Boardzeit (Time on Board) der Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>**

Angst	Tag	ZB <sup>groß</sup> (n = 12)			ZB <sup>klein</sup> (n = 12)		
<b>Boardzeit in Prozent der Durchlaufzeit [%] (Time On Board)</b>	1	32,30	±	2,48	29,21	±	2,17
	2	26,68	±	3,60	36,34	±	3,35
	3	26,44	±	3,15	36,88	±	3,29
	4	20,24	±	3,08	36,05	±	4,69
	5	25,01	±	2,85	35,87	±	3,87
	6	25,04	±	3,13	38,06	±	3,20
	7	29,47	±	3,12	27,24	±	1,25
	8	25,53	±	3,09	26,85	±	2,38

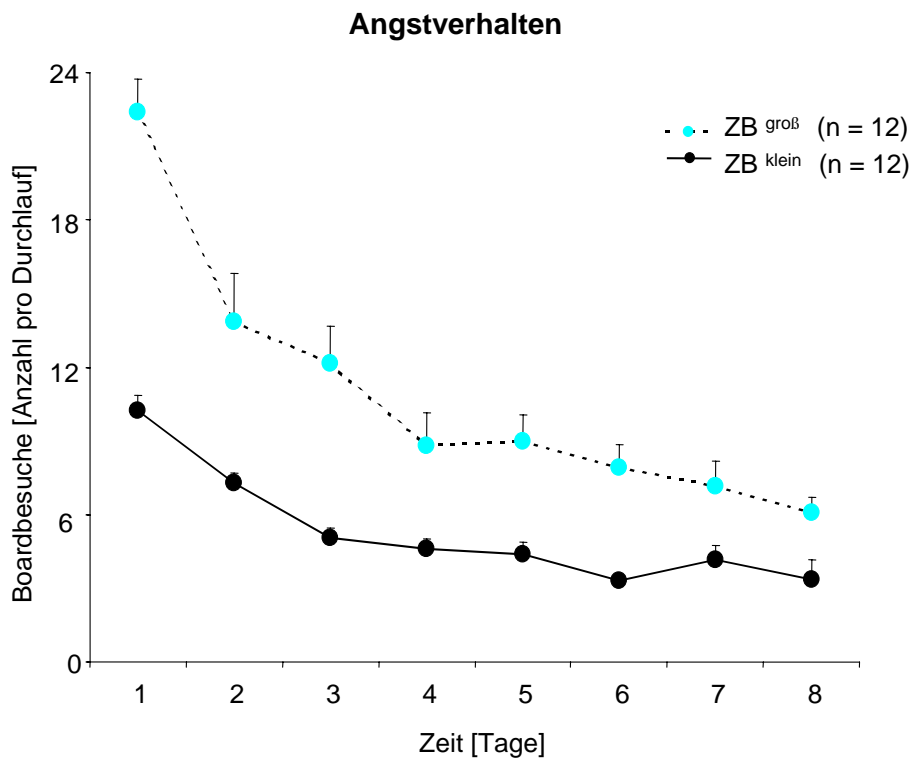


**Abbildung 18: Boardzeit in Prozent der Durchlaufzeit [%] (Time On Board) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>.**

Beide Gruppen verbringen zu Beginn annähernd die gleiche Zeit auf dem Board. Die ZB<sup>klein</sup>-Gruppe steigert im Verlauf der Untersuchung dann die Intervalle auf dem Board, wohingegen die ZB<sup>groß</sup>-Gruppe eine Abnahme verzeichnet (Board:  $p = 0,033$ , Zeit x Board:  $p = 0,047$ ). Am Ende des Versuchs wird das Zylinderboard von beiden Gruppen gleich lang erkundet.

**Tabelle 9: Verhaltensparameter (Angst): Anzahl der Boardbesuche (Board Entries) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>**

Angst	Tag	ZB <sup>groß</sup> (n = 12)			ZB <sup>klein</sup> (n = 12)		
<b>Boardbesuche [Anzahl pro Durchlauf] (Board Entries)</b>	1	22,39	±	1,34	10,26	±	0,61
	2	13,86	±	1,97	07,28	±	0,39
	3	12,17	±	1,50	05,07	±	0,36
	4	08,81	±	1,34	04,58	±	0,41
	5	08,97	±	1,08	04,38	±	0,49
	6	07,92	±	0,92	03,33	±	0,20
	7	07,17	±	1,01	04,17	±	0,55
	8	06,08	±	0,64	03,33	±	0,80

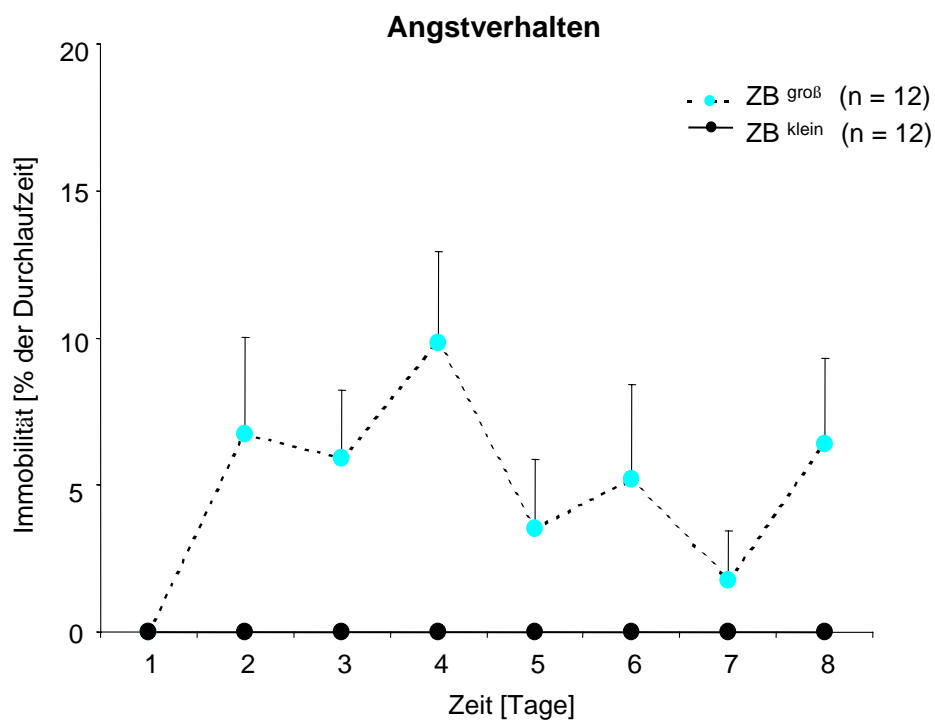


**Abbildung 19: Anzahl der Boardbesuche pro Durchlauf (Board Entries) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>.**

Die Anzahl der Boardbesuche (Board Entries) nimmt über den Versuchszeitraum in beiden Gruppen kontinuierlich ab (Zeit:  $p < 0,001$ ). Die Gruppe ZB<sup>groß</sup> tätigt dabei jedoch mehr Boardkontakte über den gesamten Untersuchungszeitraum als die Gruppe ZB<sup>klein</sup> (Board:  $p < 0,001$ , Zeit x Board:  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 10: Verhaltensparameter (Angst): Immobilität (Immobility) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>**

Angst	Tag	ZB <sup>groß</sup> (n = 12)		ZB <sup>klein</sup> (n = 12)			
<b>Immobilität in Prozent der Durchlaufzeit [%] (Immobility)</b>	1	0,00	±	0,00	0,00	±	0,00
	2	6,73	±	3,30	0,00	±	0,00
	3	5,89	±	2,34	0,00	±	0,00
	4	9,84	±	3,08	0,00	±	0,00
	5	3,51	±	2,34	0,00	±	0,00
	6	5,20	±	3,21	0,00	±	0,00
	7	1,76	±	1,68	0,00	±	0,00
	8	6,40	±	2,92	0,00	±	0,00



**Abbildung 20: Immobilität in Prozent der Durchlaufzeit [%] (Immobility) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>.**

Die Gruppe ZB<sup>klein</sup> zeigt während des gesamten Versuches keine Immobilität. Die Gruppe ZB<sup>groß</sup> ist am Tag 1 ebenfalls nicht immobil, verzeichnet dann aber immobile Phasen ab dem 2. Versuchstag und hält dieses Niveau bis zum letzten Versuchstag aufrecht (Board:  $p = 0,021$ ).

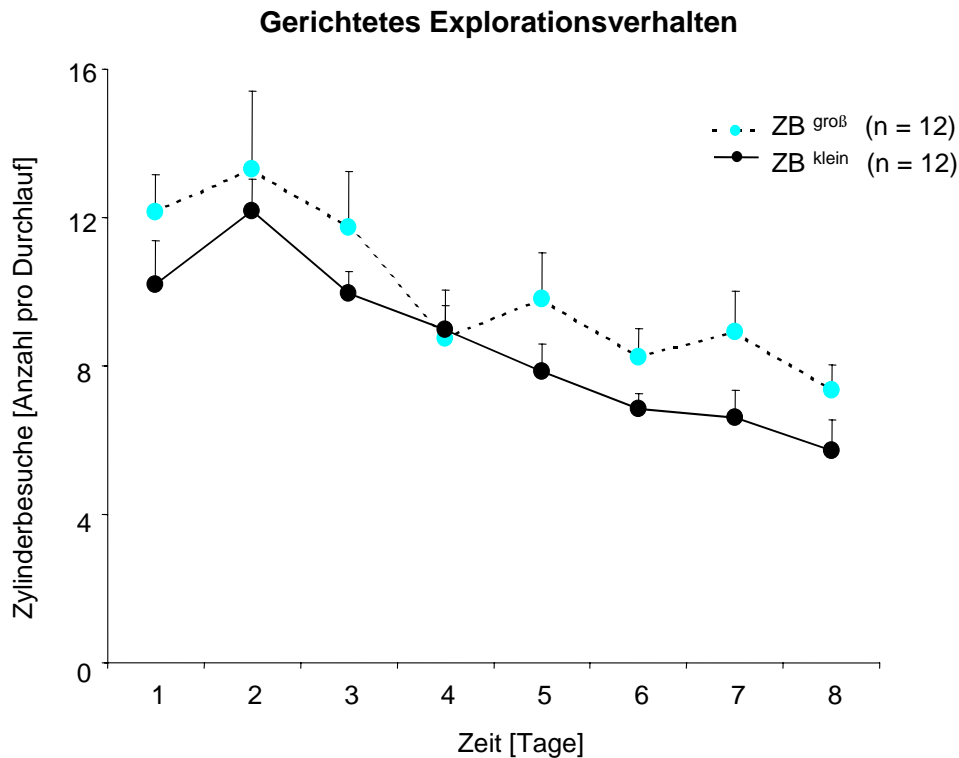
## Exploration

Die folgenden Tabellen und Abbildungen sind Darstellungen der Indikatoren für das Explorationsverhalten aus Mittelwerten (MW) und Standardfehlern ( $\pm$ SEM).

Das Explorationsverhalten wird in dieser Studie durch die Parameter Anzahl der Zylinder, die pro Durchlauf besucht werden (Holes Visited) und die Anzahl der Aufrichtungen, d.h. die Anzahl der Male, die sich die Tiere pro Durchlauf auf die Hinterbeine stellen (Rearings), bestimmt.

**Tabelle 11: Verhaltensparameter (Exploration): Anzahl der Zylinderbesuche (Holes Visited) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>**

Exploration	Tag	ZB <sup>groß</sup> (n = 12)			ZB <sup>klein</sup> (n = 12)		
<b>Zylinderbesuche [Anzahl pro Durchlauf] (Holes Visited)</b>	1	12,14	$\pm$	1,02	10,19	$\pm$	1,18
	2	13,31	$\pm$	2,09	12,17	$\pm$	0,87
	3	11,72	$\pm$	1,53	09,96	$\pm$	0,58
	4	08,75	$\pm$	1,30	08,98	$\pm$	0,65
	5	09,81	$\pm$	1,24	07,86	$\pm$	0,74
	6	08,25	$\pm$	0,75	06,83	$\pm$	0,44
	7	08,92	$\pm$	1,10	06,61	$\pm$	0,75
	8	07,33	$\pm$	0,70	05,72	$\pm$	0,83



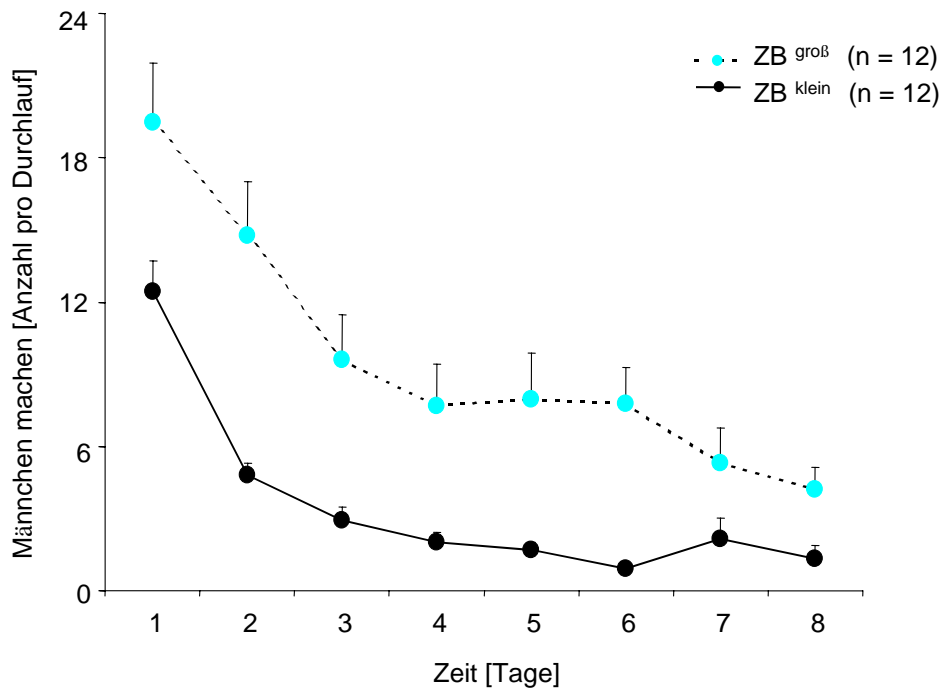
**Abbildung 21:** Anzahl der Zylinderbesuche pro Durchlauf (Holes Visited) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>.

Die Tiere suchen im Laufe der Untersuchungstage weniger Zylinder auf (Zeit:  $p < 0,001$ ). Die Gruppe ZB<sup>groß</sup> sucht dabei über den gesamten Untersuchungszeitraum mehr Zylinder auf als die Gruppe ZB<sup>klein</sup> (Board:  $p = 0,033$ ).

**Tabelle 12:** Verhaltensparameter (Exploration): Anzahl der „Männchen machen“ (Rearings) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>

Exploration	Tag	ZB <sup>groß</sup> (n = 12)			ZB <sup>klein</sup> (n = 12)		
Männchen machen [Anzahl pro Durchlauf] (Rearings)	1	19,47	±	2,45	12,44	±	1,26
	2	14,78	±	2,23	04,81	±	0,50
	3	09,58	±	1,88	02,92	±	0,56
	4	07,69	±	1,73	02,03	±	0,40
	5	07,94	±	1,91	01,70	±	0,30
	6	07,78	±	1,52	00,92	±	0,23
	7	05,31	±	1,46	02,17	±	0,84
	8	04,19	±	0,91	01,33	±	0,55

## Ungerichtetes Explorationsverhalten



**Abbildung 22:** Anzahl der „Männchen machen“ pro Durchlauf (Rearings) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>.

Die Anzahl der „Männchen machen“ nimmt bei beiden Gruppen über den zeitlichen Verlauf kontinuierlich ab (Zeit:  $p < 0,001$ ). Dabei beginnt die Gruppe ZB<sup>groß</sup> mit einer deutlich höheren Anzahl an „Männchen“ und hält ihr Niveau bis zum Versuchende über dem der Gruppe ZB<sup>klein</sup> (Board:  $p = 0,001$ ).

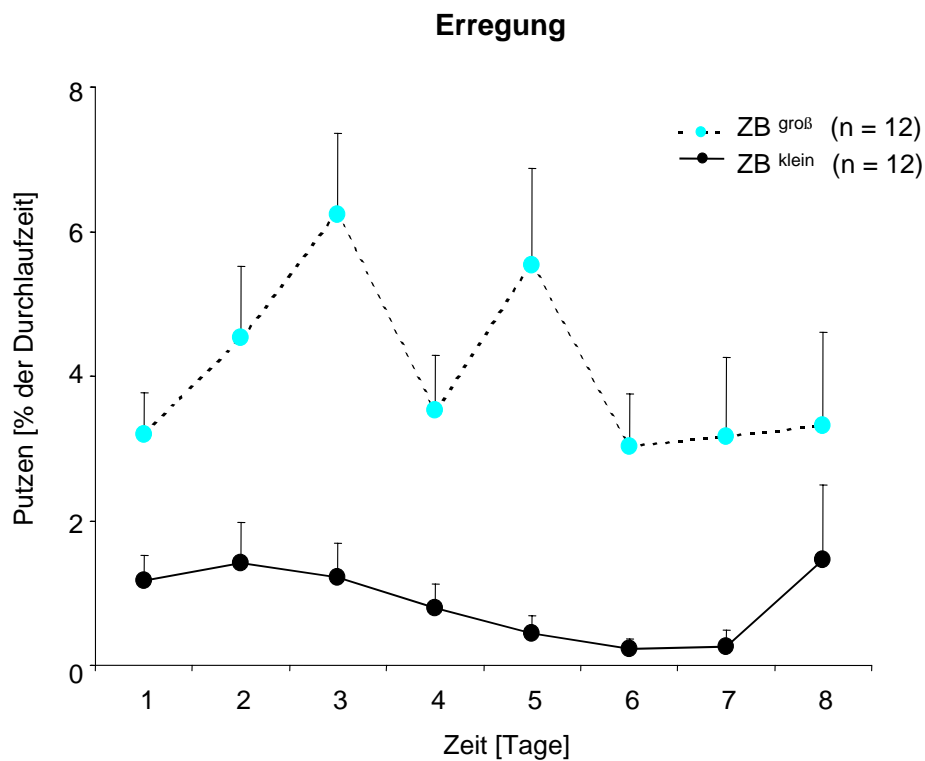
### Erregung

In Tabelle 13 und Abbildung 23 werden die berechneten Mittelwerte (MW) und Standardfehler ( $\pm$ SEM) aufgeführt.

Das „Grooming“ beschreibt das Maß der physiologische Erregung im mHBT und stellt in dieser Studie den prozentualen Anteil aller Putzphasen an der Durchlaufzeit dar.

**Tabelle 13: Verhaltensparameter (Erregung): Putzen (Grooming) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>**

Erregung	Tag	ZB <sup>groß</sup> (n = 12)			ZB <sup>klein</sup> (n = 12)		
<b>Putzen in Prozent der Durchlaufzeit [%] (Grooming)</b>	1	3,20	±	0,57	1,17	±	0,35
	2	4,53	±	0,99	1,42	±	0,57
	3	6,23	±	1,12	1,21	±	0,48
	4	3,53	±	0,76	0,80	±	0,33
	5	5,53	±	1,35	0,44	±	0,25
	6	3,03	±	0,73	0,23	±	0,14
	7	3,16	±	1,09	0,25	±	0,23
	8	3,31	±	1,30	1,45	±	1,04



**Abbildung 23: Putzen in Prozent der Durchlaufzeit [%] (Grooming) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>.**

Putzphasen kommen während des gesamten Versuchszeitraums in beiden Gruppen vor, die Gruppe ZB<sup>groß</sup> widmet der Körperpflege jedoch signifikant mehr Zeit (Board:  $p < 0,001$ , Zeit x Board:  $p = 0,021$ ).



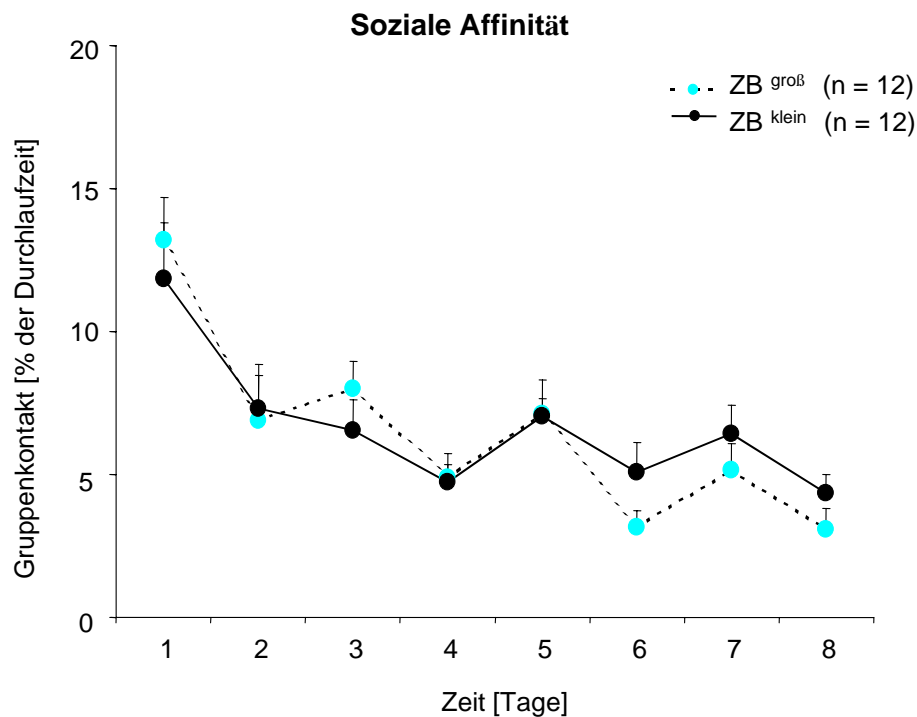
## Soziale Affinität

Tabelle 14 und Abbildung 24 sind auftretenden Mittelwerte (MW) und Standardfehler ( $\pm$ SEM) des Indikators für soziale Affinität zu entnehmen.

Die soziale Affinität wird im mHBT anhand der Zeitdauer beurteilt, die das Versuchstier aufwendet, um Kontakt mit der Gruppe zu halten (Group Contact).

**Tabelle 14: Verhaltensparameter (Soziale Affinität): Gruppenkontakt (Group Contact) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>**

Soziale Affinität	Tag	ZB <sup>groß</sup> (n = 12)			ZB <sup>klein</sup> (n = 12)		
<b>Gruppenkontakt in Prozent der Durchlaufzeit [%] (Group Contact)</b>	1	13,21	$\pm$	1,49	11,86	$\pm$	1,96
	2	06,88	$\pm$	1,95	07,30	$\pm$	1,18
	3	07,98	$\pm$	0,98	06,52	$\pm$	1,10
	4	04,89	$\pm$	0,86	04,71	$\pm$	0,62
	5	07,12	$\pm$	1,19	07,05	$\pm$	0,61
	6	03,14	$\pm$	0,58	05,09	$\pm$	1,01
	7	05,14	$\pm$	0,93	06,42	$\pm$	0,99
	8	03,08	$\pm$	0,72	04,33	$\pm$	0,65



**Abbildung 24: Gruppenkontakt in Prozent der Durchlaufzeit [%] (Group Contact) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>.**

Die Kontaktaufnahmezeit (prozentuale Anteil der Durchlaufzeit) sinkt bei beiden Gruppen während des Versuchs auffallend ab (Zeit:  $p < 0,001$ ), wobei sich der zeitliche Verlauf bei beiden Gruppen unterscheidet. So liegen die Mittelwerte der Gruppe ZB<sup>groß</sup> bis zum Tag 6 fast immer etwas höher als die der Gruppe ZB<sup>klein</sup>, fallen aber ab Tag 6 leicht unter die der Gruppe ZB<sup>klein</sup>. Die Intensität der Kontaktaufnahme unterscheidet sich bei beiden Gruppen nur geringfügig, es bestehen keine signifikanten Unterschiede.

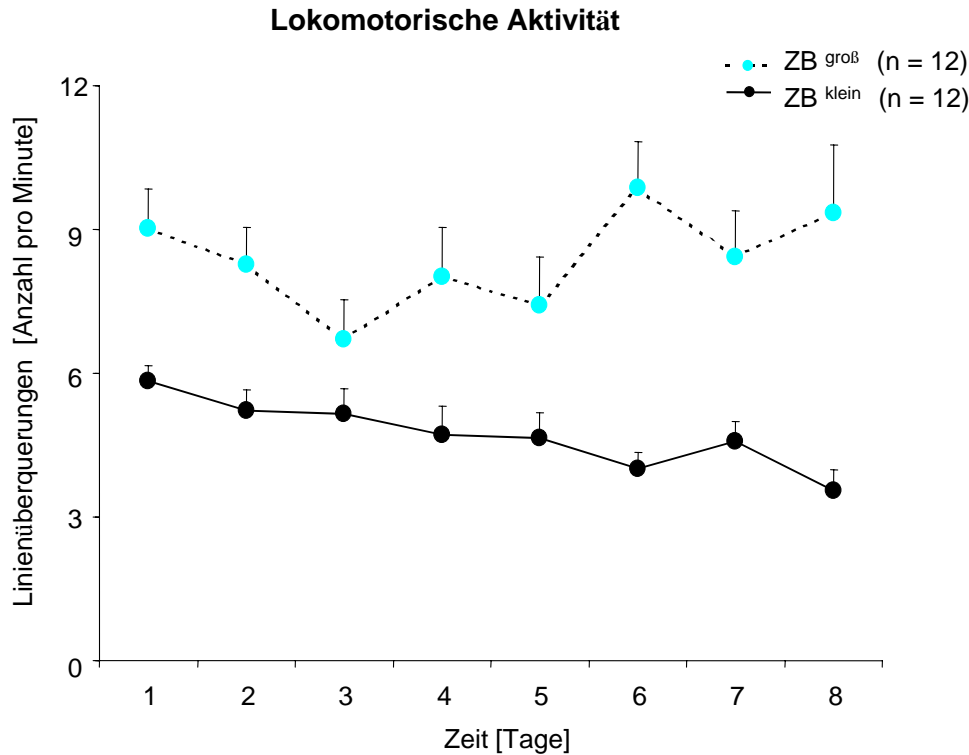
### Lokomotion und Motorik

Die Tabellen 15 und 16 und die Abbildungen 25 und 26 enthalten die errechneten Mittelwerte (MW) und Standardfehler ( $\pm$ SEM).

Zur Bestimmung der lokomotorischen Aktivität der Tiere dient im mHBT die Anzahl der Linienüberquerungen (Line Crossings), die innerhalb einer Minute stattfinden. Die feinmotorische Geschicklichkeit der Tiere wird in dieser Studie anhand der Fresszeit (Time Per Food Intake) bestimmt.

**Tabelle 15: Motorische Parameter (Lokomotorische Aktivität): Anzahl der Linienüberquerungen (Line Crossings) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>**

Lokomotorische Aktivität	Tag	ZB <sup>groß</sup> (n = 12)			ZB <sup>klein</sup> (n = 12)		
<b>Linienüberquerungen [Anzahl pro Minute] (Line crossings)</b>	1	9,02	$\pm$	0,83	5,84	$\pm$	0,33
	2	8,26	$\pm$	0,78	5,23	$\pm$	0,44
	3	6,70	$\pm$	0,82	5,14	$\pm$	0,54
	4	8,01	$\pm$	1,02	4,72	$\pm$	0,59
	5	7,42	$\pm$	1,00	4,66	$\pm$	0,53
	6	9,86	$\pm$	0,96	4,00	$\pm$	0,35
	7	8,44	$\pm$	0,96	4,57	$\pm$	0,41
	8	9,35	$\pm$	1,41	3,54	$\pm$	0,44

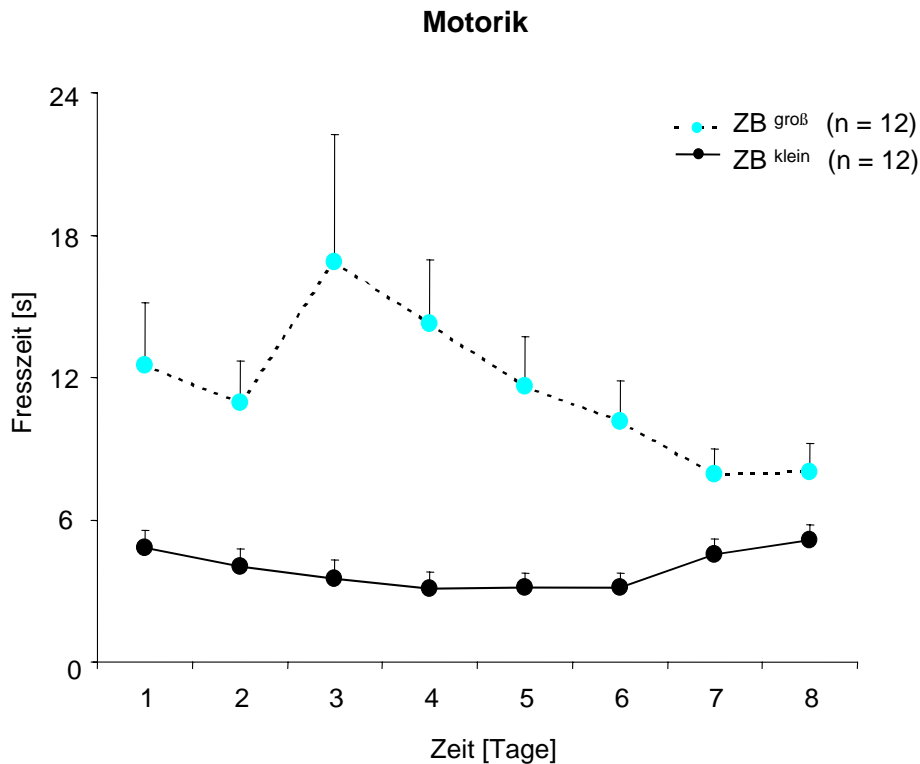


**Abbildung 25: Anzahl der Linienüberquerungen pro Minute (Line Crossings) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>.**

Die Häufigkeit der Linienüberquerungen differiert bei beiden Gruppen deutlich. Die Anzahl der Line Crossings nimmt bei den ZB<sup>klein</sup>-Tieren im Laufe der Untersuchung ab, wobei die Line Crossings der ZB<sup>groß</sup>-Gruppe eher ansteigen. Insgesamt überquert die Gruppe ZB<sup>groß</sup> die Linien häufiger als die Gruppe ZB<sup>klein</sup> (Board:  $p = 0,061$ , Zeit x Board:  $p = 0,007$ ).

**Tabelle 16: Motorische Parameter (Feinmotorische Geschicklichkeit): Fresszeit (Time Per Food Intake) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>**

Fein- motorische Geschick- lichkeit	Tag	ZB <sup>groß</sup> (n = 12)			ZB <sup>klein</sup> (n = 12)		
		Mean	±	SD	Mean	±	SD
Fresszeit in Sekunden [s] (Time Per Food Intake)	1	12,50	±	2,65	4,84	±	0,72
	2	10,96	±	1,75	4,05	±	0,74
	3	16,86	±	5,38	3,51	±	0,81
	4	14,29	±	2,67	3,12	±	0,66
	5	11,64	±	2,09	3,13	±	0,60
	6	10,16	±	1,69	3,13	±	0,61
	7	07,94	±	1,06	4,55	±	0,63
	8	08,01	±	1,19	5,16	±	0,64



**Abbildung 26: Fresszeit in Sekunden [s] (Time Per Food Intake) der beiden Gruppen ZB<sup>groß</sup> und ZB<sup>klein</sup>.**

Die Zeitspanne, die die Tiere zum Fressen des Puffreiskorns benötigen, verläuft bei beiden Gruppen unterschiedlich (Zeit:  $p < 0,001$ ). Die Gruppe ZB<sup>groß</sup> beginnt bereits mit einem höheren Ausgangsniveau als die Gruppe ZB<sup>klein</sup>, von Tag 3 an jedoch sinken die Werte kontinuierlich, fallen deutlich unter das Startniveau, bleiben dann aber über dem der Gruppe ZB<sup>klein</sup>. Die Gruppe ZB<sup>klein</sup> hingegen benötigt zu Beginn nur die Hälfte der Zeit wie Gruppe ZB<sup>groß</sup>. Ihre Werte pendeln bis zu Versuchsende um den Ausgangswert (Board:  $p = 0,006$ , Zeit x Board:  $p = 0,006$ ).

### 3.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Alle Tiere nehmen während des gesamten Versuchs stetig an Gewicht zu und sind in der Lage, Gesamtzeit, Fehlbesuche, Auffindungsfehler und Wiederholungsfehler während des 8-tägigen Untersuchungszeitraum zu reduzieren. Ebenfalls gelingt es beiden Gruppen, die Anzahl an Boardbesuchen, Zylinderbesuchen, „Männchen machen“ und den Gruppenkontakt zu verringern. Dabei bestehen zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede: Die ZB<sup>groß</sup>-Gruppe weist im Vergleich zur ZB<sup>klein</sup>-Gruppe insgesamt eine höhere Gesamtzeit, mehr Fehlbesuche, Auffindungsfehler, Boardbesuche, Zylinderbesuche und Linienüberquerungen auf. Darüber hinaus verbringen sie weniger Zeit auf dem Zylinderboard, machen häufiger Männchen, zeigen längere Putz- und Immobilitätsphasen und eine verlängerte Fresszeit als die Gruppe ZB<sup>klein</sup>. Keine signifikanten Unterschiede bestehen zwischen beiden Gruppen bei der Gewichtszunahme, in der Anzahl an Wiederholungsfehlern und bei der Kontaktaufnahme zur Gruppe.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methoden

#### 4.1.1 Auswahl und Haltung der Tiere

In dieser Studie wurden männliche Sprague-Dawley (SD/CD<sup>+</sup>)-Ratten, die bei Versuchsbeginn ein Alter von 3 Monaten erreicht haben, eingesetzt. Es wurden in der hier vorliegenden Studie Ratten verwendet, da sie aufgrund ihrer Körpergröße relativ einfach und platzsparend zu halten und die Kosten für Anschaffung und Pflege vertretbar sind. Ratten sind nach den Mäusen die zweithäufigste Versuchstierart und obwohl Merkmale wie frühe Zuchtreife, hohe Zuchtraten, kurze Aufzuchtzeiten und platzsparende Unterbringung nach Tierschutzrichtlinien beiden gemeinsam sind, bietet die Ratte gegenüber der Maus als Versuchstier noch Vorteile: Ratten besitzen eine geeignete Größe für Versuchszwecke, die mit operativen Eingriffen verbunden sind. Im Gegensatz zur Maus ist die Ratte groß genug, um relativ problemlos Gefäßzugänge präparieren zu können und ermöglicht so u.a. die Durchführung eines Modells für die komplette EKZ (JUNGWIRTH et al., 2006). Bei Gerbils gestaltet sich das routinemäßige Monitoring der physiologischen Parameter aufgrund ihrer geringen Körpergröße (50 g bis 80 g) äußerst schwierig, was ihren Einsatz als Versuchsmodell erschwert. Ein entscheidender Faktor für den Einsatz von Ratten war aber sicherlich ihre mit höheren Säugetieren - und dem Menschen - vergleichbare Anatomie und Physiologie, die, verbunden mit der geeigneten Größe, wichtige Voraussetzungen für ein Tiermodell darstellen. Ratten des Sprague-Dawley-Stammes wurden als Versuchsmodell hinsichtlich kognitiver und verhaltensbedingter Parameter im eigenen Institut schon öfter bei verschiedenen Fragestellungen eingesetzt. So liegen gesicherte Informationen und Erfahrungen über das Wesen und das Verhalten von Ratten dieses Stammes vor, die zum Vergleich mit den eigenen Daten und zur Interpretation der eigenen Ergebnisse herangezogen werden können.

Bei der Auswahl des Rattenstammes muss auf die Unterschiede zwischen den einzelnen Rattenlinien geachtet werden. Unterschiedliche Fragestellungen bedingen unterschiedliche Eigenschaften der Tiere. So gibt es zwischen den einzelnen Stämmen beispielsweise

signifikante Unterschiede in Bezug auf die Ängstlichkeit und somit in der Ausprägung des Angstverhaltens, die zu unterschiedlichen Ergebnissen in Verhaltenstests wie dem Open-Field-Test oder dem Elevate-Plus-Maze führen können (RAMOS et al., 1997). So weisen Fischer-Ratten beispielsweise einen höheren Ängstlichkeitsgrad auf als Wistar-Ratten (BERT et al., 2002). Bei der Auswahl eines geeigneten Stammes für die Anwendung in einem visuell-konzipierten Verhaltenstest muss auch die unterschiedliche Sehfähigkeit der Rattenstämme bedacht werden. Noch gibt es keine systematischen Studien, die die Sehfähigkeit in Bezug auf das Verhalten bei albinotischen und nicht albinotischen Rattenstämmen quantifizieren oder vergleichen. Eine Untersuchung von Fischer-, Wistar-, und Sprague-Dawley-Ratten konnte jedoch zeigen, dass sich die albinotischen Rattenstämme untereinander in ihrer Sehschärfe nicht wesentlich unterscheiden (PRUSKY et al., 2002). Bei der Interpretation des Angstverhaltens muss darauf geachtet werden, dass sich genetische Faktoren ebenso wie Aufzuchtbedingungen und Umweltfaktoren wesentlich auf angstbedingtes Verhalten auswirken können (REX et al., 1996). Ebenfalls können unterschiedliche morphologische, sensomotorische und lokomotorische Fähigkeiten bei Rattenstämmen beobachtet werden (WEBB et al., 2003). Vergleichsuntersuchungen an verschiedenen Stämmen zeigen, dass sie sich selbst in der Antwort auf Anästhetika unterscheiden. So reagieren verschiedene Inzuchtstämme unterschiedlich auf den analgetischen Effekt von Nalbuphin: Bei Fischer- und Brown-Norway-Ratten konnte nachgewiesen werden, dass sie verhältnismäßig resistent gegen die sedative Wirkung von Medetomidin sind (AVSAROGLU et al., 2007). Der Sprague-Dawley-Stamm wird bevorzugt in Studien der zerebralen Ischämie und in der Schlaganfallforschung eingesetzt (WHISHAW et al., 2003). Es sind umgängliche, leicht zu handhabende Tiere, die fruchtbarer und schnellwüchsiger sind als andere Stämme. Viele Forschungsgruppen setzen Sprague-Dawley-Ratten bei der Untersuchung kognitiver Fragestellungen ein. Auch die institutseigene Arbeitsgruppe kann aufgrund langjähriger Erfahrung mit diesem Stamm gesicherte Informationen über das Wesen und das Verhalten vorweisen, was zu der Entscheidung für die Verwendung des Sprague-Dawley-Stamms maßgeblich beigetragen hat.

Der Einfluss des Geschlechts auf die Lernfähigkeit und Gedächtnisleistung in Standard-Rattenmodellen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Viele Studien beschäftigen sich mit der Frage, ob Geschlechtsunterschiede in der Neuroanatomie und der Neurophysiologie entscheidend für das räumliche Lernen und für räumliche Gedächtnisprozesse sind (VOYER et al., 1995). Die Auswirkungen des Geschlechtsunterschieds auf die Kognition wird aber noch immer hinterfragt. Bei Untersuchungen bezüglich der Lernfähigkeit und des Arbeitsge-

dächtnisses konnte gerade beim Stamm der Sprague-Dawley-Ratten ein klarer Vorteil von männlichen gegenüber weiblichen Tieren gezeigt werden (JONASSON, 2005). Weibliche Tiere weisen untereinander aufgrund der verschiedenen Zyklusphasen einen unterschiedlichen Hormonstatus im Blut auf und zyklusbedingte Verhaltensänderungen sind die Folge. Um einen homologen Tierpool für die vorliegende Studie gewährleisten zu können, müsste der Zyklus von weiblichen Ratten mit Hormonen synchronisiert oder die weiblichen Tiere einer Kastration unterzogen werden. Das hätte jedoch insgesamt eine höhere Belastung der Tiere im Versuch zur Folge. Zusätzlich entsteht durch die Hormonbehandlung oder den notwendigen operativen Eingriff zusätzlicher Kosten- und Personalaufwand. Dieses Problem wird mit der Verwendung von männlichen Ratten, die keinen zyklusbedingten Hormonschwankungen unterliegen und somit eine gleichförmige Tiergruppe darstellen, umgangen.

Das Alter der Ratten zu Versuchsbeginn wurde auf 3 Monate festgelegt, um zu gewährleisten, dass alle Tiere die Zuchtreife erreicht haben. Diese tritt gewöhnlich mit 8 bis 10 Wochen ein und stellt den Übergang von der Pubertät ins Erwachsenenalter dar. Wie Langzeitstudien an Ratten belegen, nimmt das Spielverhalten mit dem Eintritt in die Pubertät ab der 8. Woche kontinuierlich ab (VAN DEN BERG et al., 1999). Mit 11 Wochen kann gewährleistet werden, dass das Verhalten aller Tiere im mHBT dem Verhalten adulter Ratten entspricht. Wie Deprivationsstudien zeigen konnten, ist die jugendliche Periode zwischen dem 21. und 55. Lebensstag enorm wichtig für die Entwicklung von normalem Verhalten bei Ratten. Werden in dieser Zeit Ratten isoliert gehalten, zeigen sie im Erwachsenenalter Defizite in ihrem Sozialverhalten (VAN DEN BERG et al., 1999). Um den Ratten eine verhaltensgerechte Entwicklung bieten zu können, werden die Tiere in der vorliegenden Studie nach ihrer Ankunft 11 Tage lang in standardisierten Makrolon Typ IV-Käfigen in Vierergruppen gehalten und später weiterhin als Gruppe in ihren „Homecages“ umgesetzt. Diese Gruppenhaltung ist entscheidend für die Ausprägung und Auslebung der typischen Verhaltensweisen von Ratten.

Die Betreuung und Pflege der Tiere sowie die Reinigung ihrer „Homecages“ wird immer von der gleichen Person, dem Untersucher, durchgeführt, um die Tiere nicht durch andere Personen und damit verbundenen fremden Gerüchen unnötigem Stress auszusetzen. Die regelmäßige Reinigung der „Homecages“ gewöhnt die Tiere an die Handhabung durch den Untersucher. Dies trägt dazu bei, den Stress, dem die Tiere während experimenteller, veterinärmedizinischer und haltungsbedingter Manipulationen ausgesetzt sind, zu minimieren (BURN et al., 2006).



Um die Tiere an menschliche Stimmen und einen mit der Haltung und Pflege der Tiere verbundenen Lärmpegel zu gewöhnen und sie von eventuell auftretenden Geräuschen außerhalb des Tierstalls abzuschirmen, dient das in der Hellphase eingeschaltete Radio. Das Radio schafft einen gleichbleibenden Geräuschpegel, der einen Wert von 50 dB nicht übersteigt, da vermehrter Lärm zu Angstreaktionen der Tiere führen kann. Der Einfluss von Geräuschen aus der Haltungsumgebung auf das Spontanverhalten von Ratten wurde bereits untersucht (BROADHURST, 1957). Es konnte eine unterschiedlich starke Wirkung von Lärm mit geringer (78 dB) und hoher (94 dB) Intensität auf das Verhalten von Ratten nachgewiesen werden. Seither gehörte ein vorher klar definierter Geräuschpegel grundsätzlich zu vielen Studien. PRIOR (2006) untersuchte in seiner Studie, wie sich akustische Unterschiede in der Umgebung auf die Lernfähigkeit und Gedächtnisleistung von Ratten unter ansonsten gleichen Testbedingungen auswirken. Er konnte zeigen, dass ein bestimmter Geräuschpegel positiven Einfluss auf die Anzahl der Fehler und die benötigte Durchlaufzeit hat. Auch das Explorationsverhalten von Ratten wird von den Geräuschen ihrer Umgebung beeinflusst. Die physiologische Grundlage der von PRIOR (2006) beobachteten Effekte ist jedoch noch weitgehend unbekannt. Die Auswirkungen von Umgebungsgeräuschen auf das Verhalten und das Gedächtnis von Tieren könnten eine Erklärung dafür liefern, weshalb es zu unterschiedlichen Ergebnissen zwischen einzelnen Studien kommen kann, obwohl diese die gleichen Rattenstämme und scheinbar die gleichen experimentellen Protokolle verwenden (PRIOR, 2006). Um die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit anderen institutseigenen Studien vergleichen zu können, wurde in der hier vorliegenden Studie ebenfalls ein Radio zur Erzeugung eines gleichbleibenden Geräuschpegels eingesetzt.

Das tägliche Wiegen der Tiere dient zum einen einer genauen Dokumentation des Gewichtsverlaufs und zum anderen der Beurteilung von Allgemeinbefinden, Gesundheitszustand und Verhalten der ganzen Gruppe. Zeigen Tiere Desinteresse gegenüber dem Geschehen oder sondern sich von der Gruppe ab, so kann das ein Hinweis auf Krankheit sein. Krankheitsanzeichen bei Ratten sind beispielsweise Veränderungen an den Augen (das sogenannte „Brillenaugen“ tritt bei Tieren auf, die sich nicht regelmäßig putzen), asymmetrische oder veränderte Körperproportionen und zu lange Schneidezähne. Die Schneidezähne wachsen bei den Ratten lebenslang nach. Zu lange Zähne weisen auf eine gestörte Nahrungsaufnahme hin, denn unter physiologischen Umständen behalten die Schneidezähne durch den natürlichen Abrieb bei der Futteraufnahme stets eine annähernd gleiche Länge bei. Ein gestörtes Allgemeinbefinden wird auch durch eine „schlafte“ Körperhaltung, also einen reduzierten Muskeltonus angezeigt (WISHAW et al., 1999),

weshalb der Untersucher beim täglichen Handling der Ratte auf deren Körperspannung und Körperhaltung achten muss. Da bei keinem der Tiere über den gesamten Studienverlauf hinweg Anzeichen für ein gestörtes Allgemeinbefinden auftraten, kann angenommen werden, dass alle Tiere den Versuch gesund und mit ungestörtem Allgemeinbefinden absolviert haben.

Die aufgeführten angewendeten Maßnahmen sind für einen standardisierten und reproduzierbaren Ablauf unerlässlich.

#### **4.1.2 Übertragbarkeit von Tiermodellen auf den Menschen**

Um zugrundeliegende Mechanismen kognitiver Defizite zu untersuchen, werden sehr häufig Nagetiermodelle eingesetzt (STECKLER und MUIR, 1996). Es wird jedoch kontrovers diskutiert, ob Nicht-Primaten-Modelle, wie beispielsweise das Nagetiermodell, Erkenntnisse über Kognition liefern können, die auf den Menschen übertragbar und relevant für die Humanmedizin sein können. Grundlegende Unterschiede gibt es zwischen Verhaltensparadigmen, die zur Evaluierung kognitiver Defizite bei Nagetieren angewendet werden und denen, die beim Menschen erfasst werden (STECKLER und MUIR, 1996). Inwieweit eine speziesübergreifende Generalisierung von neuronalen Strukturen und deren vermittelten Gedächtnisleistungen möglich ist, wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Welche kognitiven Prozesse die Ratte in den Verhaltenstests nützt und ob diese mit den Prozessen vergleichbar sind, denen sich der Mensch bei neuropsychologischen Tests bedient, bleibt also weiterhin zu diskutieren. Die Aussagekraft von Informationen, die bei einem Verhaltenstest über das Gedächtnis ermittelt werden, muss kritisch betrachtet werden. Wie ähnlich ein kognitiver Test angewendet werden muss, um die Ergebnisse von Ratten und Menschen vergleichen zu können und ob und wie sich die menschliche Fähigkeit zu Sprechen auf den Vergleich von Mensch und anderen Spezies auswirken könnte, bleibt zu bedenken. Mit komplexen Systemen jedoch scheint es zu gelingen, menschliche kognitive Funktionen widerspiegeln zu können (DECKER, 1995).

Weiterhin muss bedacht werden, ob sich speziespezifische Unterschiede auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auswirken können. Ratten besitzen einen ausgeprägten Geruchssinn, der ihnen unter anderem dabei behilflich ist, Artgenossen zu erkennen, bei Weibchen den Zyklusstand festzustellen, die Stellung in der sozialen Rangordnung einzuschätzen und ihre Umgebung zu erkunden. Dieser ausgeprägte Geruchssinn könnte den Tieren bei manchen Versuchen helfen, versteckte Futterbelohnungen aufzufinden, so dass nicht unterschieden

werden kann, ob das Auffinden ihre kognitive Leistungsfähigkeit widerspiegelt oder auf ihrem Geruchssinn basiert. In der vorliegenden Studie kann ein Einfluss des Geruchssinns auf die kognitiven Ergebnisse ausgeschlossen werden, da alle Zylinder unterhalb des Gitters mit der gleichen Anzahl an Puffreiskörnern bestückt und die Zylinder selbst mit Johannisbeeraromalösung ausgestrichen werden. Damit wird gewährleistet, dass alle Zylinder gleich riechen und die Ergebnisse der kognitiven Fähigkeit nicht durch den Geruchssinn verfälscht werden. Argumente wie der Unterschied im evolutionärem Rang oder der Morphologie zwischen Primaten und Nicht-Primaten, die gegen die Anwendung von Nagermodellen angeführt werden, sind hingegen nicht tragbar. Bei der Anwendung von Nagern in der Erforschung von kognitiven Funktionen darf nicht vergessen werden, dass sie ein Modell darstellen. Dieses Modell hat auf dem Gebiet der kognitiv-verhaltensassoziierten Pharmakologie grundlegende Bedeutung und scheint von ethischer Seite besser vertretbar zu sein als Primatenversuche. Obwohl Primaten eine engere evolutionäre Verwandtschaft mit dem Menschen aufweisen, sind sie keinesfalls ein dem Menschen gleichwertiges Forschungsmodell, weil selbst eine evolutionäre Verwandtschaft beispielsweise keine Übereinstimmung der Pharmakodynamik garantiert (D'MELLO und STECKLER, 1996).

Nach STECKLER und MUIR (1996) ist die Prozessdynamik ein weiterer entscheidender Faktor bei der Interpretation von Versuchsergebnissen. Zwischen den einzelnen Spezies muss von einem unterschiedlichen Prozess der Informationsverarbeitung ausgegangen werden. So benötigen Ratten im Vergleich zum Menschen länger, um im Verhaltenstest gebräuchliche Lernprinzipien zu verstehen. Wird mit ihnen jedoch intensiver geübt, besteht die Gefahr, dass es zu einer Automatisierung der Gedächtnisfunktion kommt und andere Teile des Gedächtnissystems als beim Menschen überprüft werden. Die Versuchsanordnung muss also gewährleisten, dass wirklich flexible kognitive Prozesse bewertet werden.

KOLB (1984) zeigte in einer Vergleichsstudie, dass die Möglichkeit besteht, ansatzweise vergleichbare Funktionen der Kognition bei Mensch, Primaten und Ratten zu überprüfen. Obwohl sich das relative Volumen des frontalen Kortex beträchtlich zwischen den Säugetierklassen unterscheidet, scheint seine Funktion erstaunlich einheitlich zu sein. Werden die scheinbar vergleichbaren Bereiche des frontalen Kortex von Mensch und Ratte geschädigt, kommt es bei beiden Spezies zu ähnlichen Symptomen wie zum Beispiel Verhaltensveränderungen (KOLB, 1984; KOLB und ROBBINS, 2003).

### 4.1.3 Kleines Zylinderboard

In dieser Studie wird das bestehende Testsystem des mHBT, das Kleine Zylinderboard, in der Anzahl an Zylindern, der Größe und dem Schwierigkeitsgrad verändert, um den Test so gestalten zu können, dass er optimal einsetzbar ist und seine Laborkapazität optimal ausgeschöpft werden kann.

Der mHBT nach Ohl bietet als erster und bisher einziger Test gegenüber anderen Verhaltenstests die Möglichkeit, in nur einem Test kognitive, emotionale, motorische und motivationsbedingte Parameter untersuchen zu können. Die Analyse der kognitiven Parameter lässt in die Funktion der verschiedenen Gedächtnissysteme einblicken und ermöglicht außerdem, aufgrund von Explorations- und Angstverhalten, sozialer Affinität und Erregungsgrad, Rückschlüsse auf verschiedene Verhaltensbereiche zu ziehen. Durch diese komplexe Analyse kann das Gesamtverhalten eines Tieres umfassend und realistisch untersucht und mit geringem Tier- und Zeitaufwand relativ objektiv beurteilt werden (OHL et al., 2001b). Des Weiteren werden im mHBT nach Ohl auch motorische Fähigkeiten der Tiere überprüft. Der mHBT bedient sich des natürlichen Erkundungs- und Futtersuchverhaltens der Tiere, ohne dabei einen negativen Stimulus wie Futter- oder Wasserentzug oder Isolation einzusetzen. Da Ratten neues Futter erst aufnehmen, nachdem sie es einige Zeit erprobt bzw. sie ein anderes Tier beim Fressen des neuen Futters beobachtet haben, werden sie schon einige Tage vor Testbeginn mit Puffreis aus der Hand des Untersuchers angefütert. Das Anbieten von Puffreis dient der Gewöhnung an die spätere Futterbelohnung im mHBT und macht die Tiere zusätzlich mit dem Untersucher vertraut. Die Tiere wurden in dem sogenannten „Homecage“ in Gruppen gehalten und durch die Kombination aus Wohnabteil und Versuchsarena ist es den Tieren möglich, auch während des Tests visuellen und olfaktorischen Kontakt zu ihren Gruppenmitgliedern aufzunehmen. Weitere Vorteile des „Homecage“ bestehen darin, dass die Tiere nicht zu einer entfernt gelegenen Testarena transportiert werden müssen, sie sich durch die räumliche Nähe von Wohnabteil und Versuchsarena an die Testsituation gewöhnen können und somit ihre gewohnte Umgebung für den Test nicht verlassen müssen. Das Konzept des „Homecage“ basiert auf der Annahme, dass Nagetiere alle Facetten ihres Verhaltenrepertoires nur dann zeigen, wenn ihnen eine vielfältige und angemessene Testumwelt zur Verfügung steht (OHL und KECK, 2003).

Der verwendete Versuchsaufbau minimiert also im Vergleich zu anderen Verhaltenstests deutlich die Stress- und Angstbelastung der Tiere, da sie während des Tests Kontakt zur

Gruppe halten können und nicht extra für den Test transportiert werden müssen. OHL und FUCHS (1999) konnten in ihrer Studie nachweisen, dass chronischer Stress das deklarative Gedächtnis negativ beeinflusst. Darüber hinaus fanden sie heraus, dass die Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit auch nach Ende der Stresseinwirkung bestehen bleiben.

Für den mHBT gibt es eine Vielzahl an Anwendungsmöglichkeiten. So wurde er beispielsweise eingesetzt, um den Effekt eines tief hypothermen Kreislaufstillstands auf die Gedächtnisleistung zu untersuchen (STARKER, 2005) oder um den Zusammenhang zwischen der zerebralen Entzündungsreaktion und der kognitiven Leistungsfähigkeit nach EKZ bei Ratten zu detektieren (KELLERMANN et al., 2006).

#### **4.1.4 Großes Zylinderboard**

KELLERMANN et al. (2006) führten bei ihrer bereits erwähnten Studie den mHBT mit Hilfe eines Testsystems durch, bei dem die Vertiefungen mit durch eine Rückstellfeder beweglichen Deckeln verdeckt werden. Diese Deckel müssen von der Ratte mit den Pfoten geöffnet und offen gehalten werden, damit sie an die Futterbelohnung gelangen kann. Dabei muss bedacht werden, dass Ratten mit eingeschränkten motorischen Fähigkeiten möglicherweise nicht in der Lage sind, den Deckel zu öffnen und somit auch die Futterbelohnung nicht fressen können. Eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit von Ratten, die mit dem mHBT mit Deckelsystem getestet werden, könnte deshalb durch eingeschränkte motorische Fähigkeiten der Tiere bedingt werden. Um die motorische Komponente bei dieser Studie zu vereinfachen und um zu verhindern, dass möglicherweise mangelnde motorische Fähigkeiten für bestimmte kognitive Ergebnisse verantwortlich sind, wurden in dieser Studie Zylinder anstatt Deckel verwendet. Die Zylinder bieten den Vorteil, die Vertiefungen durch ihre Höhe ebenfalls blickdicht zu verdecken und ermöglichen es den Tieren, leichter an die Futterbelohnungen zu gelangen. Anstatt einen Deckel mit der Pfote bewegen und diesen beim Herausholen der Futterbelohnung offen halten zu müssen, können die Tiere den Puffreis beim Zylindertestsystem einfach durch Überwinden des Zylinderrandes erreichen. So kann eine Beeinflussung der kognitiven Ergebnisse durch eine motorische Komponente ausgeschlossen werden. Durch die Zylinder wird die motorische Schwierigkeit des Tests deutlich reduziert und die Ergebnisse der kognitiven Leistung nicht durch die motorische Komponente beeinflusst. Motorisch stellt das Zylindersystem einen leichter zu bewältigenden Test für die Tiere dar. Die Erhöhung der Zylinderanzahl beim Großen Zylinderboard steigert aber

gleichzeitig die Anforderungen an die kognitive Leistungsfähigkeit. Dadurch stellt das Große Zylinderboard für die Ratten eine kognitiv anspruchsvollere Variante dar.

Der unterschiedliche Schwierigkeitsgrad zwischen den beiden Versuchsvarianten wird durch die höhere Anzahl an Zylindern beim Großen Zylinderboard erreicht. Während beim Kleinen Zylinderboard 10 Zylinder verwendet werden, werden beim Großen Zylinderboard 17 Zylinder eingesetzt. Die Anzahl an Zylindern musste aus technischen und praktikablen Gründen auf 17 begrenzt werden. Die Erhöhung der Zylinderanzahl bringt ebenfalls aus technischen Gründen eine Vergrößerung der Versuchsarena mit sich. Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass eine zu starke Vergrößerung der Versuchsarena eventuell das Verhalten der Ratten beeinflussen kann, weil sie gegenüber weiten und offenen Flächen eine angeborene Scheu aufweisen. Um darüber hinaus auch transportfähig zu bleiben, durfte die Versuchsanordnung des Großen Zylinderboards eine Türbreite von 80 cm nicht überschreiten. Aus Stabilitätsgründen konnte nur eine maximale Länge von 170 cm realisiert werden.

Um zu verhindern, dass die Ratten die Zylinder mit der Futterbelohnung am Geruch erkennen und ihre kognitive Leistungsfähigkeit durch den Geruchssinn beeinflusst wird, werden alle Zylinder unterhalb der Gitter mit 15 Puffreiskörnern bestückt. Da die markierten Zylinder als Futterbelohnung jeweils nur 1 Puffreiskorn mehr enthalten und es eher unwahrscheinlich ist, dass Ratten trotz des guten Geruchssinns 16 von 15 Puffreisstücken differenzieren können, kann davon ausgegangen werden, dass alle Zylinder für die Ratten gleich riechen und die Ergebnisse der Kognition nicht durch den Geruchssinn verändert werden. Deshalb werden auch die Pflastermarkierungen bereits am Tag vor Testbeginn an 3 der Zylinder angebracht. Damit soll gewährleistet werden, dass der Geruch des Pflasterklebers über Nacht verfliegen kann und alle Zylinder gleich riechen. Auch die Johannisbeeraromalösung, mit der alle Zylinder ausgewischt werden, soll dazu beitragen, dass keine Unterschiede hinsichtlich des Geruchs zwischen den Zylindern bestehen. Mit Hilfe dieser Maßnahmen kann ausgeschlossen werden, dass der Geruchssinn Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit und das Verhalten nimmt.

In jeder Gruppe werden die mit Pflasterstreifen markierten Zylinder täglich nach einer festgelegten Liste, die die jeweilige Zylinderkombination für den entsprechenden Tag vorgibt, umgesteckt. Die Kombinationsmöglichkeiten richten sich nach der Gesamtzahl der vorhandenen Zylinder. Bei der ZB<sup>klein</sup>-Gruppe sind 10 Zylinder vorhanden, die von 1 bis 10 durchnummeriert werden. Dementsprechend liegen die Zahlen der Zylinderkombinationen der ZB<sup>klein</sup>-Gruppe zwischen 1 und 10. Da bei der ZB<sup>groß</sup>-Gruppe 17 Zylinder vorhanden sind,

liegen die Zahlen der Zylinderkombinationen zwischen 1 und 17. Die unterschiedlichen Zylinderkombinationen der beiden Gruppen sind also durch die verschiedene Gesamtzahl an Zylindern bedingt.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Physiologische Parameter

Die Kontrolle der Tiergesundheit ist aus Tierschutzgründen geboten. Darüber hinaus ist es das Ziel der vorliegenden Studie, beide Testsysteme in Bezug auf Kognition und Verhalten bei gesunden Tieren zu vergleichen. Da nicht physiologische Zustände eine Verhaltensveränderung mit sich bringen können, ist die Kontrolle der Gesundheit äußerst wichtig.

Die tägliche Überprüfung des Allgemeinbefindens darf für den Labornager nicht invasiv sein und sollte aus praktischen Gründen auch nicht zuviel Zeit in Anspruch nehmen (WISHAW et al., 1999). Gesunde Labornager sind lebhaft, neugierig, nicht aggressiv und weder die äußere Erscheinung noch das Verhalten weisen auf Krankheitsanzeichen hin. Ein einfacher Parameter, das Allgemeinbefinden zu beurteilen, stellt die tägliche Gewichtskontrolle dar. Zusätzlich werden die Tiere noch in der Gruppe beobachtet, wobei gleichzeitig auf Farbe und Konsistenz der Ausscheidungen geachtet wird.

Es kann erwartet werden, dass alle Tiere den Versuch gesund und unbeeinträchtigt absolvieren, da weder ein operativer Eingriff noch eine Medikation erfolgt.

#### 4.2.1.1 Allgemeinuntersuchung

Bei allen Tieren liegen über den gesamten Untersuchungszeitraum keine Anzeichen von Krankheit und Verletzungen wie z.B. mangelnde Körperpflege (WHISHAW et al., 1999) vor, weshalb angenommen werden kann, dass das Verhalten und die Kognition in dieser Studie nicht durch Störungen im Allgemeinbefinden beeinflusst werden.

#### 4.2.1.2 Körpergewicht

Veränderungen im Körpergewicht von Tieren können Anzeichen von Krankheit, Verletzungen, Mangelernährung oder Entwicklungsfehlern darstellen. Auch die Position des einzelnen Tieres in der sozialen Rangordnung nimmt Einfluss auf den Gewichtsverlauf. Rangniedere Tiere sind leichter und nehmen im Vergleich zu ranghöheren Tieren weniger zu. Gesunde männliche Ratten nehmen normalerweise bis an ihr Lebensende an Gewicht zu, wobei sich die einzelnen Stämme in ihrer Gewichtsentwicklung unterscheiden (WHISHAW et al., 1999). Rattenböcke können ein maximales Gewicht von 800 g erreichen, während Weibchen selten schwerer als 400 g werden (WEISS et al., 2003).

In der vorliegenden Studie steigt das Körpergewicht in beiden Gruppen über den gesamten Untersuchungszeitraum konstant an, ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht nicht. Damit wird deutlich, dass keine der beiden Versuchsvarianten das Allgemeinbefinden und somit die Tiergesundheit beeinflusst und dass die Testergebnisse nicht durch physische oder soziale Faktoren beeinträchtigt werden. Tendenziell nimmt allerdings die Gruppe ZB<sup>klein</sup> im Vergleich zur Gruppe ZB<sup>groß</sup> mehr an Gewicht zu. Im Vergleich zur ZB<sup>klein</sup>-Gruppe muss sich die ZB<sup>groß</sup>-Gruppe mit einer insgesamt größeren Versuchsarena vertraut machen, so dass die tendenziell geringere Zunahme der Gruppe ZB<sup>groß</sup> auf dieses größere Platzangebot, bedingt durch den Größenunterschied der Versuchsarena und des Wohnbereichs, zurückzuführen sein kann. Nachdem sich die Tiere an die neue Umgebung im Test gewöhnt haben, weisen sie ab Tag 3 einen ähnlichen Gewichtszuwachs wie die Tiere der Gruppe ZB<sup>klein</sup> auf. Das Gewicht unterliegt auch bei Versuchstieren natürlichen Schwankungen und ist beispielsweise auch von der angebotenen und aufgenommenen Futtermenge und der Darreichungsform abhängig. Deshalb muss die unterschiedliche Darreichungsform des Futters und die angebotene Futtermenge bei der Betrachtung des Körpergewichts in beiden Versuchsgruppen bedacht werden. Der ZB<sup>klein</sup>-Gruppe wird das Futter über 3 Futterraufen angeboten, während der ZB<sup>groß</sup>-Gruppe das Futter über eine Futterleiste zur Verfügung steht. Da jedoch die Fläche der Futterraufen annähernd der Fläche der Futterleiste entspricht und das Futter in beiden Versuchsgruppen in gleichen Mengen ad libitum angeboten wird, kann davon ausgegangen werden, dass alle Tiere die gleichen Voraussetzungen haben, an Futter zu gelangen.

Die Tiere werden stets zur gleichen Uhrzeit und in der gleichen Reihenfolge gewogen. Der gleichförmige Ablauf der täglichen Körpergewichtsmessung soll die Erfassung möglicher



tagesabhängiger Gewichtsschwankungen so gering wie möglich halten und damit die Vergleichbarkeit der Gewichte an den einzelnen Versuchstagen gewährleisten.

#### **4.2.1 Kognitive Parameter**

Durch die Analyse der kognitiven Parameter im mHBT kann die Lernleistung und die Funktionalität sowohl des Arbeitsgedächtnisses als auch des deklarativen Gedächtnisses überprüft werden. Die Tiere müssen das visuell-räumliche Testprinzip erlernen, indem sie markierte Zylinder mit der Futterbelohnung assoziieren und nicht wahllos die Zylinder nach Futter absuchen.

Im mHBT wird die kognitive Funktion der Tiere anhand folgender Parameter bewertet: Gesamtzeit (Time Complete), Auffindungsfehler (Omission Error), Fehlbesuche (Wrong Choice) und Wiederholungsfehler (Repeated Choice).

##### **4.2.1.1 Kognitive Leistungsfähigkeit**

Die kognitive Leistungsfähigkeit der Tiere wird anhand der Gesamtzeit, die sie zur Absolvierung des Tests benötigen, beurteilt. Ist die Gesamtzeit verlängert, spricht dies für eine beeinträchtigte kognitive Leistung. Beiden Gruppen gelingt es, die benötigte Gesamtzeit über den 8-tägigen Untersuchungszeitraum zu reduzieren, was bedeutet, dass die Tiere in zunehmender Weise zielgerichtet handeln und beide Gruppen den Test erlernen. Die Gesamtzeit wird aber auch von Verhaltensparametern beeinflusst. So hängt die Gesamtzeit nicht nur davon ab, ob das Tier einen befüllten Zylinder sofort oder erst nach mehrmaligen Fehlversuchen findet, sondern wird auch von der Motivation des Tieres, seiner Ängstlichkeit und den Immobilitäts- und Putzphasen zwischen den einzelnen Zylinderbesuchen beeinflusst. Eine alleinige Betrachtung der Gesamtzeit kann zu falschen Schlüssen führen, weshalb bei Interpretationen der Lernleistung auch immer sämtliche Verhaltensparameter der Tiere berücksichtigt werden müssen. Bei der Interpretation des Parameters Gesamtzeit muss bedacht werden, dass zwischen beiden Versuchsvarianten ein deutlicher Größenunterschied besteht und der erkennbare Unterschied eventuell auf längeren Wegstrecken der ZB<sup>groß</sup>-Gruppe beruhen könnte. Deutlich zu erkennen ist, dass die Gruppe ZB<sup>groß</sup> erwartungsgemäß eine signifikant längere Zeit benötigt, um den Test zu absolvieren, als die ZB<sup>klein</sup>-Gruppe.

#### 4.2.1.2 Deklaratives Gedächtnis

Die Parameter Fehlbesuche (Wrong Choice) und Auffindungsfehler (Omission Error) gelten als Indikatoren des deklarativen Gedächtnisses. Fehlbesuche stellen die Anzahl falsch besuchter Zylinder (nicht markierte und keine Futterbelohnung enthaltende Zylinder) dar. Unter Auffindungsfehler versteht man die Anzahl an nicht besuchten markierten Zylindern.

Die Tiere müssen im verwendeten Versuchsmodell die weiße Pflasterstreifenmarkierung der Zylinder erkennen und mit einer Futterbelohnung in Verbindung bringen. Darüber hinaus müssen sie lernen, dass unmarkierte Zylinder nicht bestückt sind und somit auch nicht zum Fresserfolg führen. Damit die Tiere das deklarative Gedächtnis bei der flexiblen Anwendung erlernter Informationen benützen und es nicht zu einer Automatisierung der kognitiven Prozesse kommt, wird die randomisierte Kombination der Zylindermarkierungen von Versuchstag zu Versuchstag verändert (OHL et al., 2002).

In beiden Gruppen sinken die Anzahl an Fehlbesuchen und die Anzahl an Auffindungsfehlern stetig über den gesamten Untersuchungszeitraum. Die konstante Reduktion der Fehlbesuche und Auffindungsfehler zeigt wiederum deutlich, dass alle Tiere den Test erlernen. Die ZB<sup>groß</sup>-Gruppe besucht mehr falsche Zylinder als die ZB<sup>klein</sup>-Gruppe und weist insgesamt eine deutlich höhere Anzahl an Auffindungsfehlern auf. Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass für die ZB<sup>groß</sup>-Gruppe der Test schwerer zu erlernen ist. Da das visuell-räumliche Testprinzip in beiden Versuchsanordnungen gleich ist, muss die erhöhte Anzahl an Zylindern und der daraus resultierende Größenunterschied als Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse angesehen werden. Ob die erhöhte Zylinderanzahl der alleinige Grund ist, weshalb die ZB<sup>groß</sup>-Gruppe länger braucht, um den Test zu lernen, oder ob eventuell das Verhalten der ZB<sup>groß</sup>-Tiere im Test Einfluss auf den Ablauf des Lernprozesses nimmt, muss durch die Analyse der Verhaltensparameter überprüft werden.

#### 4.2.1.3 Arbeitsgedächtnis

Die Funktionalität des Arbeitsgedächtnisses wird durch die Anzahl an Wiederholungsfehlern (Repeated Choice), also die Anzahl wiederholt besuchter zuvor entleerter Zylinder, charakterisiert (OHL und FUCHS, 1999). Wiederholte Besuche von nicht markierten und somit nicht befüllten Zylindern gelten als Fehler und werden als Fehlbesuche dem

deklarativen Gedächtnis zugeschrieben. Die Tiere zeigen keine Tendenz, die Sequenz der unmarkierten Zylinder zu erlernen (OHL et al., 1998).

Die Tiere müssen sich für den jeweiligen Durchlauf merken, aus welchen Zylindern sie bereits erfolgreich eine Futterbelohnung entnommen haben. Besuchen die Tiere mehrmals zuvor bereits entleerte Zylinder, spricht dies für ein reduziertes Arbeitsgedächtnis. Beiden Gruppen gelingt es, die Häufigkeit der Wiederholungsfehler über den untersuchten Zeitraum zu reduzieren. Da die Anzahl an markierten Zylindern und damit auch die Futterbelohnungen in beiden Versuchsvarianten gleich sind, verwundert es nicht, dass zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied besteht. Das Arbeitsgedächtnis wird folglich nicht durch die unterschiedliche Testanordnung beeinflusst. Bei der Interpretation der kognitiven Parameter muss auch ein möglicher Einfluss des Verhaltens auf die Kognition bedacht werden, weshalb es einer detaillierten Analyse der Verhaltensparameter bedarf.

#### **4.2.2 Verhaltensparameter**

Nach OHL et al. (2001a) kann das unterschiedliche Verhalten von Tieren die kognitiven Werte beeinflussen.

##### **4.2.2.1 Angstverhalten**

Wie Studien belegen, kann ein erhöhter Angstgrad der Tiere unter Standardbedingungen zu Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit führen. Ängstliche Tiere begehen weniger Fehler, was auf eine Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung schließen lässt. Die Angst beeinflusst weder das Arbeitsgedächtnis noch die Anzahl an Auffindungsfehler, sie kann jedoch zu einer Hemmung bestimmter Verhaltensbereiche wie beispielsweise der allgemeinen Aktivität und der allgemeinen Erkundungsfreudigkeit führen (OHL et al., 2002). Wenn die Differenzen der kognitiven Ergebnisse zwischen der ZB<sup>groß</sup>-Gruppe und der ZB<sup>klein</sup>-Gruppe durch Angst verursacht werden, müssen auch die Angstparameter einen eindeutigen Hinweis auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen liefern.

Das Verhalten von Tieren in etablierten Testsystemen gibt Aufschluss über den Ausprägungsgrad der angeborenen Ängstlichkeit. Der mHBT wird häufig zur Phänotypisierung einzelner Tierstämme in Bezug auf ihren Ängstlichkeitsgrad eingesetzt, da er sich

angeborener Verhaltensweisen bedient und auf negative Stimuli wie Futterentzug, Schmerz und Stress verzichtet (OHL et al., 2002).

Nager zeigen eine natürliche Aversion gegenüber offenen Flächen, sie halten sich lieber in der Peripherie auf als im Zentrum und bewegen sich bevorzugt entlang von Wänden fort (Thigmotaxis) (PRUT und BELZUNG, 2003). Das natürliche Verhalten der Ratte, weite und offene Flächen zu meiden, wird beim Open-Field-Test genützt. Die Tiere werden direkt mit der neuen Umgebung konfrontiert, indem sie in die Peripherie oder ins Zentrum der Versuchsarena gesetzt werden und ihr Verhalten beobachtet wird. Dabei dient ihre Aversion gegenüber offenen Räumen als Angstindikator. Ein Anstieg der im Zentrum verbrachten Zeit kann als Zeichen dafür gewertet werden, dass die Tiere ihre natürliche Angst überwinden (PRUT und BELZUNG, 2003).

Im mHBT stellt das in der Mitte befindliche Zylinderboard das Zentrum eines Open-Field-Tests dar. Das Angstverhalten der Ratten kann anhand der Boardzeit (Time On Board), also der Gesamtzeit, die pro Durchlauf auf dem Zylinderboard verbracht wird und anhand der Anzahl an Boardbesuchen (Board Entries) beurteilt werden. Weniger ängstliche Tiere halten sich folglich länger im Zentrum, also auf dem Zylinderboard, auf und besuchen dieses häufiger. Daraus folgt, dass weniger mutige Tiere das Zylinderboard seltener besuchen als mutige Tiere.

Ein weiterer Indikator für Angstverhalten ist die Immobilität (Immobility) der Tiere. Die Immobilitätsphase wird in Prozent der Durchlaufzeit angegeben und findet hauptsächlich im Randbereich der Versuchsarena statt. Die Inaktivität in den Immobilitätsphasen kann als Hemmung des Normalverhaltens und somit als passives Meideverhalten angesehen werden. Ängstliche Tiere zeigen viele immobile Phasen, die bevorzugt im „geschützten“ Randbereich verbracht werden. Bei der Betrachtung der Immobilität muss bedacht werden, dass inaktive Phasen auch bei Tieren auftreten, die schlafen oder sich ausruhen (WHISHAW et al., 1999). Im mHBT tritt diese Art von Inaktivität nur bei stark beeinträchtigtem Allgemeinbefinden auf und konnte bei der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden.

Die Gruppe ZB<sup>groß</sup> weist nun im Vergleich zu den ZB<sup>klein</sup>-Tieren erkennbare Unterschiede in den angstassoziierten Parametern auf. Die Boardzeit der ZB<sup>groß</sup>-Tiere liegt deutlich unter der der ZB<sup>klein</sup>-Gruppe, sie verbringen also weniger Zeit auf dem Zylinderboard und halten sich folglich bevorzugt im Randbereich der Versuchsarena auf. Einen Großteil ihrer Durchlaufzeit

verbringen die ZB<sup>groß</sup>-Tiere nicht auf dem Board, um Futter zu suchen, sondern immobil in den Randbereichen der Versuchsarena, was wiederum die gesteigerte Gesamtzeit erklärt.

Bei der Betrachtung des Parameters Boardbesuche wird ersichtlich, dass die ZB<sup>groß</sup>-Tiere das Zylinderboard über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg häufiger besuchen als die ZB<sup>klein</sup>-Gruppe. Dies spricht gegen ein gesteigertes Angstverhalten der Gruppe ZB<sup>groß</sup>. Betrachtet man zusätzlich den Parameter Boardzeit, so wird deutlich, dass die ZB<sup>groß</sup>-Tiere das Zylinderboard zwar häufiger besuchen, insgesamt jedoch weniger Zeit darauf verbringen. Die häufigen Boardbesuche der ZB<sup>groß</sup>-Gruppe könnten den inneren Konflikt der Tiere widerspiegeln: Einerseits meiden sie offene und unbekannte Räume, andererseits besitzen sie den Drang, Neues zu erkunden. Die gesteigerte Anzahl an Boardbesuchen könnte also bedeuten, dass sie dem Drang nachgeben, Neues zu erkunden. Die geringere Boardzeit könnte dafür sprechen, dass die Aversion gegenüber offenen Flächen auf dem Board überwiegt und dieses deshalb schnell wieder verlassen wird. Eventuell könnte die höhere Anzahl an Boardbesuchen der ZB<sup>groß</sup>-Gruppe auch durch das größere Zylinderboard bedingt sein. Um beide Zylinderboards miteinander vergleichen zu können, muss man die Fläche des Boards zur jeweiligen Gesamtfläche der Versuchsarena ins Verhältnis setzen. Für das Kleine Zylinderboard lässt sich eine Fläche von 1000 cm<sup>2</sup> und für das Große Zylinderboard von 3600 cm<sup>2</sup> errechnen. Setzt man diese Flächen nun ins Verhältnis zu der Gesamtfläche der jeweiligen Testarena (kleine Arena 2233 cm<sup>2</sup>, große Arena 8400 cm<sup>2</sup>) so wird ersichtlich, dass der Anteil des Kleinen Zylinderboards an der Gesamtfläche 44,8% und der des Großen Zylinderboards 42,8% beträgt. Das Kleine Zylinderboard nimmt also im Verhältnis zum Großen Zylinderboard einen größeren Teil der Gesamtfläche ein. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die höhere Anzahl an Boardbesuchen der ZB<sup>groß</sup>-Gruppe nicht auf das größere Zylinderboard zurückzuführen ist, sondern bewusst und zielgerichtet erfolgt.

#### **4.2.2.2 Explorationsverhalten**

Anhand der Erkundungsfreudigkeit der Tiere kann ihre Motivation, Neues zu erforschen, eingeschätzt werden. Es wird zwischen gerichtetem und ungerichtetem Explorationsverhalten unterschieden (OHL und KECK, 2003). Gerichtetes Explorationsverhalten wird durch den Parameter Zylinderbesuche (Holes Visited) beschrieben, der die Anzahl aller in einem Durchlauf besuchten Zylinder angibt. In beiden Gruppen werden am Anfang insgesamt viele Zylinder besucht, bis alle Futterbelohnungen gefunden werden. Mit zunehmender Unter-

suchungsdauer verringert sich die Anzahl an besuchten Zylindern bei beiden Gruppen stetig. Dies bedeutet, dass die Tiere weniger Fehler machen. Die Verringerung der Zylinderbesuche und die sinkende Fehlerzahl der Tiere kann dadurch erklärt werden, dass die Tiere mit fortschreitender Untersuchungsdauer das Testprinzip, die markierten Zylinder mit einer Futterbelohnung zu verknüpfen, erlernen und deshalb insgesamt weniger Zylinder aufsuchen müssen, um alle Futterbelohnungen zu finden. Die Gesamtzahl der Zylinderbesuche sinkt, weil es den Tieren durch steigende kognitive Leistungen gelingt, Fehlbesuche und Auffindungsfehler zu reduzieren. So werden markierte Zylinder mit fortschreitendem Testverlauf direkt angesteuert, während bei Testbeginn die Zylinder wahllos besucht wurden.

Das zielgerichtete Explorationsverhalten der ZB<sup>groß</sup>-Gruppe unterscheidet sich deutlich von der der ZB<sup>klein</sup>-Gruppe. Da die ZB<sup>groß</sup>-Tiere mehr Fehlbesuche und Auffindungsfehler begehen, liegt auch die Gesamtzahl der insgesamt besuchten Zylinder signifikant über der der ZB<sup>klein</sup>-Gruppe. Das gesteigerte Explorationsverhalten der ZB<sup>groß</sup>-Tiere spricht gegen eine vermehrte Ängstlichkeit, denn ängstliche Tiere würden aufgrund ihrer Aversion gegenüber offenen und weiten Flächen eher von der Erkundung der Zylinder abgehalten werden.

Ungerichtetes Explorationsverhalten wird durch den Parameter „Männchen machen“ (Rearings) erfasst. Dieser Parameter gibt an, wie oft sich die Tiere innerhalb eines Durchlaufs auf die Hinterbeine erheben, um die direkte Umwelt zu erkunden (OHL und KECK, 2003). Beide Gruppen verringern ihr ungerichtetes Explorationsverhalten und machen im Laufe der Zeit weniger häufig Männchen. Die ZB<sup>groß</sup>-Gruppe ist jedoch vergleichsweise explorativer, ihre Werte liegen deutlich über denen der ZB<sup>klein</sup>-Gruppe. Sowohl gerichtetes als auch ungerichtetes Explorationsverhalten sprechen gegen eine vermehrte Ängstlichkeit der ZB<sup>groß</sup>-Tiere. Die Tiere erscheinen, begründet durch das gesteigerte Explorationsverhalten, fast sogar mutiger zu sein. Die Ergebnisse der gerichteten und ungerichteten Exploration sprechen dafür, dass die ZB<sup>groß</sup>-Tiere eine größere Motivation zeigen, neue Dinge zu erkunden.

#### **4.2.2.3 Erregung**

Putzen (Grooming) stellt den Parameter für Erregung dar. Anhand des Zeitanteils aller Putzphasen pro Durchlauf lässt sich im mHBT erkennen, wie erregt die Tiere sind (OHL et al., 2001c). Putzphasen kommen bei beiden Gruppen während des gesamten Versuchs vor, die Putzphasen finden hauptsächlich in der Randzone beziehungsweise in den Ecken der Versuchsarena statt, da sich die Tiere dort sicherer fühlen und ihre Aufmerksamkeit auf die

Körperpflege richten können. Die ZB<sup>groß</sup>-Tiere zeigen eine signifikant höhere Anzahl an Putzphasen als die ZB<sup>klein</sup>-Tiere, sie sind also erregter als die ZB<sup>klein</sup>-Gruppe. Vermutlich ist der Misserfolg bei der Futtersuche und das größere Raumangebot für den erhöhten Erregungszustand der ZB<sup>groß</sup>-Tiere verantwortlich.

#### **4.2.2.4 Soziale Affinität**

Die soziale Affinität wird im mHBT anhand der Zeitdauer beurteilt, die das Versuchstier aufwendet, um Kontakt zu der Gruppe zu halten (Group Contact). Dabei nehmen die Tiere durch die Löcher der Trennwand hindurch bewusst Kontakt zu ihren Artgenossen auf. Ängstliche Tiere weisen eine gesteigerte soziale Affinität auf, so dass man davon ausgehen kann, dass der Sozialkontakt ängstlichen Tieren behilflich ist, mit den Herausforderungen dieser angsteinflössender Situation, wie sie z.B. der Aufenthalt in einer unbekanntem Umgebung darstellt, umzugehen (OHL et al., 2001a).

Alle Tiere nehmen regelmäßig zu ihren restlichen Gruppenmitgliedern Kontakt auf, die Häufigkeit sinkt jedoch mit zunehmender Untersuchungsdauer. Das Bedürfnis, Kontakt zu halten, sinkt also mit steigender Lernleistung der Tiere. So scheint der zunehmende Lernerfolg den Tieren die Unsicherheit in der neuen Umgebung zu nehmen. Da zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Kontaktaufnahme zu den Artgenossen kein signifikanter Unterschied besteht, kann davon ausgegangen werden, dass bei der ZB<sup>groß</sup>-Gruppe keine gesteigerte Ängstlichkeit vorliegt.

#### **4.2.3 Motorische Parameter**

Die Motorik wird im mHBT anhand der lokomotorischen Aktivität und der feinmotorischen Geschicklichkeit beurteilt. Eine eingeschränkte Motorik könnte Einfluss auf die kognitiven Ergebnisse nehmen und diese möglicherweise verfälschen. Deshalb müssen auch motorische Parameter in der vorliegenden Studie berücksichtigt werden.

##### **4.2.3.1 Lokomotion**

Vorwärtsgerichtete Bewegungen werden als Lokomotion anhand der überquerten Linien pro Minute erfasst und spiegeln die Aktivität der Tiere während des Tests wieder.

Die ZB<sup>groß</sup>-Gruppe scheint eine höhere lokomotorische Aktivität aufzuweisen, da sie die Linien häufiger überquert und sich somit intensiver in der Testarena fortbewegt als die ZB<sup>klein</sup>-Gruppe. Während die Anzahl an Linienüberquerungen bei den ZB<sup>klein</sup>-Tieren mit zunehmender Versuchsdauer abnimmt, steigen die Werte der ZB<sup>groß</sup>-Gruppe tendenziell an.

Dass der Größenunterschied der beiden Versucharenen eventuell einen Einfluss auf die verhältnismäßige Anzahl an Linien hat, muss bei der Interpretation der lokomotorischen Aktivität bedacht werden. Setzt man die Anzahl an Linien in beiden Versucharenen ins Verhältnis zu der Wegstrecke, die bei einem kompletten Umlauf erreicht wird, dann ergeben sich für die ZB<sup>klein</sup>-Gruppe auf eine Strecke von 200 cm (Versuchsarena ZB<sup>klein</sup> : 40 cm x 60 cm) 4 Linienüberquerungen. Bei der ZB<sup>groß</sup>-Gruppe werden pro Umlauf 380 cm (Versuchsarena ZB<sup>groß</sup> : 120 cm x 70 cm) zurückgelegt und 14 Linien überquert. Das bedeutet theoretisch, dass die ZB<sup>klein</sup>-Gruppe nach 50 cm Wegstrecke eine Linie überquert, während die ZB<sup>groß</sup>-Gruppe bereits nach ungefähr 27 cm eine Linie überschreitet. Die Versuchsvariante Großes Zylinderboard weist also im Verhältnis zur Wegstrecke beinahe doppelt so viele Linien auf wie die Versuchsvariante Kleines Zylinderboard. Bei gleicher Wegstrecke haben die ZB<sup>groß</sup>-Tiere fast doppelt so viele Möglichkeiten eine Linie zu überqueren wie die ZB<sup>klein</sup>-Tiere. Um beide Gruppen in Bezug auf ihre Lokomotion vergleichen zu können, hätte der Abstand der Linien anders gewählt werden müssen. So ist die scheinbar gesteigerte Aktivität der ZB<sup>groß</sup>-Gruppe am wahrscheinlichsten durch die höhere Anzahl an Linien bedingt und somit nicht für eine Aussage über die lokomotorische Aktivität geeignet.

#### **4.2.3.2 Feinmotorik**

Der Parameter, der die feinmotorische Geschicklichkeit im mHBT beschreibt, ist die Fresszeit pro Futterbelohnung. Die Fresszeit ist verlängert, wenn die feinmotorische Geschicklichkeit beeinträchtigt ist. Um die gefundene Futterbelohnung zu fressen, sind mehrere koordinierte Vorgänge nötig. Die Ratte muss den Puffreis ergreifen, festhalten, mit den Pfoten zum Maul führen, abbeißen, kauen und abschlucken. Die Fresszeit pro Futterbelohnung ist bei der ZB<sup>groß</sup>-Tieren besonders bei Versuchsbeginn höher als bei den ZB<sup>klein</sup>-Tieren. Mit zunehmender Dauer des Versuchs gelingt es den ZB<sup>groß</sup>-Tieren, die Fresszeit zu verringern und gegen Testende fast das Niveau der ZB<sup>klein</sup>-Gruppe zu erreichen. Bei der Interpretation der höheren Fresszeit der ZB<sup>groß</sup>-Gruppe muss bedacht werden, dass Tiere dieser Gruppe anfangs mehr Fehlbesuche und Auffindungsfehler machen und somit einen geringeren Erfolg bei der Suche



nach Puffreis aufweisen können. Finden die Tiere einen Puffreis, gehen sie, ganz ihren angeborenen Verhaltensweisen entsprechend, eventuell vorsichtiger an das neue Futter heran und benötigen deshalb am Anfang mehr Zeit, um die Belohnung zu fressen. Die anfangs höhere Fresszeit der ZB<sup>groß</sup>-Tiere könnte auch darauf zurückzuführen sein, dass sie möglicherweise während des Fressens kurz innehalten, um ihre Aufmerksamkeit auf die Umgebung zu richten. Bewertet man nur die erhöhten Werte der Fresszeit ohne aber den Verlauf zu berücksichtigen, so spräche dieses Ergebnis eigentlich für eine Störung der Feinmotorik. Da in der vorliegenden Studie aber nur gesunde Tiere mit ungestörtem Allgemeinbefinden eingesetzt wurden, kann davon ausgegangen werden, dass alle Tiere die gleichen feinmotorischen Fähigkeiten besitzen.

Es kann also festgehalten werden, dass beide Gruppen fähig sind, das Testprinzip zu erlernen, die Gruppe ZB<sup>groß</sup> dafür jedoch länger braucht. Die Gesamtzeit, der Parameter für die kognitive Leistungsfähigkeit, nimmt in beiden Gruppen im Laufe des Versuchs kontinuierlich ab und zeigt damit, dass beide Gruppen das Testprinzip erlernen. Bei der Interpretation der kognitiven Parameter muss berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse eventuell durch die größeren Entfernungen, die die ZB<sup>groß</sup>-Gruppe in ihrer Versuchsanordnung zurücklegen muss, bedingt sind. Fehlbesuche und Auffindungsfehler sind jedoch unabhängig von der zurückgelegten Wegstrecke und können somit nicht durch die längeren Distanzen beeinflusst werden. Anhand des Verhaltensparameters Zylinderbesuche, der die gerichtete Exploration beschreibt und der bei den ZB<sup>groß</sup>-Tieren erhöht ist, wird offensichtlich, dass sie die Zylinder zielgerichtet aufsuchen und folglich eine gesteigerte Motivation im Vergleich zu den ZB<sup>klein</sup>-Tieren aufweisen. Es liegt bei den ZB<sup>groß</sup>-Tieren keine gesteigerte Ängstlichkeit vor, sie zeigen im Vergleich zu den ZB<sup>klein</sup>-Tieren lediglich ein intensiveres Explorationsverhalten und die gleiche soziale Affinität. Dies und die Tatsache, dass die Gruppe ZB<sup>groß</sup> eine signifikant höhere Zahl an Fehlbesuchen und Auffindungsfehlern macht, führen zu dem Schluss, dass die Versuchsvariante Großes Zylinderboard einen höheren Schwierigkeitsgrad als die Versuchsvariante Kleines Zylinderboard aufweist. Eine Steigerung des Schwierigkeitsgrades konnte demnach durch die höhere Anzahl an Zylindern erreicht werden.

#### **4.2.4 Abschließende Betrachtung und Ausblick**

In dieser Studie wurde erstmals bei Ratten der etablierte mHBT (Kleines Zylinderboard) mit einem neu entwickelten und durch die erhöhte Anzahl an Zylindern schwieriger gestalteten Testsystem, dem Großen Zylinderboard, verglichen und ihr jeweiliger Einfluss auf die Kognition und das Verhalten von Ratten untersucht. Aufgrund der bereits erwähnten Vorzüge des mHBT gegenüber anderen Testverfahren sind beide hier untersuchten Testsysteme geeignet, Erkenntnisse über die Kognition und das Verhalten von Ratten zu liefern. Das Große Zylinderboard zeichnet sich durch einen höheren Schwierigkeitsgrad aus, weshalb mit der Etablierung des Großen Zylinderboards die Möglichkeit besteht, ein weitaus sensibleres Testverfahren in der Erfassung kognitiver Defizite einzusetzen und möglicherweise noch genauere Aussagen in bestimmten Fragestellungen bei der Erforschung von postoperativen kognitiven Defiziten liefern zu können.

## 5 Zusammenfassung

### **„Großes versus Kleines Zylinderboard – eine Vergleichsuntersuchung in Bezug auf Kognition und Verhalten von Ratten“**

Tiermodelle sind für bestimmte medizinische Fragestellungen noch immer unverzichtbar. Auf dem Gebiet der Erforschung postoperativer kognitiver Defizite (POCD) gibt es bereits einige etablierte Verhaltenstests, die sich mit der Untersuchung von Kognition und Verhalten von Ratten befassen, deren Einsatz jedoch kontrovers diskutiert wird. Als Alternative dazu wurde der modifizierte Hole-Board-Test nach Ohl (mHBT) entwickelt, der sich natürlicher Verhaltensweisen von Ratten für die Versuchsdurchführung bedient. So verzichtet er z.B. auf negative Stimuli wie Futterentzug oder Isolationsstress. In nur einem Test gelingt es dem mHBT, die kognitive Leistung, die verschiedenen Verhaltensdimensionen und den Einfluss einzelner Verhaltensparameter auf die Kognition von Ratten zu erfassen. Durch diese komplexe Analyse kann das Gesamtverhalten eines Tieres umfassend und realistisch untersucht und mit geringem Tier- und Zeitaufwand objektiv beurteilt werden. Die vorliegende Studie wurde konzipiert, um eine neu entwickelte, schwieriger gestaltete Variante des mHBT, das Große Zylinderboard, mit dem Kleinen Zylinderboard zu vergleichen. Es sollte untersucht werden, ob und wie sich der gesteigerte Schwierigkeitsgrad des Großen Zylinderboards auf die Kognition und das Verhalten von Ratten auswirkt. Des Weiteren sollte das Große Zylinderboard auf seine Einsatzfähigkeit in der Laborpraxis geprüft werden.

24 männliche Sprague-Dawley-Ratten erlernten in einem visuell-räumlich konzipierten Verhaltenstest, drei optisch markierte Zylinder mit einer Futterbelohnung zu assoziieren. Die Hälfte der Tiere ( $n = 12$ ) wurde unter Verwendung des Kleinen Zylinderboards (40 cm x 25 cm x 1 cm) mit insgesamt zehn Zylindern, die anderen Tiere ( $n = 12$ ) mit Hilfe des neu entwickelten Großen Zylinderboards (90 cm x 40 cm x 1 cm) mit insgesamt 17 Zylindern untersucht. Mit Hilfe eines Observationsprogramms wurden die Tiere in ihrem jeweiligen Testsystem über einen Untersuchungszeitraum von acht Tagen analysiert und die verschiedenen Parameter der Kognition, des Verhaltens und der Motorik bewertet und vergleichend beurteilt.

Die beiden zu vergleichenden Testsysteme stellten unterschiedlich hohe kognitive Anforderungen an die Tiere, wobei sich das Große Zylinderboard als die deutlich schwierigere Variante erwies. Die Tiere, die mit dem Großen Zylinderboard getestet wurden, benötigten

insgesamt mehr Zeit, das Testprinzip zu erlernen, und machten signifikant mehr Fehler beim Auffinden der Futterbelohnung. Das Verhalten der Tiere wurde durch die erhöhten Testanforderungen ebenfalls beeinflusst: Beispielsweise zeigten sie ein gesteigertes Explorations- und Motivationsverhalten.

Der Vergleich der beiden Versuchsanordnungen macht deutlich, dass sich beide Testverfahren zur Untersuchung von Kognition und Verhalten eignen, sich aber die Auswahl des jeweiligen Verfahrens nach der spezifischen Fragestellung richten muss. In zukünftigen Studien, bei denen mit subtileren kognitiven Defiziten gerechnet werden muss, könnte sich das Große Zylinderboard mit seinem erhöhten Schwierigkeitsgrad bewähren und sich als die sensitivere Testmethode erweisen.

## 6 Summary

### **“Large versus Small Cylinder Board – a comparative study regarding cognition and behaviour of rats”.**

Behavioural studies remain essential for certain medical questions. In the research field of post-operative cognitive deficits (POCD) there are a number of established behavioural tests, which deal with the evaluation of cognition and behaviour in rats. Their application however remains controversially discussed. As one alternative to the established tests the modified hole board test by Ohl (mHBT) was developed which utilizes natural behaviour of the rats during the examination period. It renounces from negative stimuli such as food withdrawal or isolation stress. With one test only, the mHBT is able to evaluate cognitive function, different behavioural dimensions as well as the influence of individual behavioural parameters on the cognition of rats. With this complex analysis, the overall behaviour of an animal can be extensively and realistically evaluated with minimal animal and time expense. The present study was designed to compare a new developed and more difficult version of the mHBT, the Large Cylinder Board, with the Small Cylinder Board regarding the effect of the more difficult Large Cylinder Board in terms of cognition and behaviour in rats. Furthermore the utilizability of the Large Cylinder Board in the laboratory practice was verified.

In a visual-spatial behavioural test, 24 male Sprague-Dawley rats learned to associate three optically marked cylinders with a food treat. Half of the animals ( $n = 12$ ) were examined using the established small cylinder board (40 cm x 25 cm x 1 cm) with a total of 10 cylinders. The other 12 animals were tested with a newly designed Cylinder Board (90 cm x 40 cm x 1 cm) with a total of 17 cylinders. With the help of an observational program the animals were analysed within their test system and different parameters of cognition, behaviour and motor capabilities were evaluated and compared.

Both test systems demand different levels of cognitive requirements from the animals and the Large Cylinder Board turned out to be the more difficult version. The animals which were tested with the Large Cylinder Board needed more overall time to learn the principles of the test and made significantly more mistakes when trying to find the food reward. The behaviour of the animals was also influenced by the higher demand of the test. They, for example, showed an increased explorative and motivational behaviour.

The comparison of both test arrangements revealed that both testing procedures are suitable to evaluate cognition and behaviour. However- the choice of which test to use depends on the scientific objective. In future studies in which more subtle cognitive deficits are expected, the Large Cylinder Board with its higher difficulty level may stand the test and may prove itself to be the more sensitive test method.

## 7 Literaturverzeichnis

ASTUR RS, ORTIZ ML, SUTHERLAND RJ

A characterization of performance by men and women in a virtual Morris water task: A large and reliable sex difference

Behav Brain Res 1998; 93:185-90

AVSAROGLU H, VAN DER SAR AS, VAN LITH HA, VAN ZUTPHEN LF, HELLEBREKERS LJ

Differences in response to anaesthetics and analgesics between inbred rat strains

Lab Anim 2007; 41:337-44

BANKS EM

Behavioral research to answer questions about animal welfare

J Anim Sci 1982; 54:434-46

BERT B, FINK H, HUSTON JP, VOITS M

Fischer 344 and wistar rats differ in anxiety and habituation but not in water maze performance

Neurobiol Learn Mem 2002; 78:11-22

BIEDLER A, JUCKENHÖFEL S, LARSEN R, RADTKE F, STOLZ A, WARMANN J, BRAUNE E, DYTCKOWITZ A, HENNING F, STRICKMANN B, LAUVEN PM

Postoperative Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei älteren Patienten

Anaesthesist 1999; 48:884-95

BLANCHARD DC, SAKAI RR, MCEWEN B, WEISS SM, BLANCHARD RJ

Subordination stress: behavioral, brain, and neuroendocrine correlates

Behav Brain Res 1993; 58:113-21

BLANCHARD DC, SPENCER RL, WEISS SM, BLANCHARD RJ, MCEWEN B, SAKAI RR

Visible burrow system as a model of chronic social stress: behavioral and neuroendocrine correlates

Psychoneuroendocrinology 1995; 20:117-34

BLANCHARD RJ, BLANCHARD DC

Aggressive behavior in the rat

Behav Biol 1977; 21:197-224

BLANCHARD RJ, BLANCHARD DC, TAKAHASHI LK

Pain and aggression in the rat

Behav Biol 1978; 23:291-305

BLANCHARD RJ, FLANNELLY KJ, BLANCHARD DC

Defensive behavior of laboratory and wild *Rattus norvegicus*

J Comp Psychol 1986; 100:101-7

BLANCHARD RJ, FLANNELLY KJ, BLANCHARD DC

Life-span studies of dominance and aggression in established colonies of laboratory rats

Physiol Behav 1988; 43:1-7

BLANCHARD RJ, FUKUNAGA K, BLANCHARD DC, KELLEY MJ

Conspecific aggression in the laboratory rat

J Comp Physiol Psychol 1975; 89:1204-9

BOHNEN N, TWIJNSTRA A, JOLLES J

Performance in the Stroop Color Word Test in relationship to the persistence of symptoms following mild head injury

Acta Neurol Scand 1992, 85:116-21

BOICE R

Burrows of wild and albino rats: effects of domestication, outdoor raising, age, experience, and maternal state

J Comp Physiol Psychol 1977; 91:649-61

BOISSIER JR, SIMON P

La reaction d`exploration chez la souris

Therapy 1962; 17:1125-232

BOISSIER JR, SIMON P

Dissociation de deux composantes dans le comportement d`investigation de la souris

Arch Int Pharmacodyn 1964; 147:372-87

BORG E

Auditory thresholds in rats of different age and strain. A behavioral and electrophysiological study

Hear Res 1982; 8:101-15

BRAND N, JOLLES J

Learning and retrieval rate of words presented auditorily and visually

J Gen Psychol 1985; 112:201-10



BRAND N, JOLLES J

Information processing in depression and anxiety  
Psychol Med 1987; 17:145-53

BROADHURST PL

Determinants of emotionality in the rat. I. Situational factors  
Br J Psychol 1957; 48:1-12

BROWN RE

Preferences of pre- and post-weanling Long-Evans rats for nest odors  
Physiol Behav 1982; 29:865-74

BRUDZYNSKI SM, BIHARI F, OCIEPA D, FU XW

Analysis of 22 kHz ultrasonic vocalization in laboratory rats: long and short calls  
Physiol Behav 1993; 54:215-21

BRUDZYNSKI SM, KEHOE P, CALLAHAN M

Sonographic structure of isolation-induced ultrasonic calls of rat pups  
Dev Psychobiol 1999; 34:195-204

BRUDZYNSKI SM, OCIEPA D

Ultrasonic vocalization of laboratory rats in response to handling and touch  
Physiol Behav 1992; 52:655-60

BRYSON GL, WYAND A

Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction  
Can J Anaesth. 2006; 53:669-77

BURGDORF J, PANKSEPP J

Tickling induces reward in adolescent rats  
Physiol Behav 2001; 72:167-73

BURN CC, PETERS A, DAY MJ, MASON GJ

Long-term effects of cage-cleaning frequency and bedding type on laboratory rat health, welfare, and handleability: a cross-laboratory study  
Lab Anim 2006; 40:353-70

BÜTTNER D, WOLLNIK F

Spontaneous short-term fluctuations in the daily pattern of heart rate, body temperature and locomotor activity in the laboratory rat  
Lab Anim 1982; 16:319-26

BÜTTNER D, WOLLNIK F

Strain-differentiated circadian and ultradian rhythms in locomotor activity of the laboratory rat

Behav Genet 1984; 14:137-52

CALLARD MD, BURSTEN SN, PRICE EO

Repetitive backflipping behaviour in captive roof rats (*Rattus rattus*) and the effect of cage enrichment

Anim Welfare 2000; 9:139-52

CLEMENT Y, PROESCHEL MF, BONDOUX D, GIRARD F, LAUNAY JM, CHAPOUTHIER G

Genetic factors regulate processes related to anxiety in mice

Brain Res 1997; 752:127-35

CRABBE JC

Genetic differences in locomotor activation in mice

Pharmacol Biochem Behav 1986; 25:289-92

D'MELLO GD, STECKLER T

Animal models in cognitive behavioural pharmacology: an overview

Brain Res Cogn Brain Res 1996; 3:345-52

DANTZER R

Behavioral, physiological and functional aspects of stereotyped behavior: a review and a re-interpretation

J Anim Sci 1986; 62:1776-86

DECKER MW

Animal models of cognitive function

Crit Rev Neurobiol 1995; 9:321-43

DUBREUIL D, JAY T, EDELINE JM

Does head-only exposure to GSM-900 electromagnetic fields affect the performance of rats in spatial learning tasks?

Behav Brain Res 2002; 129:203-10

DUBREUIL D, TIXIER C, DUTRIEUX G, EDELINE JM

Does the radial arm maze necessarily test spatial memory?

Neurobiol Learn Mem 2003; 79:109-17

FILE SE

Effects of chlorpromazine on exploration and habituation in the rat  
Br J Pharmacol 1973; 49:303-10

FILE SE, WARDILL AG

The reliability of the hole-board apparatus  
Psychopharmacologia 1975a; 44:47-51

FILE SE, WARDILL AG

Validity of head-dipping as a measure of exploration in a modified hole-board  
Psychopharmacologia 1975b; 44:53-9

FOX MW

Environmental factors influencing stereotyped and allelomimetic behavior in animals  
Lab Anim Care 1965; 15:363-70

FRASER AF

Welfare and well-being  
Vet Rec 1989; 125:332-3

GALEF JR BG, WHITE DJ

Socially acquired information reduces Norway rats' latencies to find food  
Anim Behav 1997; 54:705-14

GARCIA-BRULL P, NUNEZ J, NUNEZ A

The effects of scents on the territorial and aggressive behaviour of laboratory rats  
Behav Proces 1993; 29:25-36

GEAL-DOR M, FREEMAN S, LI G, SOHMER H

Development of hearing in neonatal rats: air and bone conducted ABR thresholds  
Hear Res 1993; 69:236-42

GHEUSI G, GOODALL G, DANTZER R

Individually distinctive odours represent individual conspecifics in rats  
Anim Behav 1997; 53:935-44

GOLANI I, BENJAMINI Y, EILAM D

Stopping behavior: constraints on exploration in rats (*Rattus norvegicus*)  
Behav Brain Res 1993; 53:21-33

GOLANI I, KAFKAFI N, DRAI D

Phenotyping stereotypic behavior: collective variables, range of variation and predictability  
Appl Animal Behav Sci 1999; 65:191-220

GV-SOLAS

Tiergerechte Haltung von Labortieren  
Ausschuss für Tiergerechte Labortierhaltung 2004:1-8

HALL CS

Emotion behavior in the rat: 1. defecation and urination as measures of individual differences in emotionality  
J Comp Psychol 1934; 18:385-403

HEFFNER HE, HEFFNER RS, CONTOS C, OTT T

Audiogram of the hooded Norway rat  
Hear Res 1994; 73:244-47

HENNIGER MS, OHL F, HOLTER SM, WEISSENBACHER P, TOSCHI N, LORSCHER P, WIGGER A, SPANAGEL R, LANDGRAF R

Unconditioned anxiety and social behaviour in two rat lines selectively bred for high and low anxiety-related behaviour  
Behav Brain Res 2000; 111:153-63

HLINAK Z

Precopulatory behaviour of male rats: developmental aspects and dependence on female's solicitation  
Act Nerv Super (Praha) 1990; 32:264-82

HLINAK Z, MADLAFOUSEK J

Female precopulatory behaviour as a determinant of sexual activity in male rats [proceedings]  
Act Nerv Super (Praha) 1977; 19:242-3

HODGES H

Maze procedures: the radial-arm and water maze compared  
Brain Res Cogn Brain Res 1996; 3:167-81

HOFECKER G, KMENT A, NIEDERMULLER H, SAID H

Assessment of activity patterns of one- and two-year-old rats by electronic recording  
Exp Gerontol 1974; 9:109-14

HOFER MA, MASMELA JR, BRUNELLI SA, SHAIR HN

The ontogeny of maternal potentiation of the infant rats' isolation call  
Dev Psychobiol 1998; 33:189-201

HURST JL, BARNARD CJ, NEVISION CM, WEST CD

Housing and welfare in laboratory rats: Welfare implications of isolation and social contact among caged males

Anim Welfare 1997; 6:329-347

JONASSON Z

Meta-analysis of sex differences in rodent models of learning and memory: a review of behavioral and biological data

Neurosci Biobehav Rev 2005; 28:811-25

JUHR N

Verhaltensindikatoren für Wohlbefinden

Tierlaboratorium 1990; 13:192-220

JUNGWIRTH B, GORDAN ML, BLOBNER M, SCHMEHL W, KOCHS EF,  
MACKENSEN GB

Xenon impairs neurocognitive and histologic outcome after cardiopulmonary bypass combined with cerebral air embolism in rats

Anesthesiology 2006; 104:770-6

KELLERMANN K, JUNGWIRTH B, BLOBNER M, MACKENSEN B, KOCHS E

Cerebral inflammatory reaction and neurocognitive performance after cardiopulmonary bypass in rats

Anesthesiology 2006; 105:A1178

KELLEY AE

Lokomotor activity an exploration

In: SAHGAL A (Hrsg) Behavioural Neuroscience: a practical approach

Oxford University press, Oxford 1993: S.1-21

KELLY JB, MASTERTON B

Auditory sensitivity of the albino rat

J Comp Physiol Psychol 1977; 91:930-6

KHAN NE, DE SOUZA A, MISTER R, FLATHER M, CLAGUE J, DAVIES S, COLLINS P,  
WANG D, SIGWART U, PEPPER J

A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery

N Engl J Med 2004; 350:21-8

KNUTSON B, BURGDORF J, PANKSEPP J

Anticipation of play elicits high-frequency ultrasonic vocalizations in young rats

J Comp Psychol 1998; 112:65-73

KOLB B

Functions of the frontal cortex of the rat: a comparative review

Brain Res 1984; 320:65-98

KOLB B, ROBBINS T

The rodent prefrontal cortex

Behav Brain Res 2003; 146:1-2

KOPP C, VOGEL E, MISLIN R

Comparative study of emotional behavior in three inbred strains of mice

Behav Process 1999; 47:161-74

LEZAK MD

Neuropsychological assessment

Oxford University Press, New York 1995

LINDNER MD

Reliability, distribution, and validity of age-related cognitive deficits in the Morris water maze

Neurobiol Learn Mem 1997; 68:203-20

LISTER RG

Ethologically-based animal models of anxiety disorders

Pharmacol Ther 1990; 46:321-40

LITVIN Y, BLANCHARD DC, BLANCHARD RJ

Rat 22kHz ultrasonic vocalizations as alarm cries

Behav Brain Res 2007; 182:166-72

LORENZ K

Phylogenetische Anpassung und adaptive Modifikation des Verhaltens

Z Tierpsychol 1961; 18:139-187

MACKENSEN GB, GELB AW

Postoperative cognitive deficits: more questions than answers

Eur J Anaesthesiol 2004; 21:85-8

MASON GJ

Stereotypies: A critical review

Anim Behav 1991; 41:1015-1037

MC INTOSH TK, DAVIS PG, BARFIELD RJ

Urine marking and sexual behavior in the rat (*Rattus norvegicus*)

Behav Neural Biol 1979; 26:161-8

MEYER PKW

Taschenlexikon der Verhaltenskunde

Verlag Schöningh, Paderborn, München, Wien, Zürich 1984; 2. Aufl. UTB 609

MOLLER JT, SVENNILD I, JOHANNESSEN NW, JENSEN PF, ESPERSEN K,  
GRAVENSTEIN JS, COOPER JB, DJERNES M, JOHANSEN SH

Perioperative monitoring with pulse oximetry and late postoperative cognitive dysfunction

BR J Anaesth 1993; 71:340-47

MONTGOMERY KC, MONKMAN JA

The relation between fear and exploratory behavior

J Comp Physiol Psychol 1955; 48:132-6

MORRIS R

Spatial localization does not require the presence of local cues

Learn Motiv 1981; 12:239-60

MORRIS R

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

J Neurosci meth 1984; 11:47-60

NEWMAN MF, KIRCHNER JL, PHILLIPS-BUTE B, GAVER V, GROCOTT H, JONES  
RH, MARK DB, REVES JG, BLUMENTHAL JA

Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery

N Engl J Med 2001; 344:395-402

NOLLERT G, REICHART B

Cardiopulmonary bypass and cerebral injury in adults

Shock 2001; 16 Suppl 1:16-9

OHL F

Testing for anxiety

Clin Neurosci Res 2003; 3:233-8

OHL F, FUCHS E

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

Brain Res Cogn Brain Res 1999; 7:379-87

OHL F, HOLLSBOER F, LANDGRAF R

The modified hole board as a differential screen for behavior in rodents  
Behav Res Methods Instrum Comput 2001a; 33:392-7

OHL F, KECK ME

Behavioural screening in mutagenised mice--in search for novel animal models of psychiatric disorders  
Eur J Pharmacol 2003; 480:219-28

OHL F, OITZL MS, FUCHS E

Assessing cognitive functions in tree shrews: visuo-spatial and spatial learning in the home cage  
J Neurosci Methods 1998; 81:35-40

OHL F, ROEDEL A, BINDER E, HOLLSBOER F

Impact of high and low anxiety on cognitive performance in a modified hole board test in C57BL/6 and DBA/2 mice  
Eur J Neurosci 2003; 17:128-36

OHL F, ROEDEL A, STORCH C, HOLLSBOER F, LANDGRAF R

Cognitive performance in rats differing in their inborn anxiety  
Behav Neurosci 2002; 116:464-71

OHL F, SILLABER I, BINDER E, KECK ME, HOLLSBOER F

Differential analysis of behavior and diazepam-induced alterations in C57BL/6N and BALB/c mice using the modified hole board test  
J Psychiatr Res 2001b; 35:147-54

OHL F, TOSCHI N, WIGGER A, HENNIGER MS, LANDGRAF R

Dimensions of emotionality in a rat model of innate anxiety  
Behav Neurosci 2001c; 115:429-36

OLTON DS, SAMUELSON R

Remembrance of places passed spatial memory in rats  
J Exp Psychol 1976; 2:97-116

PANKSEPP J

The ontogeny of play in rats  
Dev Psychobiol 1981; 14:327-32

PATTERSON-KANE EG, HARPER DN, HUNT M

The cage preferences of laboratory rats  
Lab Anim 2001; 35:74-9



PELLIS SM, PELLIS VC

The prejuvenile onset of play fighting in laboratory rats (*Rattus norvegicus*)

Dev Psychobiol 1997; 31:193-205

PELLOW S, CHOPIN P, FILE SE, BRILEY M

Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat

J Neurosci Methods 1985; 14:149-67

PERSCH A

Die Bedeutung des Explorationsverhaltens bei Versuchstieren

Tierärztl Umschau 1994; 49:539-45

PORTFORS CV

Types and functions of ultrasonic vocalizations in laboratory rats and mice

J Am Assoc Lab Anim Sci 2007; 46:28-34

POUZET B, WELZL H, GUBLER MK, BROERSEN L, VEENMAN CL, FELDON J, RAWLINS JN, YEE BK

The effects of NMDA-induced retrohippocampal lesions on performance of four spatial memory tasks known to be sensitive to hippocampal damage in the rat

Eur J Neurosci 1999; 11:123-40

POWELL SB, NEWMAN HA, PENDERGAST JF, LEWIS MH

A rodent model of spontaneous stereotypy: initial characterization of developmental, environmental, and neurobiological factors

Physiol Behav 1999; 66:355-63

PRIOR H

Effects of the acoustic environment on learning in rats

Physiol Behav 2006; 87:162-5

PRUSKY GT, HARKER KT, DOUGLAS RM, WHISHAW IQ

Variation in visual acuity within pigmented, and between pigmented and albino rat strains

Behav Brain Res 2002; 136:339-48

PRUT L, BELZUNG C

The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review

Eur J Pharmacol 2003; 463:3-33

RAMOS A, BERTON O, MORMEDE P, CHAOULOFF F  
A multiple-test study of anxiety-related behaviours in six inbred rat strains  
Behav Brain Res 1997; 85:57-69

REITAN RM  
Validity of the Trail Marking Test as an indicator of organic brain damage  
Percept Motor Skills 1958; 8:271-276

REX A, SONDERN U, VOIGT JP, FRANCK S, FINK H  
Strain differences in fear-motivated behavior of rats  
Pharmacol Biochem Behav 1996; 54:107-11

ROSEN JB, SCHULKIN J  
From normal fear to pathological anxiety  
Psychol Rev 1998; 105:325-50

SAIBABA P, SALES GD, STODULSKI G, HAU J  
Behaviour of rats in their home cages: daytime variations and effects of routine husbandry  
procedures analysed by time sampling techniques  
Lab Anim 1996; 30:13-21

SAMBRAUS HH  
Normalverhalten und Verhaltensstörungen  
In: Das Buch vom Tierschutz (Hrsg.: SAMBRAUS HH, STEIGER A)  
Stuttgart: Verlag Enke, 1997: 57-69

SCHOUTEN W, RUSHEN J, DE PASSILLE AM  
Stereotypic behavior and heart rate in pigs  
Physiol Behav 1991; 50:617-24

SHARP P, LAREGINA M, SUCKOW M  
The Laboratory Rat  
In: Boca Raton, Boston, London, New York, Washington, D.C.: CRC Press 1998

SOUSSIGNAN R, KOCH P  
Rhythmical stereotypies (leg-swinging) associated with reductions in heart-rate in normal  
school children  
Biol Psychol 1985; 21:161-7

STARKER LK  
Neurologische und Kognitive Leistungsfähigkeit nach tief hypothermen Kreislaufstillstand  
bei der Ratte - Etablierung eines neuen Modells  
Vet. med. Diss. LMU München 2005

STECKLER T, MUIR JL

Measurement of cognitive function: relating rodent performance with human minds  
Brain Res Cogn Brain Res 1996; 3:299-308

STEINBICKER C

Vergleich des modifizierten Hole-Board-Tests mit dem Morris-Water-Maze nach  
inkompletter zerebraler Ischämie mit Reperfusion bei der Ratte  
Vet med Diss LMU München 2007

STROOP JR

Studies of interference in serial verbal reactions  
J Exp Psychol 1935; 18:643-662

THIELS E, ALBERTS JR, CRAMER CP

Weaning in rats: II. Pup behavior patterns  
Dev Psychobiol 1990; 23:495-510

TSCHANZ B

"Artgemäß" und "verhaltensgerecht" - ein Vergleich  
Der prakt Tierarzt 1984; 3:211-24

VAN DEN BERG CL, VAN REE JM, SPRUIJT BM

Sequential analysis of juvenile isolation-induced decreased social behavior in the adult rat  
Physiol Behav 1999; 67:483-8

VAN FURTH WR, VAN REE JM

Appetitive sexual behavior in male rats: 1. The role of olfaction in level-changing behavior  
Physiol Behav 1996; 60:999-1005

VOYER D, VOYER S, BRYDEN MP

Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical  
variables  
Psychol Bull 1995; 117:250-70

WEBB AA, GOWRIBAI K, MUIR GD

Fischer (F-344) rats have different morphology, sensorimotor and locomotor abilities  
compared to Lewis, Long-Evans, Sprague-Dawley and Wistar rats  
Behav Brain Res 2003; 144:143-56

WEISS J, MAESS J, NEBENDAHL K (Hrsg.)

Haus- und Versuchstierpflege  
Enke Verlag, Stuttgart, 2003: 69-75; 202-4

WHISHAW IQ, GORNY B, FOROUD A, KLEIM JA

Long-Evans and Sprague-Dawley rats have similar skilled reaching success and limb representations in motor cortex but different movements: some cautionary insights into the selection of rat strains for neurobiological motor research

Behav Brain Res 2003; 145:221-32

WHISHAW IQ, HAUN F, KOLB B

Analysis of behavior in laboratory rodents

Modern Techniques in Neuroscience 1999:1243-75

In: Modern Techniques in Neuroscience (Windhorst U JH, ed), Berlin: Springer-Verlag, pp 1243-75

WIEPKEMA PR, SCHOUTEN WG

Stereotypies in sows during chronic stress

Psychother Psychosom 1992; 57:194-9

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Liste der Zylinderkombinationen.....	34
Tabelle 2: Verhaltenskodierung für das Erstellen des Analyseprotokolls am PC.....	35
Tabelle 3: Physiologischer Parameter (Gewichtsveränderung): Gewichtszunahme (Weight Gain) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> in Prozent zum Ausgangswert.....	38
Tabelle 4: Kognitive Parameter (Kognitive Leistungsfähigkeit): Gesamtzeit (Time Complete) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> in Sekunden.....	40
Tabelle 5: Kognitive Parameter (deklaratives Gedächtnis): Anzahl der Fehlbesuche (Wrong Choice) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	41
Tabelle 6: Kognitive Parameter (deklaratives Gedächtnis): Auffindungsfehler (Omission Error) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	42
Tabelle 7: Kognitive Parameter (Arbeitsgedächtnis): Anzahl der Wiederholungsfehler (Repeated Choice) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	43
Tabelle 8: Verhaltensparameter (Angst): Boardzeit (Time on Board) der Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	45
Tabelle 9: Verhaltensparameter (Angst): Anzahl der Boardbesuche (Board Entries) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	46
Tabelle 10: Verhaltensparameter (Angst): Immobilität (Immobility) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	47
Tabelle 11: Verhaltensparameter (Exploration): Anzahl der Zylinderbesuche (Holes Visited) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	48
Tabelle 12: Verhaltensparameter (Exploration): Anzahl der „Männchen machen“ (Rearings) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	49
Tabelle 13: Verhaltensparameter (Erregung): Putzen (Grooming) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	51
Tabelle 14: Verhaltensparameter (Soziale Affinität): Gruppenkontakt (Group Contact) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	52
Tabelle 15: Motorische Parameter (Lokomotorische Aktivität): Anzahl der Linienüberquerungen (Line Crossings) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	53
Tabelle 16: Motorische Parameter (Feinmotorische Geschicklichkeit): Fresszeit (Time Per Food Intake) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	54

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modifiziertes Hole-Board (Aufnahme: Arbeitsgruppe „Experimentelle Anaesthesiologie“, Klinikum rechts der Isar, München). .....	7
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Homecages mit eingelegtem Hole-Board (modifiziert nach OHL et al., 2001b). .....	8
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Radial-Arm-Maze (modifiziert nach HODGES, 1996). .....	9
Abbildung 4: Schema des Elevated-Plus-Maze: Plusförmige Anordnung von zwei offenen und geschlossenen Armen, die das Tier vom Zentrum aus betreten kann. Ansicht von oben (modifiziert nach OHL, 2003). .....	10
Abbildung 5: Schema des Morris-Water-Maze (modifiziert nach MORRIS, 1984). .....	11
Abbildung 6: Funktionskreise des Verhaltens (modifiziert nach SAMBRAUS, 1997). .....	13
Abbildung 7: Gruppeneinteilung der 24 Sprague-Dawley-Ratten. ....	27
Abbildung 8: Abgetrennter Versuchskäfig für das Kleine Zylinderboard: Aufteilung in Wohnabteil und Testarena (Aufnahme: Arbeitsgruppe „Experimentelle Anaesthesiologie“, Klinikum rechts der Isar, München). .....	29
Abbildung 9: Kleines Zylinderboard mit Vertiefungen, Puffreis, Gitter, markierten und unmarkierten Zylindern und Futterbelohnung (Aufnahme: Arbeitsgruppe „Experimentelle Anaesthesiologie“, Klinikum rechts der Isar, München). .....	30
Abbildung 10: Versuchskäfig 2 für das Große Zylinderboard: Aufteilung in Wohnabteil und Testarena (Aufnahme: Arbeitsgruppe „Experimentelle Anaesthesiologie“, Klinikum rechts der Isar, München). .....	31
Abbildung 11: Großes Zylinderboard in der Versuchsarena (Aufnahme: Arbeitsgruppe „Experimentelle Anaesthesiologie“, Klinikum rechts der Isar, München). .....	32
Abbildung 12: Schematischer Aufbau der Zylinderboards, bestehend aus Zylinder, Drahtgitter und Puffreis. Es werden die Markierung und mit Futterbelohnung befüllte Zylinder gezeigt. ....	33
Abbildung 13: Gewichtszunahme pro Tag in Prozent [%] (Weight Gain) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> . .....	39
Abbildung 14: Gesamtzeit eines Durchlaufs in Sekunden [s] (Time Complete) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> . .....	40
Abbildung 15: Anzahl der Fehlbesuche pro Durchlauf (Wrong Choice) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> . .....	41
Abbildung 16: Anzahl der Auffindungsfehler pro Durchlauf (Omission Error) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> . .....	42
Abbildung 17: Anzahl der Wiederholungsfehler pro Durchlauf (Repeated Choice) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> . .....	44
Abbildung 18: Boardzeit in Prozent der Durchlaufzeit [%] (Time On Board) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> . .....	45
Abbildung 19: Anzahl der Boardbesuche pro Durchlauf (Board Entries) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> . .....	46
Abbildung 20: Immobilität in Prozent der Durchlaufzeit [%] (Immobility) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> . .....	47
Abbildung 21: Anzahl der Zylinderbesuche pro Durchlauf (Holes Visited) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> . .....	49
Abbildung 22: Anzahl der „Männchen machen“ pro Durchlauf (Rearings) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> . .....	50

Abbildung 23: Putzen in Prozent der Durchlaufzeit [%] (Grooming) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	51
Abbildung 24: Gruppenkontakt in Prozent der Durchlaufzeit [%] (Group Contact) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	52
Abbildung 25: Anzahl der Linienüberquerungen pro Minute (Line Crossings) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	54
Abbildung 26: Fresszeit in Sekunden [s] (Time Per Food Intake) der beiden Gruppen ZB <sup>groß</sup> und ZB <sup>klein</sup> .....	55

## 10 Abkürzungsverzeichnis

cm	Zentimeter
m	Meter
mm	Millimeter
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
g	Gramm
ml	Milliliter
°C	Grad Celsius
Hz	Hertz
kHz	Kilohertz
s	Sekunde
min	Minute
h	Stunde
dB	Dezibel
mHBT	modifizierter Hole-Board-Test
HB	Hole-Board
ZB <sup>klein</sup>	Gruppe Kleines Zylinderboard
ZB <sup>groß</sup>	Gruppe Großes Zylinderboard
KGW	Körpergewicht
∅	Durchmesser
n	Anzahl
MW	Mittelwert
SEM	Standardfehler
ZB	Zylinderboard
RAM	Radial-Arm-Maze
EPM	Elevated-Plus-Maze
MWM	Morris-Water-Maze
%	Prozent
GV-	
SOLAS	Gesellschaft für Versuchstierkunde- Society for Laboratory Animal Science
POCD	Postoperative kognitive Defizite
EKZ	extrakorporale Zirkulation
z.B.	zum Beispiel
u.a.	unter anderem



## 11 Danksagung

Am Ende dieser Dissertation bedanke ich mich recht herzlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. vet. M. H. Erhard für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Frau PD Dr. med. vet. J. Henke und Herrn Dr. med. vet. T. Brill möchte ich für die Möglichkeit danken, die Studie am Zentrum für Präklinische Forschung der Technischen Universität München durchführen zu können. Außerdem möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. vet. J. Henke für ihren Einsatz für die Doktoranden, für die Doktorandenseminare, ihre freundliche Unterstützung und die schnelle Korrektur der Arbeit bedanken.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med., Dipl. phys. E. Kochs, Direktor der Klinik für Anaesthesiologie der TU München und Herrn Prof. Dr. med. M. Blobner, Oberarzt der Klinik für Anaesthesiologie der TU München für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die Überlassung des Themas.

Mein spezieller Dank gilt Frau Dr. med. vet. Jasmin Berkmann für ihre große Hilfsbereitschaft und Unterstützung, die ermutigenden Worte und für die geduldige und detaillierte Korrektur der Arbeit.

Von Herzen möchte ich mich bei meiner Kollegin und Freundin Alexandra Plack bedanken, die mich durch ihre fleißige und engagierte Art immer wieder motiviert hat und die mir in allen Fragen tatkräftig zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. med. vet. Laura Starker für die gute Betreuung und Unterstützung, bei Frau Dr. med. vet. Kristine Kellermann für ihre Hilfe und Anregungen und bei Frau Maria Osl für die Zusammenarbeit. Frau Dr. med. Heidrun Fink danke ich für die Korrektur der englischen Zusammenfassung.

Vielen Dank an die Tierpflegerinnen und Tierpfleger für die Zusammenarbeit, sowie an Frau Doris Droese und Anne Frye. Mein Dank gilt auch Frau Nicki Möll, die mir mit ihrer netten und hilfsbereiten Art stets in allen Fragen behilflich war.

Von ganzem Herzen danke ich Andreas Parge für die liebevolle Unterstützung in allen Bereichen, für die Lösung auftretender Computerprobleme und für die Durchsicht der Arbeit.

Bei meiner lieben Freundin Tanja Braun möchte ich mich für die Durchsicht der Arbeit, die ermutigenden Worte und ihre Unterstützung in allen Lebenslagen bedanken.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei allen meinen Freunden bedanken, die mich mit Besuchen und aufmunternden Worten immer wieder zum Weitermachen motiviert haben.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie Frau Brigitte und Herrn Jürgen Klemm, ohne die das Studium der Tiermedizin und diese Doktorarbeit für mich nicht möglich gewesen wären. Für eure seelische und finanzielle Unterstützung in den letzten Jahren möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken.