

Medical Training bei Pavianen
im präklinischen kardialen Xenotransplantationsmodell

von Elisabeth Christa Katharina Neumann

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

Medical Training bei Pavianen
im präklinischen kardialen Xenotransplantationsmodell

von Elisabeth Christa Katharina Neumann

aus München

München 2024

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department der Tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. Eckhard Wolf

Mitbetreuung durch: PD Dr. Dorothea Döring

Angefertigt an der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums
der Universität München in Großhadern

Mentor: PD Dr. Matthias Längin

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Eckhard Wolf

Korreferent: Prof. Dr. Sabine André

Tag der Promotion: 10. Februar 2024

Meinem Großvater

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Hintergründe zur Organ- und Xenotransplantation	3
1.1.	Mangel an Spenderherzen	3
1.2.	Anfänge der Xenotransplantation	6
1.3.	Schritte zur Realisierung der klinischen Xenotransplantation	9
1.4.	Jüngste Erfolge in der Xenotransplantation	11
2.	Grundlagen des Lernens.....	13
2.1.	Konditionierung	13
2.2.	Klassische Konditionierung	13
2.3.	Operante Konditionierung.....	14
2.3.1.	Bestärkung und Bestrafung	15
2.3.2.	Extinktion, „Least Reinforcing Stimulus“ und Time-Outs	17
2.4.	Sensibilisierung, Habituation und Desensibilisierung	18
3.	Trainingsmethodik und Terminologie	19
3.1.	Markersignal – Klicker-Training	19
3.2.	Capturing – Shaping – Differenzierte Bestärkung	19
3.3.	Luring – Modeling – Targeting	20
3.4.	Signale und Signalkontrolle – Generalisierung.....	21
3.5.	Keep-going-Signal – Aufbau der Dauer	22
3.6.	Enrichment und Training	23
4.	Medical Training bei Versuchstieren	24
4.1.	Medical Training bei Primaten im Tierversuch	25
5.	Verhalten des Pavians.....	29
6.	Fragestellung	31
6.1.	Hauptfrage	31
6.2.	Nebenfragen	31
III.	MATERIAL UND METHODEN	33
1.	Versuchstiere der präklinischen orthotopen Herztransplantation	34
1.1.	Paviane	34

1.2.	Schweine	35
2.	Überblick zum Aufbau des Tierversuchs und Hauptziel des Medical Trainings	36
2.1.	Ablauf des Tierversuches	36
2.2.	Swivel-Tethering-System.....	36
2.3.	Hauptziel des Medical Trainings	37
2.4.	Versuchsende	37
2.5.	Einfaches und intensiviertes Training	38
3.	Haltung und Hygiene	39
3.1.	Präoperative Haltung der Paviane	39
3.2.	Postoperative Haltung der Paviane	40
4.	Ablauf der präklinischen orthotopen Herztransplantation	43
4.1.	Postoperative Versorgung der Versuchstiere	43
4.2.	Parenterale und orale Medikation	44
4.3.	Dokumentation	44
5.	Tiertraining.....	45
5.1.	Begriffsdefinitionen und Abkürzungen.....	45
5.2.	Ablauf des einfachen Trainings	45
5.3.	Ablauf des intensivierten Trainings	46
5.4.	Trainingsziele	48
5.4.1.	Abrufsignal „hier“	48
5.4.2.	Zahntarget und Speichelentnahme	49
5.4.3.	Orale Medikamenteneinnahme	50
5.4.3.1.	Trainingsmethoden der oralen Medikamenteneinnahme	50
5.4.3.2.	Einfaches Training der oralen Medikamenteneinnahme: Methode 1	50
5.4.3.3.	Einfaches Training der oralen Medikamenteneinnahme: Methode 2	50
5.4.3.4.	Intensiviertes Training der oralen Medikamenteneinnahme: Methoden 2 - 5	51
5.4.3.5.	Time-Outs im intensivierten Training der oralen Medikamenteneinnahme	54
5.4.4.	Injektionstraining am Unterarm	54
5.4.5.	Injektionstraining am Oberschenkel	56
5.4.6.	Karabinertraining	57
5.4.7.	Sitztargettraining	58

5.4.8.	Apportiertraining	59
5.5.	Weitere im intensivierten Training verwendete Signale	60
6.	Dokumentation des Tiertrainings	61
6.1.	Schriftliche Dokumentation des einfachen Trainings	61
6.2.	Schriftliches Trainingsprotokoll des intensivierten Trainings	61
6.2.1.	Bestärker	62
6.2.2.	Teilerfolge	62
6.3.	Videoaufnahmen	63
7.	Auswertung des Tiertrainings.....	64
7.1.	Auswertung der schriftlichen Trainingsprotokolle des einfachen Trainings der oralen Medikamenteneinnahme	64
7.2.	Auswertung der Trainingsprotokolle des intensivierten Trainings	64
7.2.1.	Dauer einer Trainingseinheit.....	64
7.2.2.	Bestärkerquote und Anzahl der verschiedenen im Training eingesetzten Bestärker	65
7.2.3.	Trefferquoten.....	65
7.2.4.	Teilerfolge	65
7.2.5.	Limitation der Dokumentation und Auswertung des schriftlichen Trainingsprotokolls des intensivierten Trainings	66
7.3.	Auswertung der Videoaufnahmen.....	66
7.3.1.	Allgemeines zur Auswertung der Videos	66
7.3.2.	Stufenauswertung (Treffer und Nieten)	67
7.3.2.1.	Zeitabhängige Stufenauswertung	67
7.3.2.2.	Zeitunabhängige Stufenauswertung	68
7.3.2.3.	Stufenauswertung des Trainingszieles Abrufsignal „hier“	69
7.3.2.4.	Berechnung der Treffer- und Nietenquoten (Videoauswertung)	69
7.3.3.	Verhaltensbeobachtung während des Trainings.....	72
7.3.4.	Auswertung der Time-Outs	76
7.4.	Wochenmittelwerte	76
8.	Kontrollbedingung und Präferenztest.....	77
8.1.	Dokumentation	78
8.2.	Auswertung	79
9.	Gruppeneinteilung	80
10.	Statistik.....	81

IV.	ERGEBNISSE	83
1.	Trainingszeitraum und Versuchsdauer	83
1.1.	Trainingszeitraum	83
1.2.	Versuchsdauer der präklinischen orthotopen Herztransplantation	83
1.3.	Gemeinsame Haltung auf der Intensivstation	85
2.	Gruppe I: Auswertung der Trainingsprotokolle des einfachen Trainings der oralen Medikamenteneinnahme	86
2.1.	Häufigkeit des Trainings	86
2.2.	Eingenommene Anteile der verabreichten Wochenmedikation – Differenzierung nach der angewandten Trainingsmethode	86
2.3.	Eingenommene Anteile der verabreichten Medikamente – Differenzierung nach dem verabreichten Medikament	87
2.4.	Zwischenzusammenfassung	89
3.	Gruppen II und III: Auswertung der Trainingsprotokolle des intensivierten Trainings.....	90
3.1.	Häufigkeit und Dauer des Trainings	90
3.1.1.	Anzahl der absolvierten Trainingseinheiten nach Trainingsziel.....	91
3.2.	Akzeptanz der Bestärker	92
3.2.1.	Bestärkerquoten.....	92
3.2.2.	Anzahl der verschiedenen in einer Trainingsphase eingesetzten Bestärker	93
3.2.3.	Zwischenzusammenfassung	93
3.3.	Trefferquoten Übersicht	94
3.3.1.	Gesamt-Trefferquote je Pavian	94
3.3.2.	Trefferquoten je Trainingsziel und Pavian.....	95
3.4.	Teilerfolge	95
3.4.1.	Punktionsversuche.....	98
3.5.	Zwischenzusammenfassung	98
4.	Gruppe III: Auswertung der Videoaufnahmen des Trainings	99
4.1.	Dauer und Anzahl der mittels Videoaufnahmen ausgewerteten Trainingseinheiten.....	99
4.2.	Treffer- und Nietenquoten der Stufen	99
4.2.1.	Abrufsignal „hier“	100
4.2.2.	Zahntarget und Speichelentnahme	101

4.2.3.	Orale Medikamenteneinnahme	102
4.2.4.	Injektionstraining am Unterarm	103
4.2.5.	Injektionstraining am Oberschenkel	104
4.2.6.	Karabinertraining	105
4.2.7.	Sitztargettraining	106
4.2.8.	Apportiertraining	107
4.3.	Ergebnisse der Verhaltensbeobachtung (Ethogramm)	108
4.3.1.	Mitarbeit - Kooperationsquote	108
4.3.2.	Mitarbeit - Verlassen der Trainingsposition	110
4.3.3.	Quantifizierbare Verhaltensweisen - Übersicht	112
4.3.4.	Quantifizierbare Verhaltensweisen – Entwicklung	114
4.3.4.1.	Entwicklung - Lineare Regressionen	114
4.3.4.2.	Entwicklung - Tendenzen	115
4.3.5.	Quantifizierbare Verhaltensweisen – Vergleich der Time-Outs mit der dazugehörigen Trainingseinheit	118
4.3.6.	Binäre Verhaltensweisen	119
4.4.	Zwischenzusammenfassung	120
5.	Gruppe III: Ergebnisse der Videoauswertung von Kontrollbedingung und Präferenztest	121
5.1.	Zwischenzusammenfassung	122
V.	DISKUSSION	123
1.	Trainingserfolg nach Trainingszielen	123
1.1.	Limitierte Trainingszeit	123
1.2.	Aversive Reizausübung	129
1.3.	Orale Medikamenteneinnahme	131
1.3.1.	Problematik des Belohnungszeitpunktes	132
1.3.2.	Vor- und Nachteile der verschiedenen Trainingsmethoden	133
1.3.3.	Geschmacksaversionen	136
1.4.	Fazit	138
2.	Individuelle Einflüsse auf den Trainingserfolg	139
2.1.	Lernen über Nachahmung	139
2.2.	Rangunterschiede	140
2.2.1.	Rängeinteilung	140

2.2.2.	Futterselektivität.....	142
2.2.3	Schmerztoleranz.....	143
2.2.3.	Fazit.....	143
3.	Verhaltensbeobachtung während des Trainings.....	144
3.1.	Rückschlüsse des beobachteten Verhaltens auf das Individuum	145
3.2.	Entwicklung der Verhaltensweisen im zeitlichen Verlauf.....	147
3.3.	Verhalten während der Time-Outs.....	149
4.	Methodendiskussion und Limitationen.....	150
4.1.	Allgemeine versuchsbedingte Einschränkungen.....	150
4.2.	Örtliche Gegebenheiten im Training.....	152
4.3.	Trainingsmethodik	153
4.3.1.	Nicht-standardisiertes Training	153
4.3.2.	Bestärker	154
4.4.	Dokumentation und Auswertung	154
4.4.1.	Trainingsprotokolle	154
4.4.2.	Videoauswertung.....	155
4.4.3.	Vergleich zwischen Protokoll- und Videoauswertung.....	156
4.5.	Punktionsversuche.....	157
4.6.	Kontrollbedingung und Präferenztest	158
5.	Gesamtdiskussion.....	160
6.	Beantwortung der Haupt- und Nebenfragen.....	162
6.1.	Beantwortung der Hauptfrage	162
6.2.	Beantwortung der Nebenfragen	163
7.	Empfehlungen (für die Praxis).....	165
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	167
VII.	SUMMARY	169
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	171
IX.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	193
X.	FORMELVERZEICHNIS	197
XI.	TABELLENVERZEICHNIS	199
XII.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	203
XIII.	ANHANG	205
1.	Enrichment-Materialien	205

2.	Medikamentöses Regime	206
2.1.	Parenterales medikamentöses Regime	206
2.2.	Oral verabreichte Medikamente	207
3.	Schriftliche Protokolle	208
3.1.	Tagesprotokoll.....	208
3.2.	Schriftliches Trainingsprotokoll des einfachen Trainings der oralen Medikamenteneinnahme	210
3.3.	Schriftliches Trainingsprotokoll des intensivierten Trainings	211
4.	Verwendete Bestärker	212
5.	Einteilung der Reizintensität der verschiedenen Manipulationen während der Injektionstrainings am Unterarm und am Oberschenkel	214
6.	Quartil-Tabelle	215
7.	Ergänzende Tabelle zu den Ergebnissen der Teilerfolge	216
8.	Verbrauchsmaterialien	217
XIV.	DANKSAGUNG	221

I. EINLEITUNG

Um gegen den weltweiten Organmangel vorzugehen, wird intensiv an der spezieübergreifenden Transplantation von Organen, der Xenotransplantation, geforscht. Eine Voraussetzung für die Transplantation von Schweineherzen in den Menschen ist, dass genügend nicht-menschliche Primaten in präklinischen Versuchen die Transplantation längerfristig überleben. Hierzu wurden im lebenserhaltenden Modell dreifach genetisch-modifizierte Schweineherzen in Paviane transplantiert. In den letzten Jahren überlebten die Paviane dabei reproduzierbar postoperativ bis zu sechs Monate lang. Um eine Abstoßung des transplantierten Schweineherzens zu verhindern, war die kontinuierliche Versorgung der Paviane mit hauptsächlich immunsuppressiven Medikamenten notwendig. Hierfür wurde vor der Herztransplantation ein zentraler Venenkatheter implantiert, der zum Schutz des Pavians eine Einzelhaltung erforderte. Für Versuche, die länger als sechs Monate andauerten, war es das Ziel, eine Rückführung aus der Einzelhaltung in die Gruppenhaltung umzusetzen, wozu die zuverlässige orale Medikamenteneinnahme unabdingbar war.

Für längerfristige Versuche stellte sich demnach die Frage, ob es unter den Rahmenbedingungen des Projektes der präklinischen orthotopen Herztransplantation möglich war, den Pavianen mittels Tiertraining die zuverlässige orale Einnahme aller notwendigen Medikamente beizubringen. Zudem war unklar, ob andere Trainingsziele des sogenannten Medical Trainings, der Kooperation in Abläufen der Tierpflege und medizinischen Versorgung, unter den Versuchsbedingungen trainierbar waren und wie sich das Training auf das Verhalten der Paviane auswirkte.

Hierfür wurde das bisherige, bei den Pavianen angewendete Training intensiviert und das wissenschaftliche Team von professionellen Tiertrainern im Medical Training ausgebildet. Es wurden neben der Medikamenteneinnahme *per os* auch andere Trainingsziele verfolgt, wie etwa die Kooperation während intramuskulärer Injektionen. In der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine ethologische Studie, die das bei den Pavianen durchgeführte Training wissenschaftlich begleitete. Um den Trainingserfolg und das Verhalten zu analysieren, wurden Trainingsprotokolle und Videoaufnahmen des Trainings ausgewertet.

II. LITERATURÜBERSICHT

In der vorliegenden Arbeit wurde bei Personenbezeichnungen zur besseren Lesbarkeit meist die maskuline Form genannt. Sofern nicht anders kenntlich gemacht, beziehen sich die Bezeichnungen dabei auf alle Geschlechter.

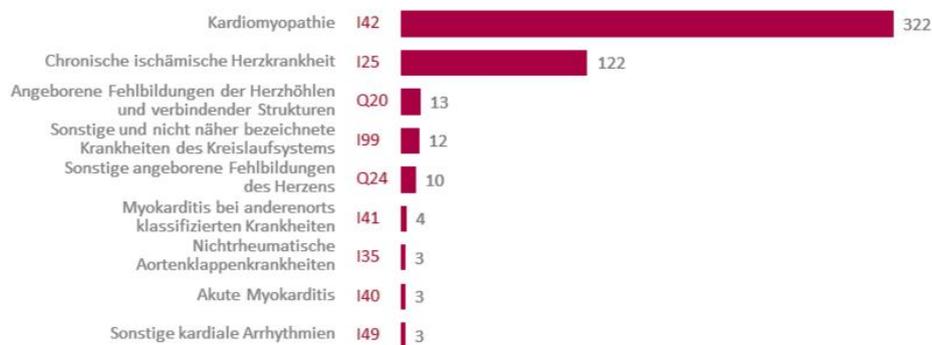
1. Hintergründe zur Organ- und Xenotransplantation

1.1. Mangel an Spenderherzen

Bei einer terminalen Herzinsuffizienz ist nach wie vor die Transplantation eines menschlichen Herzens der Goldstandard unter den Therapiemöglichkeiten (MCCARTNEY et al., 2017). Weltweit überlebten Patienten, welche zwischen 2002 und 2008 ein Herz transplantiert bekamen, im Median 11,9 Jahre (LUND et al., 2016). Erwachsene in Deutschland, die 2021 eine Herztransplantation benötigten, litten meist unter einer Kardiomyopathie oder einer koronaren Herzerkrankung (Abbildung II-1).

Indikationen für eine Herztransplantation

Deutschland 2021 | Anzahl der häufigsten ICD-10 Hauptdiagnosen bei Neuanmeldung



Bei einem Patienten sind mehrere Diagnosen möglich. Insgesamt: 15 Hauptdiagnosen bei 513 Fällen.

Quelle: Eurotransplant

05097
Stabsstelle Statistik | Januar 2022

Abbildung II-1 Indikationen für eine Herztransplantation in Deutschland 2021
[mit freundlicher Genehmigung der DSO (2022b)]

Kinder in Deutschland waren neben Kardiomyopathien oftmals auch von kongenitalen Herzerkrankungen betroffen (DSO, 2022c). Neben den bestehenden immunologischen Barrieren, ist das größte Hindernis in der Transplantation von Mensch zu Mensch, der sogenannten Allotransplantation, die mangelnde Verfügbarkeit von Spenderorganen (DIMARTINI et al., 2005).

Ende 2020 standen in Deutschland noch 700 Patienten auf der Warteliste für ein Herz (DSO, 2021). Im Jahr 2021 kamen in Deutschland weitere 522 neue Anmeldungen hinzu (Abbildung II-2) (DSO, 2022d). Von diesen 1222 Patienten, die 2021 auf ein Herz warteten, bekamen nur 329 Patienten (27%) das zum Überleben essenzielle Organ (Abbildung II-2).

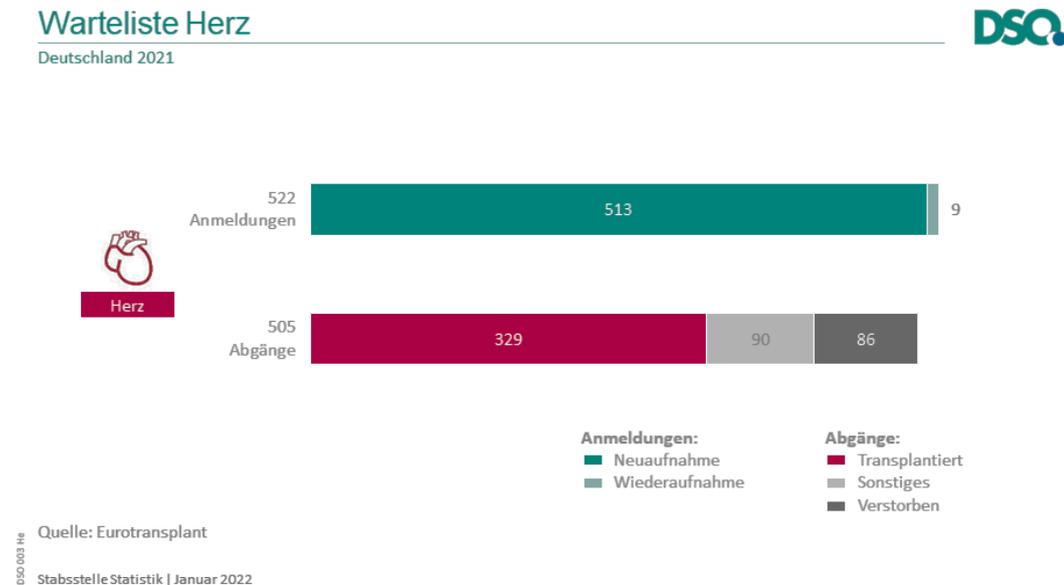


Abbildung II-2 Anmeldungen und Abgänge von der Warteliste für Herzen in Deutschland 2021

[mit freundlicher Genehmigung der DSO (2022e)]

Der Mangel an Organ Spendern hat mehrere Gründe. Zum einen werden potenzielle Organ spendern in den Krankenhäusern und auf den Intensivstationen oft nicht identifiziert (HAHNENKAMP et al., 2021). Zum anderen hatten 2021 von den potenziellen Spendern in Deutschland nur 20,3% ihren Entschluss für eine Organ spende vor ihrem Hirntod schriftlich festgehalten (DSO, 2022a). In Deutschland gelten die im Transplantationsgesetz verankerte „Entscheidungsregelung“ und „erweiterte Zustimmungslösung“, in welchen eine Organentnahme zur Spende nur erlaubt ist, wenn die Patienten dieser zu Lebzeiten ausdrücklich zugestimmt haben, oder die nahen Angehörigen dieser zustimmen (HAHNENKAMP et al., 2021).

Im Gegensatz dazu steht die „Widerspruchslösung“, welche von jedem Bürger eine Zustimmung zur Organspende annimmt, außer dieser wurde zu Lebzeiten widersprochen (JANSSENS et al., 2020). RITHALIA et al. (2009) stellten fest, dass die gesetzliche Einführung der Widerspruchslösung, die beispielsweise in Österreich oder Belgien gilt, in einer gestiegenen Anzahl an Organspenden resultierte.

Um die Zeit zu überbrücken, bis ein passendes Spenderherz verfügbar wird, können dem herzkranken Patienten unter anderem inotrope Medikamente verabreicht werden. Wenn die medikamentöse Behandlung erschöpft ist, besteht auch die Möglichkeit, mechanische Geräte zur Kreislaufunterstützung zu implantieren, beispielsweise das linksventrikuläre Herzunterstützungssystem („left ventricular assist device“ = LVAD) (IGLESIAS-ÁLVAREZ & PATHANIA, 2021). Im Jahr 2014 hatten weltweit über 50% der herztransplantierten Patienten präoperativ eine mechanische Kreislaufunterstützung, mit dem LVAD als das am Häufigsten eingesetzte Gerät (LUND et al., 2016). Die Implantation eines LVADs oder anderer mechanischer Kreislaufunterstützungen kann jedoch zu intra- und postoperativen Komplikationen, wie Blutungen, Thrombosen und Infektionen führen (AISSAOUI et al., 2018; IGLESIAS-ÁLVAREZ & PATHANIA, 2021). Von 16747 Patienten, in die zwischen 2012 und 2018 aufgrund von terminaler Herzinsuffizienz ein LVAD implantiert wurde, überlebten 82% ein Jahr lang, dahingegen nur 43% fünf Jahre lang (HARIRI et al., 2022). Auch wenn in den letzten Jahren die Technologie des LVADs stetig angepasst und verbessert wurde, um beispielsweise die Gefahr eines thrombotischen Geschehens zu verringern, ist das Langzeitüberleben mit mechanischer Kreislaufunterstützung nach wie vor nicht vergleichbar mit dem Langzeitüberleben nach allogener Herztransplantation (HARIRI et al., 2022).

Neben der Verwendung von mechanischen Geräten sind auch die Stammzellforschung, Gewebezüchtung und die Xenotransplantation Möglichkeiten, gegen den weltweiten Mangel an Spenderorganen vorzugehen (MOU et al., 2015; PLATT & CASCALHO, 2013).

1.2. Anfänge der Xenotransplantation

Die Xenotransplantation („xénos“ altgriechisch „fremd“) steht der bekannten Allotransplantation gegenüber (COOPER et al., 2002). Die Xenotransplantation stellt die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen zwischen zwei verschiedenen Spezies dar (DESCHAMPS et al., 2005).

Der Gedanke, speziesübergreifend Gewebe und Organe auszutauschen und miteinander zu vereinen, ist keineswegs neu (COOPER et al., 2015a; DESCHAMPS et al., 2005). Bereits die Darstellungen der mythologischen Figur des „Lamassu“ aus dem 9. bis 4. Jahrhundert v. Chr. vereinten einen beflügelten Bullen mit einem bärtigen Menschenkopf (Abbildung II-3) (RITTER, 2010).



Abbildung II-3 Hybridwesen „Lamassu“

Darstellung eines beflügelten Bullen mit einem bärtigen Menschenkopf [eigene Zeichnung in Anlehnung an Ausstellungsstück der UNIVERSITÄT CHICAGO - ORIENTALISCHES INSTITUT (o.D.)]

Für die ersten klinischen Anwendungen der Xenotransplantation am Menschen gibt es zahlreiche Beispiele, die weit zurückreichen. Ein Beispiel sind die 1667 ersten schriftlich dokumentierten Bluttransfusionen von Lammblood auf einen 15-jährigen männlichen Patienten, ausgeführt von Denis (COOPER, 2012; COOPER et al., 2015a; ROUX et al., 2007). Die frühesten überlieferten Xenotransplantationen von Haut im 19. Jahrhundert waren aus heutiger Sicht mit großer Wahrscheinlichkeit nicht erfolgreich, auch wenn damals ein gewisser „Erfolg“ verbucht wurde (GIBSON, 1955).

Ein Meilenstein in der Chirurgie und Organtransplantation war das Werk des späteren Nobelpreisträgers Carrel. Dieser beschrieb Anfang des 20. Jahrhunderts nicht nur erstmals das filigrane Werkzeug, um kleinste Gefäße miteinander zu verbinden (Gefäßanastomose), sondern auch die chirurgischen Techniken, um die Gefäßanastomosen durchzuführen (COOPER et al., 2015a; SADE, 2005). So transplantierten CARREL und GUTHRIE (1905) beispielsweise erstmals erfolgreich Nieren innerhalb eines Hundes von retroperitoneal an die großen Halsgefäße.

Carrel transplantierte die Organe nicht nur orthotop - an ihre ursprüngliche anatomische Lage - sondern auch heterotop - an eine andere, als die ursprüngliche Lage im Körper - z.B. die Niere an die Halsgefäße (DIBARDINO, 1999). Außerdem arbeiteten CARREL und LINDBERGH (1935) an der Konstruktion einer Pumpe, welche verschiedene Organe extrakorporal, pulsatil und unter sterilen Bedingungen mittels einer mit Sauerstoff und Nährstoffen angereicherten Lösung perfundierte. Diese Pumpe war eine der ersten Prototypen einer künstlichen Herz-Lungen-Maschine, die Voraussetzung für Operationen am offenen Herzen war (HATZINGER et al., 2016).

Die erste orthotope Herztransplantation von einem Schimpansen auf einen 68-jährigen Mann wurde von HARDY et al. (1964) durchgeführt und endete 90 Minuten nach der Transplantation mit dem Tod des Patienten. Nur drei Jahre später erfolgte durch BARNARD (1967) die erste erfolgreiche kardiale Allotransplantation in Südafrika. REEMTSMA et al. (1964) führten 1963 bis 1964 sechs orthotope Nierentransplantationen von Schimpansen auf Menschen aus. Hierbei betrug die Überlebenszeit nach der Transplantation zwischen 11 Tage bis hin zu neun Monaten (BAILEY et al., 1985; REEMTSMA et al., 1964). REEMTSMA et al. (1964) nahmen an, dass Schimpansen aufgrund ihrer taxonomischen Nähe zum Menschen und der korrespondierenden Organfunktion als Spender gut geeignet wären.

Die konkordante Xenotransplantation zwischen zwei näher verwandten Spezies wie Pavian und Mensch (Abbildung II-4) steht der diskordanten Xenotransplantation wie zwischen Schwein und Mensch gegenüber (Abbildung II-5) (CALNE, 1970; TANIGUCHI & COOPER, 1997).

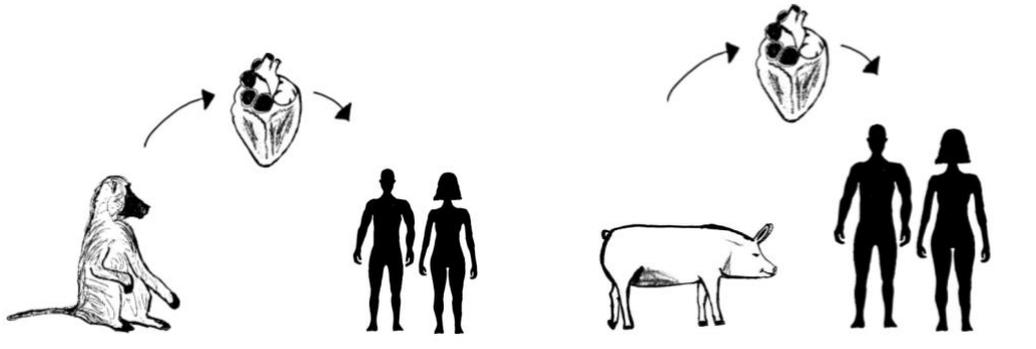


Abbildung II-4 Konkordante kardiale Xenotransplantation vom Pavian zum Menschen

konkordant = zwei näher verwandte Spezies [eigene Zeichnung]

Abbildung II-5 Diskordante kardiale Xenotransplantation vom Schwein zum Menschen

diskordant = zwei entfernter verwandte Spezies [eigene Zeichnung]

1984 transplantierten BAILEY et al. (1985) ein Pavianherz in ein Säuglingsmädchen namens „Baby Fae“ (konkordant), welches nach 20 postoperativen Tage starb. Die Xenotransplantation wurde daraufhin auf vielen Ebenen in den Medien und der wissenschaftlichen Gemeinschaft kontrovers diskutiert (CIFARELLI, 1985; HUBBARD, 1987; WALLIS & HOLMES, 1984). Mit der letzten überlieferten konkordanten kardialen Xenotransplantation des Säugling-Mädchens und den zuvor angehäuften Misserfolgen wurden in dem Fachgebiet der konkordanten Xenotransplantation viele Bestrebungen aufgegeben (DESCHAMPS et al., 2005).

Aus ethischen Gründen wurden in Deutschland seit 1991 keine Tierversuche mehr an Menschenaffen (z.B. Schimpansen) durchgeführt (*Tierschutzbericht der Bundesregierung 2007, 2008*). Es gibt neben den anhaltenden ethischen Diskussionen auch viele andere Gründe dafür, weshalb andere nicht-menschliche Primaten, z.B. Paviane, nicht als Spendertiere für den Menschen etabliert wurden (APPEL et al., 2001). Viele Primaten stehen beispielsweise auf der Liste der gefährdeten Arten, die Organe sind zu klein für den erwachsenen Menschen und auch die Zucht ist langwierig und teuer (COOPER et al., 2002).

Vielmehr konzentrierte man sich darauf, mit dem Schwein eine diskordante Art zu verwenden (COOPER et al., 2002). Auch wenn die immunologischen Barrieren hier schwerer zu überwinden sind, gilt das Schwein aus ethischen, zucht-bedingten und finanziellen Gründen als bevorzugtes Spendertier (TANIGUCHI & COOPER, 1997).

1.3. Schritte zur Realisierung der klinischen Xenotransplantation

Durch die Einführung der immunsuppressiven Medikamente Azathioprin, Prednisolon, Antithymozytenglobulin (ATG), Cyclosporin und Tacrolimus erlebte die Organtransplantation im späteren 20. Jahrhundert einen erheblichen Aufschwung (BRENNER, 2017). Die immunsuppressive Behandlung mit Azathioprin und Prednisolon sorgte beispielweise in der renalen Allotransplantation für eine Möglichkeit, die Abstoßung zu reversieren (STARZL et al., 1963). Außerdem gelang durch die medikamentöse Behandlung mit Azathioprin, Prednisolon und ATG eine Verlängerung des postoperativen Überlebens von allotransplantierten Empfängern einer Leber (STARZL et al., 1968). In den letzten dreißig Jahren ergänzten viele weitere neue immunsuppressive Medikamente, wie Mycophenolat Mofetil (MMF), Sirolimus und verschiedene monoklonale Antikörper (z.B. Rituximab) das verfügbare medikamentöse Repertoire (VAN SANDWIJK et al., 2013). Auch wenn es noch immer kein etabliertes Standardregime für die immunsuppressive Therapie, beispielsweise der kardialen Allotransplantationspatienten gibt, werden zur Behandlung in verschiedener Kombination meist Kortikosteroide, ATG, MMF, Tacrolimus, Sirolimus und Cyclosporin verwendet (KOBASHIGAWA et al., 2006). Insbesondere deren teils erhebliche Nebenwirkungen – Stoffwechselstörungen, Organtoxizitäten, Myelosuppression, etc. – sowie deren pharmakokinetische Wechselwirkungen untereinander beeinflussen die Wahl des passenden immunsuppressiven Regimes (DANDEL et al., 2010).

Ein weiterer Meilenstein auf dem Weg zur Realisierung der klinisch angewandten Xenotransplantation wurde Ende des 20. Jahrhunderts erreicht. Das Züchten von (mehrfach) genetisch-modifizierten Schweinen ermöglichte das Verhindern einer Abstoßung, die Überwindung physiologischer Inkompatibilitäten und die Reduktion des Risikos der Übertragung von Zoonosen (WOLF et al., 2019).

Anfang dieses Jahrhunderts wurden erstmals Schweine gezüchtet, die das Enzym α 1,3-Galaktosyltransferase (GGTA1) nicht exprimierten (BYRNE & MCGREGOR, 2012; PHELPS et al., 2003). Dieses Enzym synthetisiert auf der Zelloberfläche beinahe aller Säugetiere das Zuckermolekül Galaktose- α 1,3-Galaktose (α Gal), außer auf den Zellen von Menschen, Menschenaffen und Altweltaffen (GALILI et al., 1988). Das α Gal-Epitop, ein sogenanntes „Xeno-Antigen“ auf den porzinen Organen, führte bei den genannten Primatenspezies durch die Bindung ihrer präformierten Antikörper und Aktivierung der Komplementkaskade innerhalb von 24 Stunden zur Auslösung einer hyperakuten Abstoßungsreaktion des Transplantats (COOPER et al., 2015b; PHELPS et al., 2003). Neben dem Xeno-Antigen α Gal, gibt es auch noch weitere Xeno-Antigene (z.B. Neu5Gc), welche an anderer Stelle ausführlicher beschrieben werden (WOLF et al., 2019).

Während man nun die Xeno-Antigene vom Genom des Schweines entfernen konnte (Knock-Out), war auch das Einfügen gewisser Gene für das postoperative Überleben der Empfängertiere von Vorteil (WOLF et al., 2019). Beispielsweise wurden 2001 erstmals Schweine gezüchtet, welche das humane Komplement-regulatorische Protein CD46 (hCD46) exprimierten (DIAMOND et al., 2001). Komplement-regulatorische Proteine wie CD46, CD55 und CD59 können die Organe vor Komplement-vermittelter Beschädigung schützen und dadurch eine hyperakute Abstoßungsreaktion verhindern (DIAMOND et al., 2001).

Auch sind die Fehlregulation der Koagulation und eine gestörte Hämostase häufige Komplikationen im präklinischen Xenotransplantationsmodell von Schwein zu nicht-menschlichen Primaten (COWAN & ROBSON, 2015). Es kommt bei der sogenannten thrombotischen Mikroangiopathie zu einer progressiven Thrombozytopenie, intravaskulären Gerinnung bis hin zum Transplantatversagen (GOCK et al., 2011).

MOHIUDDIN et al. (2014) erzielten im nicht-lebenserhaltenden (heterotopen) Herztransplantationsmodell von Schwein zu Pavian, erstmals Transplantatüberlebenszeiten von mehr als einem Jahr. Hierbei waren die heterotop transplantierten Schweineherzen dreifach genetisch-modifiziert – neben GGTA1-Knockout und Expression von hCD46 auch Expression von humanem Thrombomodulin (hTBM) - und wiesen damit beispielsweise keine Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie auf. Außerdem setzten MOHIUDDIN et al. (2014) einen monoklonalen Antikörper (Anti-CD40, Klon-2C10R4) zur Kostimulationsblockade ein, um die Interaktionen zwischen B- und T-Zellen zu modulieren.

In der Xenotransplantation muss auch die Übertragung von zoonotischen Erregern des Schweines auf den Menschen adressiert werden. Es wurde etwa festgestellt, dass das porcine endogene Retrovirus *in vitro* menschliche Zellen infizierte, welches auch *in vivo* eine klinische Relevanz vermuten ließ (PATIENCE et al., 1997). In den letzten Jahren konnten erstmals Schweine gezüchtet werden, in welchen das porcine endogene Retrovirus mittels der molekularbiologischen CRISPR-Cas9-Methode inaktiviert wurde (NIU et al., 2017). Zusätzlich empfehlen ONIONS et al. (2000) zur Erzeugung von Spenderorganen mit insgesamt minimierter mikrobiologischer Last, dass die Ferkel beispielsweise von der Sau frühabgesetzt und darauffolgend unter optimalen Haltungsbedingungen (z.B. HEPA-Luftfilter, Personalhygiene, etc.) aufgezogen werden.

1.4. Jüngste Erfolge in der Xenotransplantation

Um klinische Studien am Menschen durchführen zu dürfen, forderte ein Expertenkomitee der „International Society for Heart and Lung Transplantation“ (ISHLT) im Jahr 2000 eine 60%-Quote erfolgreicher präklinischer Versuche im Modell Schwein zum nicht-menschlichen Primaten (COOPER et al., 2000). Mindestens 60% der Primaten sollten dabei mehr als drei Monate (90 Tage) überleben. Das Expertenkomitee der ISHLT empfahl auch einige Versuche hiervon bis zu sechs Monate (180 Tage) auszuweiten, um deren Machbarkeit zu demonstrieren (COOPER et al., 2000). Darüber jedoch, wie viele Empfängertiere mindestens 180 Tage überleben sollten, herrschte unter den Experten Uneinigkeit.

Erstmals wurden 2018 von der Arbeitsgruppe, welcher die vorliegende Arbeit zugehörig ist, im lebenserhaltenden (orthotopen) präklinischen Herztransplantationsmodell konsistent die von der ISHLT geforderten Überlebenszeiten (90 und 180 Tage) erreicht (LANGIN et al., 2018a).

GRIFFITH et al. (2022) transplantierten an der Universität von Maryland ein zehnfach genetisch-modifiziertes Schweineherz in einen 57-jährigen Mann, der an terminaler Herzinsuffizienz litt. Der Patient wurde für die Durchführung dieses sogenannten „Heilversuchs“ ausgewählt, da er sich durch mangelhafte Einhaltung der medizinischen Anordnungen in der Vergangenheit weder für ein allogenes Transplantat noch für eine mechanische Kreislaufunterstützung eignete. Das transplantierte Schweineherz wurde nach sieben postoperativen Wochen dysfunktional, sodass die lebenserhaltenden Maßnahmen, die während der letzten Lebenstage notwendig waren, am 60. postoperativen Tag beendet wurden. Die Untersuchungen der Herzmuskel-Biopsien ergaben nach den Kriterien der ISHLT keine eindeutigen Hinweise auf eine Abstoßung.

2. Grundlagen des Lernens

2.1. Konditionierung

BARNARD (2004) beschreibt den Begriff der Konditionierung in der Lerntheorie als assoziatives Lernen von Verhalten. Ein Tier lernt demnach, dass auf ein Ereignis (E1) hin wahrscheinlich ein bestimmtes Ereignis (E2) folgen wird. BARNARD (2004) nennt unter anderem das Beispiel, dass auf den Schatten eines großen Vogels (E1) hin oft ein Angriff durch diesen (E2) erfolgt. Daraufhin lernt das Beutetier sein Verhalten dem Reiz anzupassen (Konditionierung), sodass es in Zukunft auf den Reiz hin – Schatten (E1) – schnell in Deckung gehen wird.

Die Konditionierung kann in die klassische und in die operante Konditionierung unterteilt werden.

2.2. Klassische Konditionierung

Die klassische Konditionierung wurde erstmals im frühen 20. Jahrhundert vom russischen Physiologen PAVLOV (1927) beschrieben. Er benutzte in seinen berühmten Experimenten an Hunden erstmals den Begriff „conditioned reflex“, welcher fortan in der Psychologie verwendet wurde (CAMBIAGHI & SACCHETTI, 2015). Außerdem fand Pavlov heraus, dass nicht nur ein natürlicher Stimulus (UCS = unconditional stimulus), also beispielsweise das Futterangebot selbst, Speichelfluss (UCR = unconditional response) auslösen konnte, sondern auch ein konditionierter Stimulus (CS = conditional stimulus) (BARNARD, 2004; CLARK, 2004). Der CS, welcher beispielsweise ein weißer Kittel des Personals sein konnte, wurde immer wieder gepaart mit dem Futter präsentiert und vom Tier mit diesem verknüpft, sodass der Kittel nach einer gewissen Zeit auch ohne Futter Speichelfluss (CR = conditional response) bei den Hunden auslöste (CAMBIAGHI & SACCHETTI, 2015). In der klassischen Konditionierung kommt es also auf die Verknüpfung der beiden Stimuli (UCS und CS) an (BARNARD, 2004).

2.3. Operante Konditionierung

Die operante Konditionierung wurde von SKINNER (1953) beschrieben. Sie wird auch als instrumentelle Konditionierung bezeichnet (DOMJAN, 2014). In der operanten Konditionierung kommt es auf die Konsequenzen an, die aus dem gezeigten Verhalten resultieren (LAULE et al., 2003). Ein Tier lernt demnach, dass auf ein spezifisches Verhalten ein Ereignis folgt (SKINNER, 1953). Abhängig von diesem Ereignis wird das Verhalten in Zukunft öfters (Verstärkung) oder seltener (Schwächung) gezeigt (LAULE et al., 2003; SKINNER, 1953).

Skinner ist unter anderem bekannt für seine Experimente an Ratten und Tauben in der sogenannten „Skinner-Box“ (Abbildung II-6) (BARNARD, 2004). Ratten lernten in diesem Käfig beispielsweise, dass sie Futter, Wasser und andere Ressourcen bekommen konnten, wenn sie hierzu einen Hebel aktivierten (BARNARD, 2004).

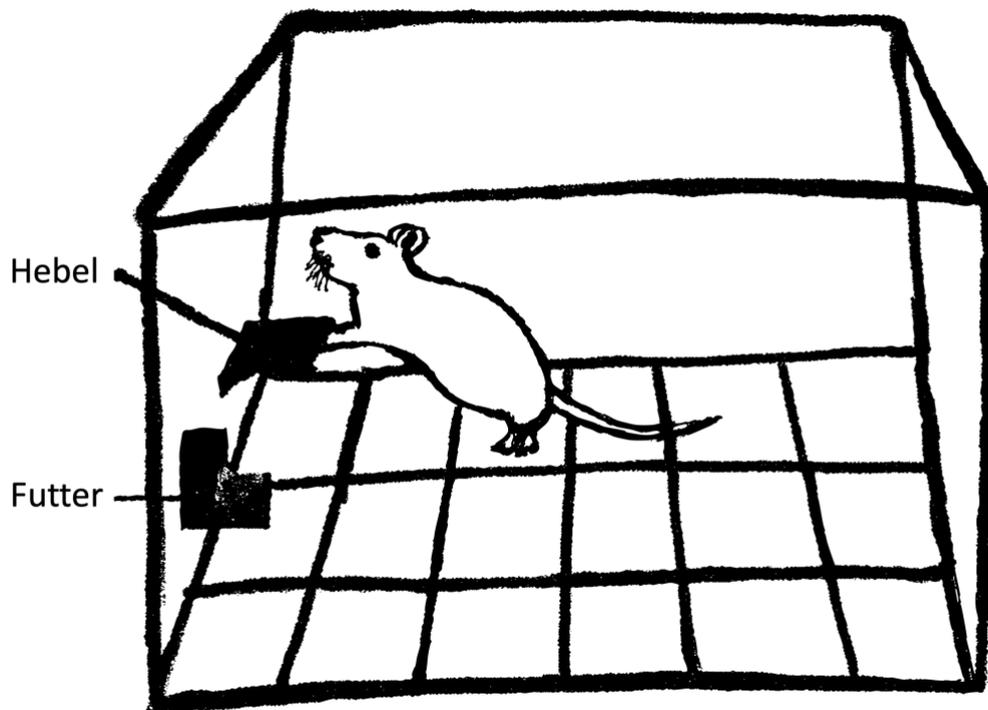


Abbildung II-6 Skinner-Box

Die Ratte aktiviert einen Hebel und bekommt daraufhin Futter [eigene Zeichnung]

2.3.1. Bestärkung und Bestrafung

Die Konsequenzen der operanten Konditionierung werden in vier Kategorien unterteilt: Die Bestärkung und die Bestrafung, welche jeweils wieder in den Ausprägungen „positiv“ und „negativ“ vorkommen (Tabelle II-1) (BARNARD, 2004). Ein Ereignis wird als bestärkend bezeichnet, wenn es die Chance erhöht, dass das vorherige Verhalten öfter gezeigt wird, ein anderes Ereignis als bestrafend, wenn das gezeigte Verhalten sich dadurch wahrscheinlich verringert (PRYOR, 1999). Die Unterteilung in positive und negative „Bestärker“ und „Bestrafer“ ist schließlich im Kontext von Training nicht als vermeintlich gut oder schlecht für das Tier zu verstehen, sondern vielmehr mathematisch in der additiven und subtrahierenden Eventualität zwischen Verhalten und Konsequenz (BARNARD, 2004; JENSEN, 2007; PRYOR, 1999).

Positive Bestärkung	Das gezeigte Verhalten resultiert in einem für das Tier bestärkenden Reiz. Die Wahrscheinlichkeit steigt an, dass das Verhalten wieder gezeigt wird.
Negative Bestärkung	Das gezeigte Verhalten resultiert in dem Ende oder in dem Verhindern eines aversiven Reizes. Die Wahrscheinlichkeit steigt an, dass das Verhalten wieder gezeigt wird.
Positive Bestrafung	Das gezeigte Verhalten resultiert in einem für das Tier aversiven Reiz. Die Wahrscheinlichkeit sinkt, dass das Verhalten wieder gezeigt wird.
Negative Bestrafung	Das gezeigte Verhalten resultiert in dem Ende oder in dem Verhindern des bestärkenden Reizes. Die Wahrscheinlichkeit sinkt, dass das Verhalten wieder gezeigt wird.

Tabelle II-1 Definitionen der vier verschiedenen Konsequenzen der operanten Konditionierung

Das klassische Beispiel einer positiven Bestärkung ist die oben genannte Skinner-Box, in welcher die Ratte einen Hebel drückt und hierfür ein belohnendes Futterstück erhält (positiv) (Abbildung II-6). Damit steigt die Wahrscheinlichkeit an, dass die Ratte in Zukunft erneut den Hebel drücken wird (bestärkend) (BARNARD, 2004). Ein weiteres klassisches Beispiel für die positive Bestärkung wird von WEISS und LATIES (1961) beschrieben, in welchem eine Ratte einen Hebel drückt, infolgedessen eine Wärmelampe angeht und der Käfig sich aufwärmt. Allerdings erklärt SIDMAN (2006) an diesem Beispiel auch anschaulich, dass die Grenzen zwischen positiver und negativer Bestärkung oder Bestrafung fließend und stark abhängig vom Blickwinkel des Betrachters sind. SIDMAN (2006) analysiert, dass die Ratte den Hebel eventuell nur gedrückt hat, da es im Käfig kalt war und sie diesem Zustand ausweichen wollte, welches dann einer negativen Bestärkung entsprechen würde.

Viele Beispiele für negative Bestärkung finden sich unter anderem im traditionellen Reitsport, in welchem die Pferde oft dem Druck der Zügel oder der Oberschenkel des Reiters ausweichen wollen und mit dem Beenden der Druckausübung für das gewünschte Verhalten belohnt werden (MCGREEVY & MCLEAN, 2007).

Unter Tiertrainern wie RAMIREZ (1999) und PRYOR (1999) herrscht die Meinung, dass bestärkende Ereignisse den bestrafenden stets vorzuziehen sind, da diese das gewünschte Verhalten nachhaltig verstärken und das Tier zum Training motivieren, wohingegen bestrafende Ereignisse frustrierend für das Tier sein können. Auch FRIEDMAN (2009) ist der Meinung, dass die positive Bestärkung, welche die am wenigsten aversive und eingreifende Konsequenz der operanten Konditionierung ist, den anderen Konsequenzen vorangestellt werden sollte, und ordnete die Konsequenzen hierarchisch an (Abbildung II-7). Dieser Ansatz wird auch „least intrusive, minimally aversive“-Prinzip (LIMA-Prinzip) genannt (TODD, 2018).



Abbildung II-7 Hierarchie der Verfahren zur Verhaltensänderung (operante Konditionierung) für die positivste, am wenigsten eingreifende, effektive Intervention
 Wenn die Voraussetzungen für das Training gegeben sind (z.B. guter Gesundheitszustand), dann wird die positive Bestärkung den drei anderen Konsequenzen der operanten Konditionierung, z.B. der negativen Bestrafung, vorangestellt. [mit freundlicher Genehmigung von FRIEDMAN (2013)]

Allerdings ist streng genommen schon das kurzzeitige Zurückhalten von Leckerbissen im Training eine Form der negativen Bestrafung (MILLS, 2005). Auch SCHAPIRO et al. (2005) geben an, dass ein umfassendes und allein auf positiver Bestärkung aufbauendes Trainingsprogrammes nicht in jeder Situation realisierbar ist, obwohl sie Befürworter für die Etablierung eines derartigen Trainings sind.

2.3.2. Extinktion, „Least Reinforcing Stimulus“ und Time-Outs

In der operanten Konditionierung werden diverse Methoden benötigt, um auf unerwünschtes Verhalten zu reagieren. Die Extinktion beispielsweise wird von IMMELMANN (1982) definiert als das Auslöschen eines bereits durch operante Konditionierung erlernten Verhaltens, welches weniger wird, wenn es nicht mehr bestärkt wird. Ein „Least Reinforcing Stimulus“ (LRS) ist das kurzweilige (drei bis fünf Sekunden) „Nicht-Reagieren“ des Trainers, welches möglichst neutral und wenig bestärkend sein soll (RAMIREZ, 1999). Ein Time-Out ist nach der Definition von PRYOR (1999) der zeitlich längere Entzug der Möglichkeit, eine positive Bestärkung zu erlangen, indem sich z.B. der Trainer wegdreht oder gar weggeht.

2.4. Sensibilisierung, Habituation und Desensibilisierung

Während die Konditionierung eine Form des assoziativen Lernens ist, in der zwei verschiedene Ereignisse verknüpft werden, ist nicht-assoziatives Lernen das Erlernen von Ereignissen, die nicht mit anderen Ereignissen verknüpft werden (JENSEN, 2007). Die Habituation, auch Gewöhnung genannt, und die Sensibilisierung sind zwei Formen des nicht-assoziativen Lernens. Bei beiden wird das Verhalten durch wiederholte Exponierung mit einem alleinstehenden Geschehen beeinflusst (BARNARD, 2004).

Die Habituation bedeutet eine Reduktion, die Sensibilisierung eine Zunahme der Verhaltensantwort (BARNARD, 2004). Eine Habituation kann beispielsweise vorkommen, wenn ein Hund nach einem Umzug in sein neues Zuhause zu Beginn bei jedem Geräusch bellt, jedoch nach einer gewissen Zeit lernt, die unwichtigen Geräusche zu ignorieren und immer weniger bellt (JENSEN, 2007). Demgegenüber kann es bei der Sensibilisierung sein, dass ein Hund bei anderen, typischerweise heftigeren Geräuschen, beispielsweise der Explosion von Feuerwerkskörpern, vorerst nur milde erschrickt und sukzessive intensiveres Verhalten wie Jaulen und Fluchtversuche zeigt, wenn sich die Explosionen wiederholen (JENSEN, 2007). Der Prozess der Schwächung einer Reaktion auf einen Stimulus wird Desensibilisierung genannt (NAZARETH, 2021).

3. Trainingsmethodik und Terminologie

3.1. Markersignal – Klicker-Training

Das Marker- oder auch Brückensignal ist ein Signal, welches klassisch mit dem Erhalt einer positiven Bestärkung konditioniert wurde (RAMIREZ, 1999). Das Tier lernt somit, dass auf dieses konditionierte Signal hin bald eine Bestärkung, meistens in Form eines Futterstückes, folgen wird (KELLEHER & GOLLUB, 1962). Ein solches Signal nennt man auch sekundäre Bestärkung, da auf dieses die primäre Bestärkung - das Futterstück - folgt (WESTLUND, 2012).

Das Markersignal erleichtert die Kommunikation zwischen Tier und Trainer, indem es das gewünschte Verhalten genau markiert und damit das Lernen des Verhaltens unterstützt (FENG et al., 2016). Außerdem überbrückt es die Zeit, bis das Tier die Belohnung tatsächlich bekommt (OBLASSER-MIRTL & GLATZ, 2019; RAMIREZ, 1999).

Nach der Meinung von WESTLUND (2012) sollte auf das Markersignal hin auch immer die positive Bestärkung folgen und das Signal sollte nicht als Ersatz für die Belohnung eingesetzt werden. Die verwendeten Signale können beispielsweise ein Klick-Ton ausgehend von einem Klicker sein, ein Pfiff oder ein kurzes Wort, welches deutlich erkennbar für das Tier ist (OBLASSER-MIRTL & GLATZ, 2019). Die bei Hunden und Pferden am häufigsten angewandte Kombination ist der Klicker gefolgt von Belohnungsfutter, welche man auch als Klicker-Training bezeichnet (PFALLER-SADOVSKY et al., 2020; PRYOR, 1999).

3.2. Capturing – Shaping – Differenzierte Bestärkung

Die simpelste Form des Tiertrainings ist es, natürlich auftretendes Verhalten einzufangen und zu bestärken (JENSEN, 2007). Diese Methode wird deshalb auch als „capturing“, „catching“ oder „scanning“ bezeichnet (JENSEN, 2007; LEWIS, 2021; RAMIREZ, 1999). Schon Skinner erkannte im 20. Jahrhundert, dass es im Training komplexen und für ein Tier unnatürlichen Verhaltens langwierig sein konnte, auf das gewünschte Verhalten (= Zielverhalten) zu warten (PETERSON, 2004). SKINNER (1979) bestärkte alle kleinen Schritte, welche zum Zielverhalten führten und nannte diese Trainingsmethode „shaping“.

Die kleinschrittigen Annäherungen an das Zielverhalten konnten anfänglich Verstärkungen jedes Verhaltens sein, welches in beliebiger Weise dem Zielverhalten ähnelte oder zu diesem führte, beispielsweise minimale Bewegungen des Tieres in die richtige Richtung hin (BARNARD, 2004). PRYOR (1999) legte für das Shaping - auch „Shapen“ genannt - zehn Regeln fest. Sie forderte etwa, die Kriterien konstant an das Individuum anzupassen, sodass es stets eine realistische Chance auf Belohnung hat. Auch sollten nicht zwei Kriterien gleichzeitig trainiert werden und der Trainer sollte bereit sein, bei unerwartetem Misserfolg auch wieder Schritte im Shaping-Prozess zurückzugehen. Im Shaping-Prozess kann das Verhalten mittels differenzierter Bestärkung nach und nach bis zum Zielverhalten geformt und verbessert werden (PRYOR, 1999).

Die differenzierte Bestärkung beschreibt den Prozess, in welchem selektiv gewisses Verhalten bestärkt wird, während anderes wieder gelöscht wird, indem es nicht oder nur minderwertig belohnt wird (NAZARETH, 2021).

3.3. Luring – Modeling – Targeting

Der Trainer kann verschiedene Hilfsmittel benutzen, um das Shapen eines Zielverhaltens zu unterstützen. Die Tiere können beispielsweise mit Einsatz von Futter gelockt („luring“) oder mit Bewegungen des Trainers („prompting“) zum gewünschten Zielverhalten animiert werden (JENSEN, 2007). Dies wird solange wiederholt, bis die Hilfestellungen sukzessive weggelassen werden können („fading“) und das Tier das Verhalten beispielsweise auch ohne Lockfutter ausübt (JENSEN, 2007).

Eine weitere Trainingsmethode wird als „modeling“ oder „molding“ bezeichnet, weil ein Trainer das Tier physisch in die gewünschte Position bringt und es dann dafür bestärkt, dies zu erlauben (PRYOR, 1999).

„Targeting“ bedeutet, dass ein Tier lernt, mit einem bestimmten Körperteil ein bestimmtes Target zu berühren (Abbildung II-8) (RAMIREZ, 1999).



Abbildung II-8 Training des Zielverhaltens „Handtarget“ [eigene Aufnahmen]

Man kann die verschiedenen Targets dazu benutzen, dem Tier ein neues und komplexes Zielverhalten beizubringen (PRYOR, 1999). So kann man beispielsweise mithilfe eines Nasentargets, bei welchem das Tier gelernt hat, ein Target mit seiner Nase zu berühren, einem Tier beibringen dem Trainer zu folgen und Treppen zu steigen (PRYOR, 1999; RAMIREZ, 1999).

3.4. Signale und Signalkontrolle – Generalisierung

Indem der Trainer das gewünschte Verhalten mit einem hörbaren, visuellen oder taktilen Reiz paart, wird das Tier diesen spezifischen Reiz nach und nach als Signal mit dem dazugehörigen Verhalten in Verbindung bringen (RAMIREZ, 1999). Im fortgeschrittenen Training soll dann nur noch auf das Signal hin das gewünschte Verhalten gezeigt werden, während auf richtig ausgeführtes Verhalten ohne vorangehendes Signal keine Bestärkung folgt (PRYOR, 1999). Diese Paarung eines Signales mit einem bestimmten Verhalten wird auch Signalkontrolle oder Signaldiskriminierung genannt (JENSEN, 2007; PRYOR, 1999; RAMIREZ, 1999). Im Laufe des Trainings kann schon das Signal alleine für das Tier bestärkend wirken, auch in der Abwesenheit von primärer Bestärkung (WESTLUND, 2012).

Oftmals wird dann im Laufe des Trainings ein erlerntes Verhalten generalisiert (DOMJAN, 2014). Generalisierung bedeutet, dass ein Tier auf mehrere Stimuli hin mit dem gleichen Verhalten antwortet (DOMJAN, 2014). Beispielsweise variiert der Trainer während des Trainings leicht seine Position und den Trainingsort, damit der Hund lernt, das Verhalten unabhängig vom Ort, nur auf das gesprochene Signal hin, auszuführen (FUGAZZA & MIKLÓSI, 2015).

3.5. Keep-going-Signal – Aufbau der Dauer

Das sogenannte „Keep-going-Signal“ wird bei Aufgaben mit einer längeren Dauer verwendet, um das Tier zwischenzeitlich zu bestärken und zum Weitermachen zu motivieren, wenn es ein Zielverhalten gerade korrekt ausführt (PRYOR, 1999). Mit dem Signal wird im Training des Zielverhaltens Dauer „aufgebaut“. RAMIREZ (2020) erläutert jedoch die Schwierigkeit einer fehlenden einheitlichen Definition des Signales. Er erklärt, dass das Signal unter Trainern meistens klassisch zum tertiären Bestärker konditioniert wird, der die sekundäre und darauffolgende primäre Bestärkung ankündigt.

3.6. Enrichment und Training

Für das sogenannte „Environmental Enrichment“ gibt es in der Literatur viele Definitionen (BUCHANAN-SMITH, 2011). YOUNG (2013) beispielsweise beschreibt Enrichment als eine Methodik die Umwelt zu Gunsten des in Gefangenschaft lebenden Tieres (z.B. des Zootieres) zu verändern und dadurch dessen Wohlbefinden zu verbessern. Dies geschieht unter anderem, indem das Tier durch die Umweltmodifikation Kontrolle über seine Umwelt erlangt oder speziestypisches Verhalten ausgelöst wird (YOUNG, 2013). Enrichment wird in fünf verschiedene Kategorien eingeteilt, welche sich jedoch oftmals überschneiden: mit Futter verbunden, sozial, sensorisch, kognitiv (beschäftigend) und physisch (die Umgebung betreffend) (BLOOMSMITH et al., 1991; BUCHANAN-SMITH, 2011). Es gibt konträre Meinungen dazu, ob auch Training als Enrichment angesehen werden kann und genau denselben Effekt hat (MELFI, 2013; WESTLUND, 2014; WHITTAKER et al., 2001). Jedoch herrscht der Konsens, dass sowohl Training als auch Enrichment einen positiven Effekt auf das Wohlbefinden in Gefangenschaft lebender Tiere haben. So konnten BOURGEOIS und BRENT (2005) zeigen, dass insbesondere soziales Enrichment und Training mittels positiver Bestärkung bei einzeln gehaltenen Pavianen unter anderem das Auftreten von Stereotypen und abnormalen, selbst gerichteten Verhaltensweisen (z.B. an den eigenen Haaren ziehen, Masturbation, etc.) verringerte.

4. Medical Training bei Versuchstieren

Sowohl Enrichment als auch Training mit positiver Bestärkung tragen durch Verbesserung des Wohlbefindens erheblich zu der Verbesserung des Tierversuches bei und entsprechen damit der gesetzlich verankerten 3R-Regel („Replacement, Reduction, Refinement“ – Vermeidung, Verminderung, Verbesserung) (BUCHANAN-SMITH, 2011).

Versuchstieren widerfahren im Rahmen des Versuches und der Pflege oftmals Eingriffe, welche belastend für sie sind. BALCOMBE et al. (2004) belegten in ihrer Meta-Analyse, dass schon die pflegerischen Routinen im Laboralltag, wie das Betreten des Raumes, der Käfigwechsel zur Reinigung oder eine Bewegung des Käfigs, bei diversen Versuchstieren (z.B. Maus, Ratte, Rhesusaffe, etc.) verschiedene physiologische Stressantworten verursachten (z.B. erhöhte Herzfrequenz, steigende Glukokortikoid-Spiegel im Blutserum, Hypertonie, etc.).

Im sogenannten Medical Training lernen die Tiere, während der medizinischen Versorgung und Pflege zu kooperieren (OBLASSER-MIRTL & GLATZ, 2019). Durch das „Folgen eines Targets“ wurde Mäusen – den am meisten verwendeten Versuchstieren – beigebracht, freiwillig von einem Ort an den anderen zu gehen (LEIDINGER et al., 2017). Die trainierten Mäuse zeigten während darauffolgender einhändiger Fixierung durch den Menschen seltener angstbezogenes Verhalten (z.B. Kot- und Urinabsetzen, Vokalisationen, etc.) als die untrainierte Kontrollgruppe (LEIDINGER et al., 2017).

Auch die Kooperation während invasiverer Eingriffe im Rahmen des Tierversuches, wie die Applikation von Medikamenten, die Entnahme verschiedener Proben und die Messung klinischer Parameter, können trainiert werden. Eine Fixierung, die für manche invasive Eingriffe notwendig ist, führte bei untrainierten Mäusen und Rhesusaffen zu erhöhten Kortisolwerten im Blutplasma (MASON, 1972; MEIJER et al., 2006; RUYS et al., 2004). Indem man Mäuse operant konditioniert, in ein Rohr zu steigen und stillzustehen, könnte nach Meinung von CEDERWALL (2014) in Zukunft manche physische Fixierung und medikamentöse Betäubung vermieden werden.

Laborhunde (Rasse *Beagle*) wurden unter anderem trainiert, die Fixierung auf dem Behandlungstisch, das Messen ihrer Pulsfrequenz und der rektalen Körpertemperatur zu tolerieren (VON WIETERSHEIM, 2006). Dabei konnten während der Manipulationen die körperlichen Belastungsreaktionen (z.B. steigende Herzfrequenz, steigende Atemfrequenz, etc.) im Gegensatz zur untrainierten Kontrollgruppe vermindert werden (VON WIETERSHEIM, 2006).

4.1. Medical Training bei Primaten im Tierversuch

Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass Primaten freiwillig für Futter arbeiteten und Aufgaben lösten, auch wenn gleichzeitig das identische Futter „kostenlos“ angeboten wurde (MENZEL, 1991; REINHARDT, 1994). Die Motivation für Futter zu „arbeiten“, wird bei in Gefangenschaft lebenden Primaten im Medical Training, der Kooperation in tierpflegerischen Abläufen und der medizinischen Versorgung, genutzt. Durch Medical Training sowie durch positive Beeinflussung der sozialen Interaktionen konnten negative Effekte auf das Wohlbefinden der Primaten (z.B. Stress, Aggression, abnormale Verhaltensweisen, etc.) reduziert werden (PRESCOTT & BUCHANAN-SMITH, 2003).

Eine Herausforderung beim Training von Primaten in Gruppenhaltung ist es, auch die rangniedrigen Individuen in Ruhe zu trainieren, ohne sie möglicherweise mit Stress verbunden von ihren Artgenossen separieren zu müssen (BEARMAN, 2010). Das Training, in welchem das dominante Tier dafür bestärkt wird, das rangniedrigere Tier den Leckerbissen aufnehmen zu lassen, nennt sich auch „kooperatives Füttern“ und wurde unter anderem bei Pavianen und Schimpansen beschrieben (BLOOMSMITH et al., 1994; DESMOND & LAULE, 1994; LAULE & WHITTAKER, 2007). Auch das freiwillige und dadurch stressfreie Separieren von Einzeltieren aus einer Gruppe heraus konnte z.B. bei verschiedenen Makaken-Spezies erfolgreich trainiert werden (KLAIBER-SCHUH & WELKER, 1997; LUTTRELL et al., 1994; MARTIN et al., 2018).

Für die Verabreichung von Medikamenten gibt es verschiedene Applikationsrouten - intravenös, intramuskulär, subkutan, *per os*, etc. -, welche aufgrund ihrer unterschiedlichen Invasivität einen differenzierten Einfluss auf das Wohlbefinden von Primaten haben können. Ohne Medical Training ist oftmals eine medikamentöse Sedierung oder physische Fixierung des Primaten notwendig, um eine für alle Beteiligten sichere Applikation von Medikamenten zu gewährleisten (BENTSON et al., 2003; KATOPODIS et al., 2002; RUYS et al., 2004).

Die physische Fixierung, wie beispielsweise mittels sonderangefertigter Stuhlvorrichtung, verursachte jedoch erheblichen Stress bei den untersuchten Primaten (BENTSON et al., 2003; REINHARDT et al., 2023; RUYS et al., 2004). Auch die einmalige Sedierung mit dem intramuskulär injizierten Anästhetikum Ketamin, welches bei nicht-menschlichen Primaten häufig zur Sedation angewandt wird, resultierte bei grünen Meerkatzen (*Cercopithecus aethiops*) und Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) in einer vier Tage anhaltenden, reduzierten Futteraufnahme (SPRINGER & BAKER, 2007). Nach der Meinung von SPRINGER und BAKER (2007) ist es möglich, dass die häufige Anwendung einer Ketamin-Sedierung durch die reduzierte Futteraufnahme und die aus der Humanmedizin bekannten Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen und Exzitation) mit der Zeit die Gesundheit und das Wohlbefinden der nicht-menschlichen Primaten beeinträchtigt. Bei Hunden und Katzen sind dagegen eher durch Ketamin verursachte Nebenwirkungen wie starke Salivation und Empfindlichkeit auf laute Geräusche beschrieben (GREEN et al., 1981). Postoperatives Erbrechen ist oftmals auf andere Anästhetika wie Xylazin zurückzuführen, die häufig in Kombination mit Ketamin angewandt werden (CASSU et al., 2014; GREEN et al., 1981).

Viele Studien haben bereits bewiesen, dass verschiedene Makaken-Spezies, Schimpansen, Totenkopffaffen und auch ein Pavian erfolgreich trainiert werden konnten, während Injektionen und venöser Blutabnahmen zu kooperieren (COLEMAN et al., 2008; GILLIS et al., 2012; LAMBETH et al., 2006; LEVISON et al., 1964; REINHARDT, 2003; VIDEAN et al., 2005). Die Einnahme von Medikamenten *per os* ist dahingegen seltener und weniger ausführlich beschrieben worden.

CROUTHAMEL und SACKETT (2004) trainierten bei 19 südlichen Schweinsaffen (*Macaca nemestrina*) das Safttrinken aus der Spritze, jedoch ohne Medikament mit Wirkstoff. MUELLER et al. (2011) verabreichten vier Pavianen (*Papio hamadryas anubis*) ein Medikament in Saft gemischt. Allein KLAIBERSCHUH und WELKER (1997) untersuchten bei 26 Javaneraffen (*Macaca fascicularis*) detailliert das Training der freiwilligen oralen Medikamenteneinnahme verschiedener Medikamente im Vergleich.

Zusätzlich zur Applikation von Medikamenten sind Probenentnahmen und medizinische Untersuchungen oftmals Bestandteil eines Primatenversuches. So wurden Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*) und Schimpansen (*Pan troglodytes*) bereits erfolgreich trainiert, auf Kommando Urin abzusetzen (BASSETT et al., 2003; BLOOMSMITH et al., 2015), Paviane (*Papio ssp.*) sich den Blutdruck messen zu lassen (TURKKAN, 1990) und Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*) während einer Ultraschalluntersuchung zu kooperieren (SAVASTANO et al., 2003).

Auch das zunächst simple Targettraining für verschiedene Körperteile kann im Medical Training das Erlernen komplexer Zielverhalten unterstützen. Mithilfe eines Fußtargets beispielsweise lernten Totenkopffaffen (*Saimiri boliviensis*) das stressfreie Einfangen und Separieren, indem ihnen beigebracht wurde, sich für eine längere Zeit mit beiden Beinen auf das Fußtarget zu stellen (GILLIS et al., 2012). Auch half ein Handtargettraining zur Messung des Körpergewichts bei Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*) oder beim Training des freiwilligen Abtrennens von Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) (BASSETT et al., 2003; MARTIN et al., 2018).

Zahlreiche Studien belegten einen positiven Effekt von Training auf das Wohlbefinden der in Gefangenschaft lebenden Paviane und anderer Primaten-Spezies (BASSETT et al., 2003; BOURGEOIS & BRENT, 2005; LAMBETH et al., 2006; REINHARDT & COWLEY, 1992). Beispielsweise hatten Schimpansen (*Pan troglodytes*), die durch Training freiwillig ein Körperteil für die intramuskuläre Injektion präsentierten, reduzierte Stress-assoziierte Blutparameter (z.B. niedrigere Glukoselevel), im Vergleich zu ihren Artgenossen, die durch Einsatz eines Blasrohres oder Stabes sediert wurden (LAMBETH et al., 2006).

Im Gegensatz zur invasiven Blutentnahme und der Analyse von Stress-assoziierten Blutparametern, ist die Verhaltensbeobachtung eine Möglichkeit, nicht-invasiv Rückschlüsse auf das Wohlbefinden der in Gefangenschaft lebenden Primaten zu ziehen. So fanden Wissenschaftler heraus, dass das Maß an Lokomotion, Selbstkratzen oder Geruchsmarkierung für Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*) geeignete Verhaltensparameter sind, um den Stresslevel nach Konfrontierung mit einem Stressor zu messen (BASSETT et al., 2003).

O'BRIEN et al. (2008) schlossen aus ihren Untersuchungen bei fünf Mantelpavianen (*Papio hamadryas*), dass ein auf positiver Bestärkung basiertes und freiwilliges Trainingsprogramm zumindest keinen sichtbaren negativen Effekt auf das Wohlbefinden der Paviane hatte. Dazu nahmen die Wissenschaftler zur Kortisol-Messung direkt vor und 10 Minuten nach einer Trainingseinheit nicht-invasiv Speichelproben. Es stellte sich heraus, dass das Training keinen signifikanten Effekt auf die Kortisol-Level im Speichel hatte. Außerdem analysierten O'BRIEN et al. (2008) das Verhalten während des Trainings und dessen Entwicklung im zeitlichen Verlauf. Dabei stuften sie manche Verhaltensweisen als „unerwünscht“ ein, da sie möglicherweise den Trainingserfolg behinderten. Beispielsweise wurden agonistische Verhaltensweisen dem Trainer gegenüber, wie manche Vokalisationen (z.B. Bellen) oder Drohverhalten (z.B. Gähnen), sowie das Verlassen der Trainingsposition als unerwünscht eingestuft, da sie inkompatibel zum Zielverhalten waren oder potenziell während des Trainings die Aufmerksamkeit des Pavians beeinträchtigten.

5. Verhalten des Pavians

KUMMER (1968) fasste bei Mantelpavianen (*Papio hamadryas*) häufig gemeinsam auftretende Verhaltensweisen zu Kategorien zusammen. Beispielsweise kategorisierte er das Anstarren, Augenbrauenheben, Bodenschlagen, Aufblähen der Backen, Gähnen mit Zähnezeigen, Losstürzen auf das Partnertier und in dessen Schulter beißen, die vorwärts gerichtete Kopfbewegung und ein spezifisches Brüllen als aggressives Verhalten. Das Heben der Augenbrauen durch die Kontraktion des *Musculus frontalis* und das Sichtbarwerden der schwach pigmentierten Oberlider wird bei Pavianen übereinstimmend als Drohverhalten kategorisiert (FEHLMANN et al., 2017; KUMMER, 1968; NING et al., 2017; O'BRIEN et al., 2008).

Manche Verhaltensweisen werden aber auch mehreren Kategorien zugewiesen, da sie in verschiedenen Kontexten auftreten können. So führte KUMMER (1968) die Präsentation des Hinterteils, bzw. der Ano-Genital-Region, sowohl in einem Verhaltenskomplex auf, der zwischen zwei Männchen unabhängig vom sozialen Status auftritt („notifying among adult males“), als auch im sexuellen Kontext und dem Kontext der Unterwerfung („submission, escape“). Das Präsentieren des Hinterteils wurde von WHITHAM und MAESTRIPIERI (2003) zwischen männlichen Guinea-Pavianen (*Papio Papio*) auch als Teil einer mehrstufigen Begrüßungssequenz beobachtet.

Die meisten kommunikativen Gesten, die von MOLESTI et al. (2020) bei Anubispavianen (*Papio anubis*) beobachtet wurden, traten in vielen verschiedenen Kontexten auf. Das Lippenschmatzen („lip-smacking“) kam in ausnahmslos allen sozialen Kontexten vor, beispielsweise bei der Begrüßung des Artgenossen oder als Begleitung zu der Fellpflege des Partnertieres („Allogrooming“) (MOLESTI et al., 2020; WHITHAM & MAESTRIPIERI, 2003). Lippenschmatzen wird bei Pavianen auch häufig als Beschwichtigung angewandt und hat damit natürlicherweise einen unterwürfigen Charakter (KUMMER, 1968). EASLEY und COELHO (1991) widerlegten jedoch bei Pavianen (*Papio cynocephalus anubis*) eine direkte Korrelation zwischen dem Lippenschmatzen und sozialem Status. Das Lippenschmatzen wird trotz allem als soziopositive Kommunikationsform angesehen und kann daher zu den affiliativen Verhaltensweisen gezählt werden (EASLEY & COELHO, 1991).

Das kurze und sanfte Grunzen ist der gängigste, geschlechtsunabhängige affiliative Laut bei Pavianen und wird in vielen kommunikativen Kontexten verwendet (KEMP et al., 2017). KUMMER (1968) nannte es „Kontaktgrunzen“ und kategorisierte es als Komfort- und Beschwichtigungsverhalten. Das charakteristische Bellen wiederum kann zwei Funktionen haben, zum einen die Kontaktaufnahme zum Menschen, zum anderen das Alarmschlagen bei potenzieller Gefahr (KUMMER, 1968; RENDALL et al., 2009). Das Kreischen tritt typischerweise beim gejagten Pavian auf oder wenn sich ein Pavian vor etwas erschrickt. Es kann aber auch die Funktion eines Rekrutierungsrufes haben, mit dem die Paviane über größere Distanzen hinweg Kontakt zu ihren Artgenossen aufnehmen (KEMP et al., 2017; RENDALL et al., 2009).

Selbst gerichtete Verhaltensweisen, die etwas mit der Körperpflege zu tun haben, wie z.B. das Durchsuchen des eigenen Fells („Autogrooming“), das Schütteln, Kratzen, Dehnen oder das ungerichtete Gähnen, werden zum Komfortverhalten gezählt (TROISI, 2002). Diese selbst gerichteten Verhaltensweisen können bei nicht-menschlichen Primaten jedoch häufig auch als Übersprungshandlungen auftreten (CASTLES & WHITEN, 1998; KUMMER, 1968; ROWELL & HINDE, 1963; SCHINO et al., 1991; TROISI, 2002). Eine Übersprungshandlung ist eine Verhaltensweise, welche in einer Situation ausgeführt wird, für die sie ursprünglich (biologisch) nicht gedacht war, z.B. wenn zwei Hähne plötzlich aufhören miteinander zu kämpfen und auf den Boden picken, als würden sie Nahrung aufnehmen (IMMELMANN, 1983). Übersprungshandlungen treten oftmals in Konfliktsituationen auf, wenn gleichzeitig und mit gleicher Intensität zwei andere, miteinander inkompatible Verhaltenstendenzen aktiviert werden und sich so gegenseitig inhibieren (IMMELMANN, 1983).

Das gerichtete Gähnen tritt bei Pavianen und Makaken überdies auch als Drohverhalten auf, wird dann jedoch oftmals kombiniert mit Anstarren, Zähnezeigen und Augenbrauenheben (FEHLMANN et al., 2017; KUMMER, 1968). Das Handheben auf Nasenhöhe, ohne dabei die Nase zu berühren, wird beim Mantelpavian als „Kreiswischen“ bezeichnet und erklärt als „Ableitung einer gestauten, schwachen Erregung, die beim plötzlichen Unterbruch eines Verhaltensablaufs nach außen tritt“ (KUMMER, 1957, p. 66).

6. Fragestellung

6.1. Hauptfrage

Ist es möglich die Paviane im Rahmen der präklinischen orthotopen Herztransplantation in der vorgegebenen Zeit und trotz der versuchsbedingten Erschwernisse erfolgreich im Medical Training, insbesondere der verlässlichen Einnahme der Medikamente, zu trainieren?

6.2. Nebenfragen

1. Gibt es bestimmte Trainingsziele, bei denen über alle Individuen hinweg bessere Trainingserfolge erreicht wurden (z.B. höhere Anzahl von Pavianen, die die Teilerfolge eines Trainingszieles erreichen, schnelleres Erreichen der Teilerfolge des Trainingszieles, etc.)? Zeigt der Pavian im Training dieser Trainingsziele auch eine höhere Kooperationsbereitschaft (z.B. längeres Verbleiben auf der Trainingsposition)?
2. Muss die orale Medikamenteneinnahme trainiert werden, oder nehmen die Paviane die Tabletten auch ohne Training ein?
3. Welche Faktoren können die Trainingserfolge der einzelnen Paviane beeinflussen?
4. Welche tierindividuellen Unterschiede treten während des Trainings im Verhalten der Tiere auf?
5. Wie entwickelt sich erwünschtes und unerwünschtes Verhalten im Laufe des Trainings?
6. Welche Auswirkungen haben Time-Outs auf das Verhalten?

III. MATERIAL UND METHODEN

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine ethologische Studie, die das bei Pavianen im Rahmen präklinischer orthotoper Herztransplantationen durchgeführte Medical Training wissenschaftlich begleitete. In diesem Tierversuch wurden im lebenserhaltenden Modell Herzen von dreifach genetisch-modifizierten Spenderschweinen (*Deutsche Landrasse*, $n = 8$) in Paviane (*Papio hamadryas*, $n = 5$ und *Papio anubis*, $n = 3$) transplantiert (Abbildung III-1).

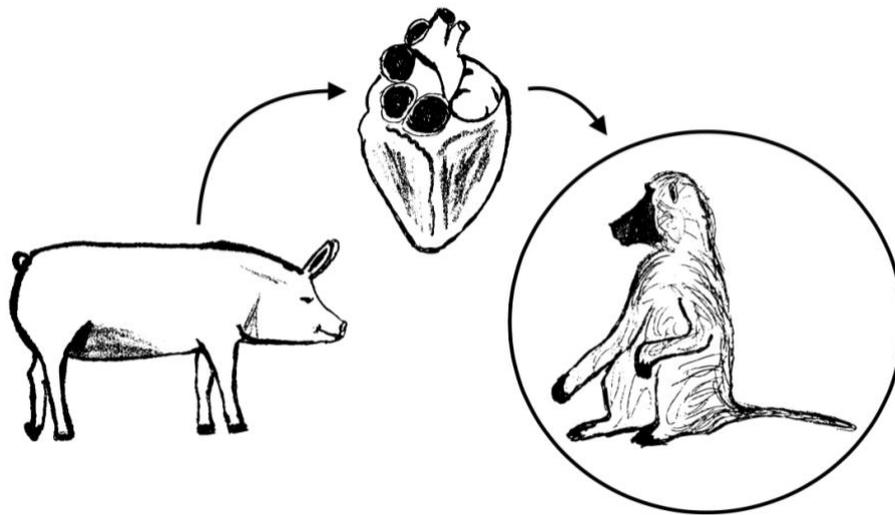


Abbildung III-1 Präklinische orthotope Herztransplantation von Schwein zu Pavian
Bei der präklinischen Herztransplantation wird im lebenserhaltenden Modell das Herz eines dreifach genetisch-modifizierten Spenderschweines in einen Pavian transplantiert. Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine ethologische Studie, die das bei den Pavianen durchgeführte Medical Training begleitete. [eigene Zeichnung]

Genehmigt und kontrolliert wurde das Projekt durch die Regierung von Oberbayern mit den Aktenzeichen ROB-55.2-2532.Vet_02-19-158 und ROB-55.2-2532.Vet_02-14-184. Das Projekt umfasste die Herztransplantationen, die prä- und postoperative Versorgung inklusive Tiertraining. Die Tätigkeiten fanden im Institut für Chirurgische Forschung, Walter-Brendel-Zentrum (WBZ), Klinikum der Universität München, Campus Großhadern statt. Die Tiere wurden täglich von ausgebildeten Tierpflegern, Tierärzten und Anästhesisten pflegerisch und veterinär-/intensivmedizinisch im Rahmen der Rechtsvorgaben durch das Tierschutzgesetz (TierSchG) und der Tierschutz-Versuchstier-Verordnung (TierSchVersV) versorgt.

1. Versuchstiere der präklinischen orthotopen Herztransplantation

1.1. Paviane

Als Empfängertiere für das porcine Herz dienten männliche Mantel- und Anubispaviane (*Papio hamadryas* Abbildung III-2 und *Papio anubis* Abbildung III-3).



Abbildung III-2 Mantelpavian - *Papio hamadryas*
[eigene Aufnahme aus dem Tierpark Hellabrunn, München, 2019]



Abbildung III-3 Anubispavian - *Papio anubis*
[mit freundlicher Genehmigung des Deutschen Primatenzentrums]

Die Tiere wurden vom Deutschen Primatenzentrum in Göttingen (DPZ, Leibniz-Institut für Primatenforschung) bezogen. Der gesundheitliche Zustand der Tiere wurde im DPZ regelmäßig kontrolliert und auf Infektionen und Zoonosen überwacht. Das Einstellen fand mindestens drei Wochen vor der geplanten Transplantation statt, sodass die Paviane sich an die neue Umgebung gewöhnen konnten. Alle Tiere waren bei der Einstallung durch tätowierte fünfstellige Identifikationsnummern oder mittels subkutaner Transponder gekennzeichnet.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Training von acht herztransplantierten Pavianen ausgewertet (Tabelle III-1). Vor der Herztransplantation wurden zwei bis drei kompatible Paviane in den Tierhaltungsräumen des Walter-Brendel-Zentrums zusammen gehalten. Das Alter dieser Tiere betrug zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 5 und 7 Jahre, das Körpergewicht zwischen 15 und 25 kg.

Name	ID	Präoperatives Partnertier	Postoperatives Partnertier	Spezies	Alter (a)	KGW (kg)
Hector	17493	Firmin	Firmin	<i>P. anubis</i>	6	23
Firmin	17491	Hector	Hector	<i>P. anubis</i>	7	25
Helmund	17482	<i>Hilian</i>	Little Joe	<i>P. anubis</i>	6	20
Little Joe	16701	<i>Samuel & Simon</i>	Helmund	<i>P. hamadryas</i>	5	20
Laszlo	16956	<i>Lothar</i>	Luigi	<i>P. hamadryas</i>	5	18
Luigi	16935	<i>Lothar & Lando</i>	Laszlo	<i>P. hamadryas</i>	5	15
Sid	17012	Silas	Silas	<i>P. hamadryas</i>	5	15
Silas	17020	Sid	Sid	<i>P. hamadryas</i>	5	15

Tabelle III-1 Aufstellung der transplantierten und trainierten Paviane

(ID = Identifikationsnummer, grau-kursiv = präoperatives Partnertier ist nicht Teil der vorliegenden Arbeit, KGW = Körpergewicht, P. = *Papio*)

1.2. Schweine

Als Spendertiere für die präklinischen orthotopen Herztransplantationen dienten acht Schweine der Rasse *Deutsche Landrasse*, welche dreifach genetisch-modifiziert wurden (GGTA1-Knockout, Expression von hCD46, Expression von hTBM). Die Zucht erfolgte am Institut für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie der Ludwig-Maximilians-Universität München (Oberschleißheim). Der Gesundheitszustand der Tiere wurde regelmäßig kontrolliert und auf Infektionen und Zoonosen überwacht. Das Alter der Schweine betrug zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 7 und 12 Wochen, das Körpergewicht zwischen 10 und 23 kg.

2. Überblick zum Aufbau des Tierversuchs und Hauptziel des Medical Trainings

2.1. Ablauf des Tierversuches

Der jeweilige Versuch begann sieben Tage vor der Herztransplantation mit dem Beginn der medikamentösen Behandlung eines Pavians (postoperativer Tag -7 = POD -7, Tabelle III-2). Zwei Tage vor der Herztransplantation (POD -2), im Folgenden als „Katheteranlage“ bezeichnet, wurde operativ in Allgemeinanästhesie ein zentralvenöser Katheter in die *V. jugularis interna* des Pavians implantiert (die Verbrauchsmaterialien sind in Tabelle XIII-8 aufgeführt). Der zuvor in den Tierhaltungsräumen in einer Gruppe gehaltene Pavian wurde ab der Katheteranlage bis zum Versuchsende auf der Intensivstation im Einzelkäfig gehalten. Im Abstand von zwei bis acht Wochen wurde ein zweiter Pavian in den Versuch genommen, sodass zeitweise zwei Paviane nebeneinander in Einzelkäfigen auf der Intensivstation gehalten wurden. Auf der Intensivstation fanden die postoperative Überwachung und intensivmedizinische Versorgung der Paviane statt.

POD -7	POD -2	POD 0	POD 1 bis Versuchsende
Präoperativ		Postoperativ	
Versuchsbeginn (Beginn Behandlung)	Katheteranlage	Herztrans- plantation	Postoperative Überwachung und intensivmedizinische Versorgung
Gruppenhaltung	Einzelhaltung in Einzelkäfig, zeitweise mit Partnertier in Nachbarkäfig		
Tierhaltungsräume	Intensivstation		

Tabelle III-2 Ablauf des Tierversuches der präklinischen orthotopen Herztransplantation und Haltungsformen (POD = postoperativer Tag)

2.2. Swivel-Tethering-System

Der zentralvenöse Katheter wurde im Rahmen der Katheteranlage unter der Haut getunnelt, seitlich ausgeleitet und von einem reiß- und bissfesten Pavian-Jacket (auch als „Jacke“ bezeichnet) sowie einem Aluminiumschlauch geschützt durch den Käfig nach außen geleitet. An der Decke des Käfigs, in welchem der Pavian einzeln gehalten wurde, wurde der Schlauch dann fest und gleichzeitig drehbar fixiert. Die Drehbarkeit wurde durch einen sogenannten „Swivel“ gewährleistet. Dieser verhinderte, dass sich die langen Perfusionsleitungen im Schlauch bei Bewegungen des Pavians im Käfig ineinander verdrehten, und sorgte dafür, dass der Aluminiumschlauch sich jederzeit selbstständig entwirren konnte.

Über dieses „Swivel-Tethering-System“ war eine stressfreie Blutentnahme und kontinuierliche intravenöse Verabreichung von Medikamenten möglich (Abbildung III-4). Die Bewegungsfreiheit des Pavians im Käfig blieb dabei erhalten, und er konnte weder die Leitungen beschädigen noch sich selbst verletzen.

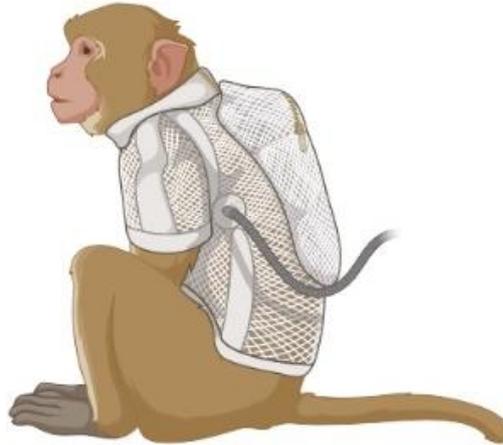


Abbildung III-4 Swivel-Tethering-System zum Schutz des zentralen Venenkatheters bei der Unterbringung im Einzelkäfig "macaque with infusion jacket" created with BIORENDER.COM (o.D.)"

2.3. Hauptziel des Medical Trainings

Ein langfristiges Ziel der präklinischen Versuche der orthotopen Herztransplantation war die Rückführung der Paviane aus der Einzelhaltung (Intensivstation) in die Gruppenhaltung (Tierhaltungsräume) ab dem 180. postoperativen Tag. Um auf den zentralvenösen Katheter und die damit verbundene Einzelhaltung verzichten zu können, mussten die Tiere vorab verlässlich die orale Medikation einnehmen, damit der Erhalt der immunsuppressiven und supportiven Medikamente auch ohne venösen Zugang sichergestellt war. Hauptziel des Tiertrainings war somit die zuverlässige orale Medikamenteneinnahme.

2.4. Versuchsende

Das primäre Studienziel der präklinischen Studie war erreicht, wenn ein Beobachtungszeitraum von 90 postoperativen Tagen erreicht wurde. Eine Verlängerung des Beobachtungszeitraums auf 180 postoperative Tage wurde von der Regierung von Oberbayern bei geeigneten Versuchstieren gewährt, auch um für die Langzeitbeobachtung die Rückführung in die Gruppenhaltung vorzubereiten.

Voraussetzung hierfür war die Stilllegung des zentralvenösen Katheters, wofür wiederum eine vollständige und zuverlässige orale Einnahme der Medikamente unabdingbar war. Wenn das primäre Studienziel erreicht wurde, die Rückführung jedoch nicht realisierbar war, wurde der Versuch beendet. Ebenso wurde der Versuch nach Rücksprache mit der Regierung von Oberbayern beendet, wenn definierte Abbruchkriterien (z.B. auf Grund von Abstoßung) erreicht wurden.

2.5. Einfaches und intensiviertes Training

Vor der Intensivierung des Tiertrainings wurden vier Paviane (Hector, Firmin, Helmund und Little Joe) bereits „einfach“ in der oralen Medikamenteneinnahme vom gesamten wissenschaftlichen Personal trainiert. Nach theoretischer und praktischer Fortbildung der drei tierärztlichen Mitarbeiterinnen im Tiertraining (angeleitet durch A. Oblasser-Mirtl und ihr Team, Animal-Training-Center, Graz, Österreich) wurden ab dem Frühjahr 2020 vier weitere Paviane (Laszlo, Luigi, Sid und Silas) „intensiviert“ im Medical Training trainiert. Während der Hauptfokus im intensivierten Medical Training auf der oralen Medikamenteneinnahme lag, wurden auch sieben weitere, für den Versuch und das Tierwohl dienliche Trainingsziele verfolgt (Tabelle III-3), wie beispielsweise die freiwillige intramuskuläre Injektion in die seitliche Oberschenkelmuskulatur oder die freiwillige Mundöffnung zur Speichelentnahme.

Trainingsgrad	Paviane	Trainingsziele	Abkürzung
Einfaches Training	Hector, Firmin, Helmund, Little Joe	Orale Medikamenteneinnahme	OME
Intensiviertes Training	Laszlo, Luigi, Sid, Silas	Abrufsignal "hier"	ABS
		Zahntarget und Speichelentnahme	ZAT
		Orale Medikamenteneinnahme	OME
		Injektionstraining am Unterarm	IUA
		Injektionstraining am Oberschenkel	IOS
		Karabinertraining	KAT
		Sitztargettraining	SIT
		Apportiertraining	APP

Tabelle III-3 Einteilung der Paviane in einfaches und intensiviertes Training und die dazugehörigen Trainingsziele der vorliegenden Arbeit

3. Haltung und Hygiene

Die Raumtemperatur betrug in beiden Haltungssystemen, sowohl präoperativ als auch postoperativ, zwischen 22 und 25°C, die Luftfeuchtigkeit zwischen 40 und 70%.

3.1. Präoperative Haltung der Paviane

In der präoperativen Haltung versorgte das tierpflegerische Personal die Paviane. Allein das Tiertraining wurde vom wissenschaftlichen Personal in der präoperativen Haltung durchgeführt.

In der präoperativen Haltung konnten bis zu vier Paviane gleichzeitig zusammen in einer Gruppe gehalten werden. Die Haltung bestand aus einem System aus vier Stahlkäfigen (2,0m Länge x 1,7m Breite x 2,3m Höhe), die miteinander über Öffnungen und Gitterlaufgänge verbunden waren und auch zu einem Innengehege, auch „Auslauf“ genannt, mit Betonboden (4m Länge x 4m Breite x 3m Höhe) führten (Abbildung III-5). Der Auslauf und die vier Käfige standen den Pavianen den ganzen Tag zur Verfügung.

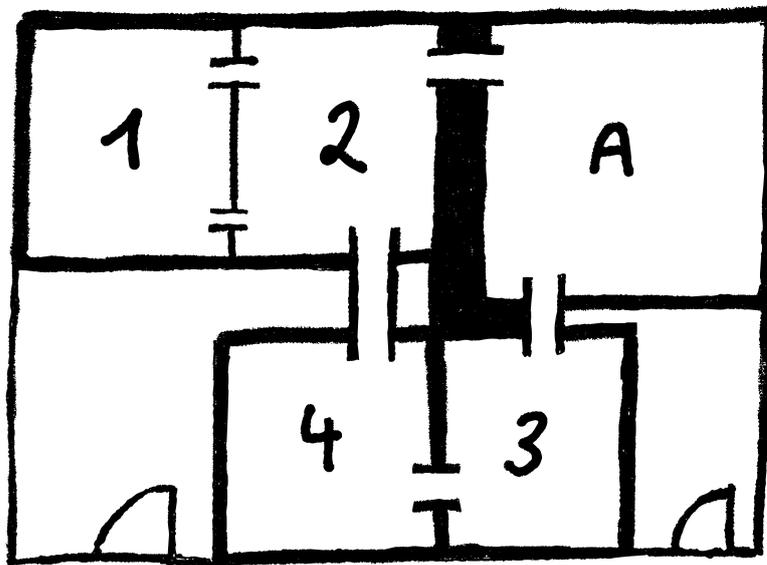


Abbildung III-5 Schematische Zeichnung der Haltungsräume zur präoperativen Unterbringung der Paviane

Den Tieren stand das gesamte Haltungssystem aus vier Stahlkäfigen (1-4) und einem betonierten Auslauf (A) zur Verfügung, die über Gitterlaufgänge und Öffnungen miteinander verbundenen waren. [eigene Zeichnung]

Die Anordnung der Käfige und des Auslaufs ermöglichte einen offenen Rundlauf, damit die rangniederen Paviane stets eine Rückzugsmöglichkeit hatten. An verschiedenen Stellen der Haltung wurden den Pavianen Sitzmöglichkeiten (z.B. Bretter auf verschiedenen Höhen) und Rückzugsorte (z.B. Plastiktonne) geboten. Der Auslauf wurde täglich vom Pflegepersonal gereinigt und mit frischer Holzwolle und Stoffbahnen aus Jutesäcken ausgestaltet. Auch die Käfige aus rostfreiem Stahl wurden täglich gereinigt und desinfiziert, sowie darin Sichtschutz in Form von Jutestoffbahnen aufgehängt, während die Paviane kurzzeitig in den Auslauf abgetrennt wurden.

Als zusätzliches Beschäftigungsmaterial dienten Seile, Ketten, Bälle und diverses Spielzeug aus Hart- oder Weichgummi. In jedem der vier Käfige befand sich eine „Squeezeback“-Vorrichtung (mobile Trennwand), die nach vorne gezogen werden konnte, um damit von außen den Käfig zu verkleinern. Mittels „Squeezes“, also dem Positionieren und kurzweiligen Immobilisieren der Tiere nahe an der Käfigvorderseite durch die mobile Hinterwand, war der geschützte Kontakt zum Tier möglich, um eine intramuskuläre Injektion zur Sedierung vornehmen zu können.

An mehreren Stellen des Haltungssystems wurden Futterboxen und Trinkflaschen mit Nippelaufsatz montiert, welche das pelletierte Alleinfuttermittel (Pellets) und Wasser enthielten. Zusätzlich zu den Pellets bekamen die Tiere einmal täglich verschiedenes Obst und Gemüse je nach Saison und dazu abwechselnd spezielles Zusatzfutter (z.B. hartgekochte Eier, verschiedene Kerne, Samen, Nudeln, Müslibälle mit Naturjoghurt, frische Kräuter, Trockenfrüchte und Nüsse). Das Zusatzfutter wurde zum Teil als Enrichment in Jutesäcken versteckt, oder im Auslauf auf dem Boden und der Holzwolle verteilt, um die Tiere zur Nahrungssuche („foraging“) zu animieren.

3.2. Postoperative Haltung der Paviane

Ab dem Tag der Katheteranlage wurden die Paviane einzeln in 1,7m x 0,9m x 1,5m (Länge x Breite x Höhe) großen und rollbaren Käfigen gehalten. Ab dann versorgte hauptsächlich das wissenschaftliche Personal die Paviane. Ausschließlich die Reinigung und Desinfektion der Gitter, Wannen und Käfige fanden noch durch das tierpflegerische Personal statt.

Die postoperative Versorgung wurde in zwei Räumen durchgeführt: Operationssaal und Intensivstation. Im Operationssaal verblieb der Pavian nach der Katheteranlage und Herztransplantation die ersten Stunden bis Tage, bis sein klinischer Zustand als stabil eingestuft wurde. Ab dann wurde er in der Intensivstation gehalten, in der über ein Glasfenster Sichtkontakt und eingeschränkt akustischer Kontakt zu dem präoperativen Pavian-Haltungssystem und den sich dort aufhaltenden Artgenossen gewährleistet war. Je nach Versuchsplanung wurden im Abstand von zwei bis acht Wochen zwei Paviane transplantiert, sodass beide in den Einzelkäfigen nebeneinander auf der Intensivstation gehalten werden konnten. Der Abstand zwischen den beiden Einzelkäfigen betrug weniger als 1 m. Dadurch war direkter sensorischer Kontakt über Gerüche, Geräusche und Sicht zueinander möglich.

Die rollbaren Käfige waren mit auswechselbaren Bodengittern und Bodenwannen ausgestattet, welche den Urin und Kot auffingen. Die Gitter und Wannen wurden zusammen mit den beiden Sitzbrettern aus Holz täglich ausgewechselt. Darüber hinaus wurden die Käfige innen und außen mit Jutestoffbahnen ausgekleidet, welche als Sichtschutz und Wärmedämmung dienten. An jedem Käfig wurde eine autoklavierbare Futterbox und Trinkflasche montiert, die zusammen mit dem gesamten Käfig und der darin vorhandenen Inneneinrichtung einmal wöchentlich gewechselt wurden (auch „Käfigwechsel“ genannt). Die Futterswahl entsprach der Fütterung in der präoperativen Haltung, jedoch wurde das spezielle Zusatzfutter vornehmlich im Training und größtenteils als Beschäftigung, beispielsweise versteckt in Spielzeug, eingesetzt.

Neben dem Training wurde den intensiviert trainierten Pavianen täglich Beschäftigungsmaterial aus jeder der fünf Enrichment-Kategorien (mit Futter verbunden, sozial, sensorisch, kognitiv und die Umgebung betreffend) angeboten (für genauere Informationen siehe Tabelle XIII-1 und Abbildung III-6). Der Enrichment-Plan wurde wöchentlich neu erstellt.



Abbildung III-6 Enrichment-Wochenplan für die postoperative Haltung auf der Intensivstation mit den fünf Enrichment-Kategorien: „food, social, sensory, cognitive, cage“

Täglich wurde den Pavianen Beschäftigungsmaterial aus jeder Enrichment-Kategorie angeboten. Der Enrichment-Plan wurde wöchentlich neu erstellt. [eigene Aufnahme]

4. Ablauf der präklinischen orthotopen Herztransplantation

Sieben Tage vor der geplanten Herztransplantation (POD -7) bekam der Pavian seine erste immunsuppressive Medikation. Hierzu wurde das Tier mittels Squeezen intramuskulär sediert. Zudem wurde der Gesundheitszustand untersucht, das Körpergewicht gemessen und die passende Jackengröße ausgewählt. Die chirurgische Anlage des zentralen Venenkatheters in die linke *V. jugularis interna* war bereits an POD -2 notwendig, um die immunsuppressive Therapie kontinuierlich intravenös verabreichen zu können und erfolgte in Vollnarkose.

An POD 0 wurde das porcine Spenderherz explantiert und durch ein extrakorporales und transportables Herz-Präservations-System kontinuierlich mit einer 8 °C kühlen und unter anderem mit Erythrozyten angereicherten Lösung oxygeniert und präserviert (in Kooperation mit STEEN et al. (2016), Universität Lund, Schweden). Die Narkose und das Monitoring erfolgte wie bei LANGIN et al. (2020) beschrieben. Nach Explantation des Pavianherzens wurde das porcine Herz in den Brustkorb des Pavians implantiert. Die Herztransplantation erfolgte orthotop nach der Methode von LOWER et al. (1961). Nach erfolgter Transplantation wurde, wie bei LANGIN et al. (2018b) beschrieben, ein Telemetrie-Überwachungssystem (DSI-Monitoring, Data Science International) implantiert, welches eine dauerhafte postoperative Überwachung verschiedener kardialer und klinischer Parameter, wie beispielsweise der Messung des Blutdruckes, des Elektrokardiogrammes und der Körpertemperatur erlaubte, ohne dabei die Tiere zu beeinträchtigen.

4.1. Postoperative Versorgung der Versuchstiere

Postoperativ wurden die Versuchstiere von einem interdisziplinären Team aus Tierärzten, Anästhesisten sowie wissenschaftlichen Hilfskräften versorgt, welches die Paviane mit Medikamenten, Futter, Wasser und Beschäftigungsmaterial versorgte. Während des wöchentlichen Käfigwechsels in Sedation wurde das Tier körperlich untersucht sowie eine transthorakale Echokardiographie und eine Ultraschall-Untersuchung der Lunge durchgeführt. Eine Blutabnahme wurde mindestens einmal wöchentlich vorgenommen. Die laborchemische Untersuchung des Blutes fand im Institut für Laboratoriumsmedizin (LMU) statt.

4.2. Parenterale und orale Medikation

Überwiegend bestand das parenterale medikamentöse Regime aus immunsuppressiven, antiinflammatorischen, wachstumshemmenden, blutdrucksenkenden und supportiven Medikamenten (Tabelle XIII-2). Andere im Rahmen der Operation parenteral applizierte Medikamente, wie beispielsweise Antiarrhythmika oder Katecholamine, sind nicht aufgeführt. In der postoperativen Phase auftretende Infektionen wurden entweder kalkuliert (bei klinischem Verdacht) oder gezielt (bei Erregernachweis) antibiotisch oder antimykotisch für eine Dauer von mindestens sieben Tagen behandelt.

Im fortschreitenden Verlauf des Versuches wurden im Rahmen des Medical Trainings manche Medikamente auch oral verabreicht (Tabelle XIII-3). Ziel war es, dass die Medikamente im Training zuverlässig oral eingenommen wurden, insbesondere das immunsuppressive Medikament MMF. Zusätzlich wurden die blutdrucksenkenden Medikamente Bisoprolol und Ramipril oral verabreicht. Acetylsalicylsäure (ASS) diente der Thrombozytenaggregationshemmung und wurde ebenso oral verabreicht, wie auch das antiemetisch wirkende Ondansetron. Während MMF, Bisoprolol, Ramipril, ASS und Ondansetron sowohl im einfachen als auch im intensivierten Training oral verabreicht wurden, wurde der Protonenpumpeninhibitor Pantoprazol ausschließlich im intensivierten Training oral verabreicht.

4.3. Dokumentation

Auf dem sogenannten „Tagesprotokoll“ (Abbildung XIII-1 und Abbildung XIII-2) wurden für den jeweiligen Pavian zwei Mal täglich mehrere klinische Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Körpertemperatur, Futteraufnahme, Wasseraufnahme, Kot- und Urinabsatz) notiert sowie die an diesem Tag verabreichten Medikamente mit Dosierung und der gewählten Applikationsroute (z.B. intravenös oder *per os* in Saft) dokumentiert. Auch wurde das eingesetzte Enrichment, die verabreichten Fruchtsäfte und tagesaktuelle Besonderheiten vermerkt, wie beispielsweise die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung in Sedation.

5. Tiertraining

5.1. Begriffsdefinitionen und Abkürzungen

Zur besseren Übersicht sind in Tabelle III-4 häufig genannte Begriffe zum Tiertraining und ihre Definitionen aufgeführt.

Trainingszeitraum	Der Zeitraum zwischen erstem Trainingstag und letztem Trainingstag (in Tagen)
Trainingstag	Ein Tag, an dem trainiert wurde
Trainingswoche	Eine Woche, in der trainiert wurde
Trainingsphase	Ein Zeitraum an einem Trainingstag, an welchem mehrere Trainingseinheiten hintereinander trainiert wurden (Vormittags- oder Nachmittagstraining)
Trainingseinheit	Der Zeitraum zwischen Beginn und Ende des Trainings eines bestimmten Trainingszieles
Trainingsziel	Acht verschiedene trainierte Zielverhalten im Medical Training der vorliegenden Arbeit (z.B. orale Medikamenteneinnahme); Unterteilung des Zielverhaltens in Stufen;
Zielverhalten	Ein gewünschtes Verhalten, welches vom Trainer bestärkt und damit dem Tier beigebracht wird
Beginn einer Trainingseinheit	Erstmalige Präsentation des spezifischen Trainingsobjektes oder erstmalige Signalgabe durch den an den Käfig getretenen Trainer
Ende einer Trainingseinheit	Entfernen des spezifischen Trainingsobjektes und Weggang des Trainers vom Käfig
Trainingsposition	Der Ort, an welchem der Trainer vor dem Käfig steht
Verhalten / Verhaltensweisen	Verhalten oder eine Verhaltensweise, welche/s spontan gezeigt und nicht vom Trainer bestärkt wird
Ethogramm	Das vom Tier spontan gezeigte Verhaltensrepertoire in Form eines Aktionskatalogs
Bestärker	Futterstücke oder Furchtsäfte zur Belohnung
Teilerfolg	In einem Trainingsziel erstmals erfolgreich ausgeführtes Zielverhalten; Unterteilung des Trainingszieles in Teilerfolge
Treffer	Anzahl der erfolgreichen Ausführungen des Zielverhaltens
Nieten	Anzahl der nicht-erfolgreichen Ausführungen des Zielverhaltens
Versuche	Anzahl der vom Trainer ausgehenden Aufforderungen zum Ausführen des Zielverhaltens
Trefferquote	Anteil der Treffer an der Anzahl an Versuchen (in Prozent)
Nietenquote	Anteil der Nieten an der Anzahl an Versuchen (in Prozent)

Tabelle III-4 Begriffsdefinitionen im Tiertraining

5.2. Ablauf des einfachen Trainings

Die vier Paviane des einfachen Trainings (Hector, Firmin, Helmund und Little Joe) wurden in der Regel zweimal täglich (ca. 8 Uhr und 16 Uhr) trainiert. Diese Paviane wurden ausschließlich postoperativ auf der Intensivstation in Einzelkäfigen trainiert, zeitweise neben ihren postoperativen Partnertieren.

Das gesamte wissenschaftliche Team trainierte die Paviane im einfachen Training der oralen Medikamenteneinnahme ohne zusätzlich begleitende professionelle Anleitung. Die vollständige Einnahme des Saft-Medikamentengemisches oder Medikamentes wurde im Regelfall hinterher mit der Gabe von purem Fruchtsaft oder einem Futterstück bestärkt.

5.3. Ablauf des intensivierten Trainings

Eine Trainingsphase mit mehreren Trainingseinheiten hintereinander fand im intensivierten Training entweder am Vormittag (zwischen 8 und 12 Uhr) oder am Nachmittag (zwischen 12 und 17 Uhr) statt. An manchen Tagen wurde sowohl am Vormittag als auch am Nachmittag trainiert. Die intensiviert trainierten Paviane (Laszlo, Luigi, Sid und Silas) wurden sowohl im präoperativen Haltungssystem gemeinsam mit ihren präoperativen Partnertieren trainiert als auch postoperativ auf der Intensivstation in Einzelkäfigen, zeitweise neben ihren postoperativen Partnertieren.

Die vier intensiviert trainierten Paviane wurden abwechselnd von drei veterinärmedizinischen Doktorandinnen (eine davon die Autorin der vorliegenden Arbeit) trainiert, die gemeinsam ab dem Frühjahr 2020 theoretisch und praktisch durch A. Oblasser-Mirtl (Animal-Training-Center, Graz, Österreich) im Tiertraining fortgebildet wurden. Entweder trainierte eine Trainerin allein alle Trainingseinheiten einer Trainingsphase oder mehrere Trainerinnen trainierten gemeinsam und wechselten sich zwischen den Trainingseinheiten innerhalb einer Trainingsphase ab. Innerhalb einer Trainingseinheit jedoch fand kein Durchwechseln der bestärkenden und fütternden Trainerin (Trainerin 1) statt. Für das Injektionstraining am Oberschenkel oder am Unterarm wurde teilweise eine zweite Trainerin (Trainerin 2) hinzugezogen, die den Pavian beispielsweise leicht am Oberschenkel berührte. Die drei Trainerinnen tauschten sich regelmäßig (mehrmals wöchentlich) zu der aktuellen Trainingsentwicklung der Paviane aus und passten bei Bedarf individuell die Trainingsmethoden an. Bei Stagnation im Trainingsverlauf und Unklarheiten zum Trainingsablauf wurden die professionellen Tiertrainerinnen hinzugezogen.

Die Trainerin befand sich während einer Trainingseinheit immer außerhalb des Käfigs nah am Gitter (Käfigvorderseite) und gab somit die Trainingsposition vor. Eine Trainingseinheit begann mit dem Herantreten der Trainerin nah an das Gitter und entweder der Präsentation des spezifischen Trainingsobjektes oder der erstmaligen Signalgabe. Eine Trainingseinheit endete mit dem Entfernen des Trainingsobjektes und Wegtretens der Trainerin. Die Länge einer Trainingseinheit wurde individuell an den Pavian und die jeweilige Trainingseinheit angepasst. Verließ der Pavian während einer Trainingseinheit die Trainingsposition, folgte die Trainerin dem Pavian nicht am Gitter entlang, sondern blieb auf der Trainingsposition. Wenn der Pavian nach Abwarten von ca. 60 Sekunden nicht erneut auf der Trainingsposition erschien, bedeutete dies in der Regel den Abbruch der Trainingseinheit und auch der Trainingsphase.

Im Training der Paviane wurden hauptsächlich die Trainingsmethoden Shaping und Capturing eingesetzt. Oberste Priorität im Training der Paviane war die positive Bestärkung. Als sekundärer Verstärker und Markersignal wurde ein Klicker verwendet. Der Klicker wurde am ersten Trainingstag mindestens fünfmal mit dem Erhalt eines Futterstückes klassisch konditioniert. Zur positiven Bestärkung eines gewünschten Verhaltens wurden nach jedem Klick diverse Belohnungsfutterstücke oder Fruchtsäfte (im Folgenden „Bestärker“ genannt) gefüttert. Als Bestärker wurden insbesondere Trockenfrüchte, Nüsse, Nudeln, frisches Obst und Fruchtsäfte verwendet (detaillierte Auflistung der im Training verwendeten Bestärker in Tabelle XIII-4). Vor dem Training bereitete die Trainerin mindestens drei verschiedene Bestärker vor, die bei Bedarf im Laufe des Trainings auch nach den individuellen Vorlieben des Pavians mit anderen Bestärkern ergänzt oder durch diese ausgetauscht wurden. Die Menge der Bestärker nach einem Klick wurde variiert und an den Trainingserfolg angepasst. Beispielsweise wurden fünf Bestärker für ein erstmals erfolgreich ausgeführtes Zielverhalten einer fortgeschritteneren Stufe verabreicht und zwei Futterstücke für die Wiederholung eines bereits mehrmals erfolgreich ausgeführten Zielverhaltens. Nach jedem Klick wurde jedoch mindestens ein Bestärker vergeben.

Wenn ein Tier die Aufgabe im Training nicht auf gewünschte Art und Weise ausführte, wurde nach Signalgabe entweder ein längerer Zeitraum abgewartet oder das Trainingsobjekt entfernt (z.B. der Target-Stick im Zahntargettraining) und erneut präsentiert, bis die Aufgabe zufriedenstellend erfüllt wurde. Es wurde keine Futter- oder Wasserdeprivation vor oder nach dem Training angewandt. Selten gefüttertes Obst und Enrichment wurden im Training entweder bewusst als positive Bestärker eingesetzt oder dem Pavian mindestens 30 Minuten vor oder nach dem Training gegeben, um die Verabreichung nicht in den Kontext zum Training zu setzen.

5.4. Trainingsziele

Jedes Trainingsziel wurde in mehrere Stufen unterteilt. Die Anforderungen stiegen mit steigender Stufenzahl. Meist baute das Training der höheren Stufen (z.B. Stufe 3) auf den erfolgreich trainierten niedrigeren Stufen (z.B. Stufen 1 und 2) auf.

5.4.1. Abrufsignal „hier“

Im intensivierten Training des Abrufsignals „hier“ war es das Ziel, dass der Pavian zeitnah nach Signalgabe an der erwünschten Stelle (=Zielposition) nah am Gitter in der Nähe der Trainerin erschien. Das Training wurde schrittweise wie folgt aufgebaut:

Stufe 1 Das Tier wurde mit Futter auf die Zielposition gelockt. Dabei wurde der Abstand zur vorherigen Position schrittweise vergrößert.

Stufe 2 Das Zielverhalten wurde unter Signalkontrolle gestellt, indem möglichst zeitgleich mit dem Lockfutter sowohl der Zeigefinger an die gewünschte Stelle gehalten wurde (Abbildung III-7) als auch das Wort „hier“ ausgesprochen wurde. Nach Signaleinführung wurde das Locken reduziert.

Stufe 3 Der Pavian erschien zügig nach Signalgabe auf der Zielposition.

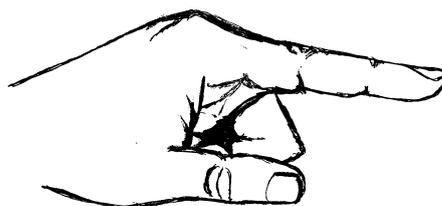


Abbildung III-7 Fingerzeig als Signal für Abrufsignal "hier" [eigene Zeichnung]

5.4.2. Zahntarget und Speichelentnahme

Ein weiteres Trainingsziel im intensivierten Training war die Gewinnung von Speichelproben am wachen Tier. Das Training wird in folgendem als „Zahntarget“ bezeichnet. Als Target für die Mundöffnung wurde ein weißer Stab mit einer roten Kugel verwendet (Abbildung III-8). Als Signal für die Mundöffnung diente die Präsentation und Anwesenheit des Target-Sticks oder ab Stufe 2 ein bestimmtes Handzeichen (Abbildung III-9). Das Training wurde wie folgt aufgebaut:

Stufe 1 Das Tier wurde mittels verschiedener Leckerbissen (fest oder flüssig) zum roten Ball des Target-Sticks gelockt. Mittels Shaping wurde das generelle Interesse am Target und Bewegungen des Mundes zum Target hin bestärkt.

Stufe 2 In dieser Stufe wurde die Mundöffnung nach Präsentation des Target-Sticks bestärkt. Mithilfe differenzierter Bestärkung wurde stufenweise die Weite der Mundöffnung vergrößert und die Dauer der Mundöffnung verlängert. Sofern die Präsentation des Target-Sticks für die Mundöffnung ausreichte, wurde das Locken reduziert. Bei den Pavianen Laszlo und Luigi wurde zusätzlich als Signal für die Mundöffnung ein Handzeichen (Abbildung III-9) eingeführt.



Abbildung III-8 Target-Stick mit roter Kugel
Als Target für die Mundöffnung verwendet
[eigene Aufnahme]

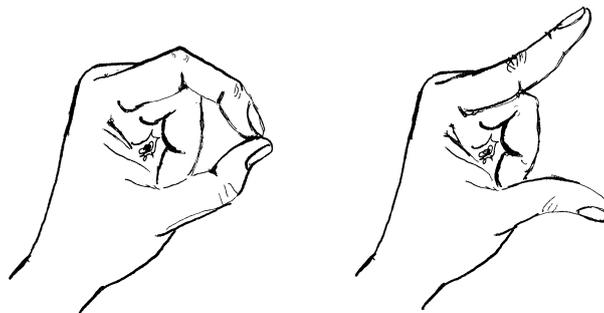


Abbildung III-9 Signal für Mundöffnung
Bei den Pavianen Laszlo und Luigi ab Stufe 2 verwendetes
Signal zur Mundöffnung [eigene Zeichnung]

Stufe 3 Das Tier wurde in kleinen Schritten an diverse Ablenkungen gewöhnt (schnelle Bewegungen der Hand oder des Wattetupfers vor dem Mund, Berührung mit Wattetupfer), bis der Mund während der Ablenkung offenblieb.

Stufe 4 Eine Speichelentnahme mit Wattetupfer war möglich.

5.4.3. Orale Medikamenteneinnahme

5.4.3.1. Trainingsmethoden der oralen Medikamenteneinnahme

Das Trainingsziel war die zuverlässige orale Einnahme aller angebotenen Medikamente unabhängig von Geschmack, Konsistenz und Farbe. Sieben von acht Pavianen wurden in der oralen Medikamenteneinnahme sowohl einfach als auch intensiviert trainiert. Fünf verschiedenen Methoden kamen bei den Tieren je nach Fortbildungsgrad der Trainer, individuellen Vorlieben und Trainingserfolg zur Anwendung (Tabelle III-5).

Methode 1	Mischung in Fruchtsaft (flüssig)	Hector, Firmin, Little Joe	Einfaches Training
Methode 2	Tablette (fest)	Little Joe	
Methode 2	Tablette (fest)	Laszlo, Luigi, Sid, Silas	Intensiviertes Training
Methode 3	Mischung in Gummibärchen (weich)	Sid, Silas	
Methode 4	Medikament (flüssig)	Laszlo, Luigi, Sid, Silas	
Methode 5	Tablettenauswahl (fest) von Medikamentendispenser	Sid, Silas	

Tabelle III-5 Fünf angewandte Trainingsmethoden der oralen Medikamenteneinnahme bei den sieben in der oralen Medikamenteneinnahme trainierten Pavianen

5.4.3.2. Einfaches Training der oralen Medikamenteneinnahme: Methode 1

Im einfachen Training der oralen Medikamenteneinnahme war die Aufnahme von Medikamenten über die Beimischung („Verstecken“) in Fruchtsäften das Ziel. Diese Trainingsmethode wird im Folgenden als Methode 1 bezeichnet. Voraussetzung für die Methode 1 war das erfolgreiche Safttrinken über eine Spritze mit oder ohne aufgesetzten Schlauch.

Die Medikamente wurden entweder als gemörsertes Pulver oder in flüssiger Form dem Fruchtsaft beigemischt.

Bestärkung: Nach dem vollständigen Trinken der Saft-Medikamentenmischung wurde das Verhalten hinterher mit der Gabe von purem Fruchtsaft bestärkt.

Verweigerung: Wenn die Mischung nicht mehr getrunken wurde, wählte der Trainer einen anderen Saft aus.

5.4.3.3. Einfaches Training der oralen Medikamenteneinnahme: Methode 2

Da Little Joe das Saft-Medikamentengemisch oftmals verweigerte, wurden ihm die Tabletten auch in fester Form (pur) angeboten. Dieses Vorgehen erfolgte analog zur Methode 2 des intensivierten Trainings der oralen Medikamenteneinnahme.

5.4.3.4. Intensiviertes Training der oralen Medikamenteneinnahme: Methoden 2 - 5

Im einfachen Training der oralen Medikamenteneinnahme wurden manche Medikamente (insbesondere MMF) nicht zuverlässig eingenommen. Daher wurde das Training intensiviert und die vier Paviane Laszlo, Luigi, Sid und Silas durch weitere angepasste Trainingsmethoden gezielt auf die Einnahme von schlecht schmeckenden Medikamenten vorbereitet. Abhängig von individuellen Vorlieben, wurden die Methoden, teilweise auch innerhalb einer Trainingseinheit, variiert (Tabelle III-5).

Da der Schluckprozess durch das dicke Fell nicht erkennbar war und somit nicht bestärkt werden konnte, wurde jedes Verhalten belohnt, welches zum Schlucken des gewünschten Futterobjektes führte (in den Mund nehmen, im Mund behalten, Zerkauen). Im Training der oralen Medikamenteneinnahme wurde die sekundäre Bestärkung (der Klicker) weggelassen, wenn die Paviane die Tablette nach dem Klick wieder ausspuckten. In diesen Fällen wurden die Paviane kontinuierlich verbal für die Ausführung des Zielverhaltens gelobt und positiv bestärkt. Als Signal für die Ausführung des Zielverhaltens diente die Präsentation des einzunehmenden Futterobjektes begleitet von dem schnellen Aufeinanderschlagen der Lippen („Lippenschmatzen“) durch die Trainerin.

Stufe 1 Dem Pavian wurde das einzunehmende Futterobjekt (festes Futterstück, Gummibärchen oder ein unverdünnter Fruchtsaft) angeboten, von welchem bekannt war, dass es dem Pavian schmeckte (Stufe 1, Tabelle III-6).

Stufe 2 Die einzunehmenden Futterobjekte wurden geschmacklich immer neutraler und ihre Konsistenz immer „tablettenähnlicher“ (Stufe 2, Tabelle III-6). Auch wurden in dieser Stufe dem Futterobjekt kleinschrittig aversive Geschmacksrichtungen (z.B. Gummibärchen mit Bitterstoff) hinzugefügt.

Stufe 3 Es wurden dem Pavian Medikamente mit Wirkstoff und in verschiedener Konsistenz angeboten (Stufe 3, Tabelle III-6). Hierbei wurde mit Medikamenten begonnen, welche geschmacklich weniger aversiv waren (z.B. Ondansetron) und das Training mit schlechter-schmeckenden Medikamenten fortgesetzt (z.B. MMF).

Konsistenz	Stufe 1 „wohlschmeckend“	Stufe 2 „tablettenähnlich“	Stufe 3 Medikament
Fest (Methode 2 und 5)	Trockenobst (z.B. Rosine), Obst (z.B. Banane), Nüsse (z.B. Cashew), Traubenzucker	Gemüse (z.B. Gurke) Placebo (z.B. neutral), TicTac (Orange/Minze), Fizzer (Süßigkeit)	Medikamente in Tablettenform
Weich (Methode 3)	Gummibärchen	Gummibärchen mit Bitterstoff	Medikamente in Gummibärchenform
Flüssig (Methode 4)	Fruchtsaft	Verdünnter Fruchtsaft, Wasser, Fruchtsaft mit Bitterstoff	Medikamente in flüssiger Form

Tabelle III-6 Einteilung der einzunehmenden Futterobjekte oder Flüssigkeiten in die Stufen 1 bis 3 der im intensivierten Training angewandten Trainingsmethoden 2 bis 5

Folgende Methoden wurden im intensivierten Training der oralen Medikamenteneinnahme angewendet:

Die Methode 2 hatte die Einnahme von festen Tabletten zum Ziel, unabhängig von Form, Geschmack und Farbe (Abbildung III-10). Hierzu wurden vorerst feste Futterstücke angeboten, welche in ihrem Geschmack und ihrer Konsistenz immer tablettenähnlicher wurden, bis die Einnahme von Tabletten möglich war (Tabelle III-6).

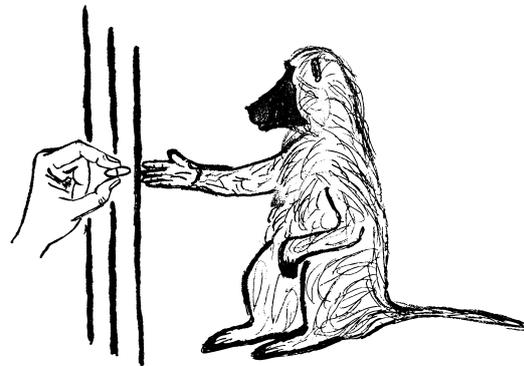


Abbildung III-10 Orale Medikamenteneinnahme – Methode 2

Verabreichung einer festen Tablette durch die Gitterstäbe des Käfigs hindurch [eigene Zeichnung]

Die Methode 3 hatte das Ziel, die Medikamente in Gummibärchen gemischt zu verabreichen. Die Gummibärchen mit Medikament wurden eigens hierzu von den Trainerinnen hergestellt. Diese Methode wurde etabliert, da Sid und Silas die festen Tabletten zwar in den Mund nahmen und diese zerkauten, einen Teil davon jedoch wieder ausspuckten. Zur Gummibärchenproduktion wurden je 120 ml Fruchtsaft (die Sorte abhängig von den Vorlieben des Pavians) mit drei Esslöffeln feinem Zucker und drei Esslöffeln Gelatine verrührt und erhitzt, bis alles zu einer flüssigen und homogenen Masse verschmolzen war. In die abgekühlte, jedoch noch flüssige Masse wurden wahlweise ein Bitterstoff oder das flüssige Medikament in gewünschter Dosierung (z.B. Cellcept, MMF-Suspension) hinzugefügt. Die Mischung wurde anschließend in die gewünschte Form gegossen und ausgehärtet.

Die Methode 4 hatte die Einnahme von flüssigen Medikamenten zum Ziel. Voraussetzung für die Methode 4 war analog zur Methode 1 das erfolgreiche Safttrinken. Es wurde im Gegensatz zur Methode 1 jedoch das bewusste Trinken von schlechtschmeckenden Flüssigkeiten trainiert. Um diese Methode klar von Safttrinken ohne Medikamentenbeimischung abzugrenzen, wurde die Spritze mit Klebeband umwickelt und vorab das spezifische Signal („Lippenschmatzen“) für die orale Medikamenteneinnahme gegeben.

In der Methode 5 wurde dem Pavian ein Medikamentendispenser mit einer Auswahl von drei verschiedenen festen Futterstücken oder Tabletten aus ein oder zwei verschiedenen Stufen präsentiert (Abbildung III-11).



Abbildung III-11 Medikamentendispenser mit vier Vertiefungen – Methode 5

Der Pavian konnte bei dieser Trainingsmethode der oralen Medikamenteneinnahme auswählen, welches Futterobjekt oder Medikament er bei diesem Versuch einnehmen wollte [eigene Aufnahme]

Vor jedem Versuch (von Trainerin ausgehende Aufforderung zur oralen Medikamenteneinnahme) wurde von der Trainerin in drei Vertiefungen des Medikamentendispensers ein einzunehmendes Futterobjekt oder Medikament gelegt. Im Gegensatz zur Methode 2 konnte der Pavian in der Methode 5 das einzunehmende feste Futterobjekt selbst auswählen. Sobald der Pavian ein Futterobjekt aus dem Dispenser genommen hatte, wurde dieser wieder vom Gitter entfernt, sodass er kein weiteres herunternehmen konnte. Mittels differenzierter Bestärkung sollte der Pavian lernen, dass sich die Einnahme von wohlschmeckenden Futterstücken (z.B. Stufe 1: Rosine) weniger lohnte als die Einnahme tablettenähnlicher Futterobjekte (z.B. Stufe 2: Placebo neutral).

5.4.3.5. Time-Outs im intensivierten Training der oralen Medikamenteneinnahme

Wenn ein Tier über einen längeren Zeitraum die einzunehmenden Futterobjekte immer wieder ausspuckte oder die Einnahme ganz verweigerte, wurden im intensivierten Training der oralen Medikamenteneinnahme Time-Outs eingeführt:

- 1) Im ersten Schritt trat die Trainerin wortlos fünf Sekunden lang vom Gitter zurück und nach Ablauf der Zeit wieder an das Gitter heran.
- 2) Individuell wurde die Dauer der Time-Outs bis zu zwei Minuten erhöht.
- 3) War auch durch die Verlängerung der Time-Outs keine sichere Medikamenteneinnahme zu erzielen, wendete sich die Trainerin vom Tier ab.

Die Time-Outs wurden für gewöhnlich nicht häufiger als zwei Mal in einer Trainingseinheit wiederholt. Nach der dritten Ausführung des unerwünschten Verhaltens wurde sowohl die Trainingseinheit als auch die Trainingsphase beendet.

5.4.4. Injektionstraining am Unterarm

Die Ziele des Injektionstraining am Unterarm im intensivierten Training waren das Tolerieren der subkutanen Applikation von Medikamenten in den Unterarm und die Punktion der Unterarmvenen zur Blutentnahme und intravenösen Applikation von Medikamenten. Die vier intensiviert trainierten Paviane der vorliegenden Arbeit wurden nur bis zur Stufe 5, der Punktion der Haut am Unterarm mit oder ohne Applikation von Flüssigkeiten, trainiert. Die Hand des Pavians sollte währenddessen einen Metallgriff in der sogenannten „Armschiene“ festhalten. Die Armschiene war ein ausgefrästes PVC-Rohr mit diversen Lochbohrungen, in welches als Griff eine Gewindeschraube (im Folgenden „Metallgriff“ genannt) in variierenden Entfernungen befestigt werden konnte (Abbildung III-12 b). Das PVC-Rohr ermöglichte den Trainerinnen den geschützten Kontakt zum Pavian, da ausschweifende Bewegungen des Unterarms verhindert wurden. Als Signal diente ab Stufe 2 die Präsentation und Anwesenheit der Armschiene sowie das Tippen des Fingers der Trainerin auf den in der Armschiene befestigten Metallgriff.

Stufe 1 In der ersten Stufe wurde das Anfassen eines nicht an der Armschiene befestigten Metallgriffs (Abbildung III-12a) und das Herausholen eines Futterstückes mit der Hand aus einem losen PVC-Rohr trainiert.

Stufe 2 Die Armschiene (Abbildung III-12b) wurde nach Entfernung der Futterbox in die Futterluke eingehängt. Der Arm wurde mit Futter in die Armschiene gelockt und das Liegen des Armes in dieser bestärkt. Daraufhin wurde der Lockpunkt kleinschrittig weiter nach vorne gesetzt, bis der Pavian mittels differenzierter Bestärkung lernte, an den Metallgriff in der Armschiene zu greifen. Die Dauer des Haltens wurde schrittweise erhöht und das ruhige Halten des Metallgriffs bestärkt.

Stufe 3 Während der Pavian den Metallgriff festhielt, wurden Reize von geringer Intensität (z.B. Berührungen mit stumpfen Gegenständen, Tabelle XIII-5) trainiert.

Stufe 4 Es wurden Reize von gesteigerter Intensität am Unterarm ausgeübt (z.B. Berührungen mit spitzen Gegenständen, Abbildung III-12c und Tabelle XIII-5), um die Berührungstoleranz des Pavians zu steigern.

Stufe 5 War die Berührungstoleranz hierfür ausreichend, wurde mit einer Kanüle eine Punktion der Haut am Unterarm mit oder ohne Injektion von Flüssigkeiten durchgeführt.



Abbildung III-12 Trainingsobjekte des Injektionstrainings am Unterarm: Nicht in Armschiene befestigter Metallgriff (a), Armschiene mit befestigtem Metallgriff (b) und Training der Stufe 4 (c)

Der nicht in der Armschiene befestigte Metallgriff (a) diente als Trainingsobjekt der Stufe 1. Der in der Armschiene befestigte Metallgriff konnte in unterschiedlichen Positionen angebracht werden (b). Im Bild c sieht man einen Pavian, der den Metallgriff festhält, während er mit einem Butterfly-Venenkatheter (mit aufgesetzter Plastikkappe) berührt wird (Stufe 4). [eigene Aufnahme]

5.4.5. Injektionstraining am Oberschenkel

Das Injektionstraining am Oberschenkel im intensivierten Training hatte das Tolerieren einer intramuskulären Injektion in die seitliche Oberschenkelmuskulatur zum Ziel. Als Signal für die Ausführung des Zielverhaltens etablierte sich im Laufe des Trainings eine Stange (z.B. Besen, Abbildung III-13), welche als seitliche Begrenzung für die gitterferne Körperseite diente und als Hilfsmittel für das Erlernen der Position verwendet wurde. Das Injektionstraining am Oberschenkel wurde wie folgt aufgebaut:

Stufe 1 Der Pavian wurde in dieser Stufe für das Einnehmen der notwendigen Position seines Oberschenkels nah am Gitter und der Blickrichtung nach vorne bestärkt. Nach der Einführung der Stange in die Gitterstäbe lockte die Trainerin 1 den Pavian um die Stange herum zu sich auf die Zielposition („Einparken“, Abbildung III-13). Dabei kam der Pavian oftmals von selbst mit dem Oberschenkel nah am Gitter zum Stehen.

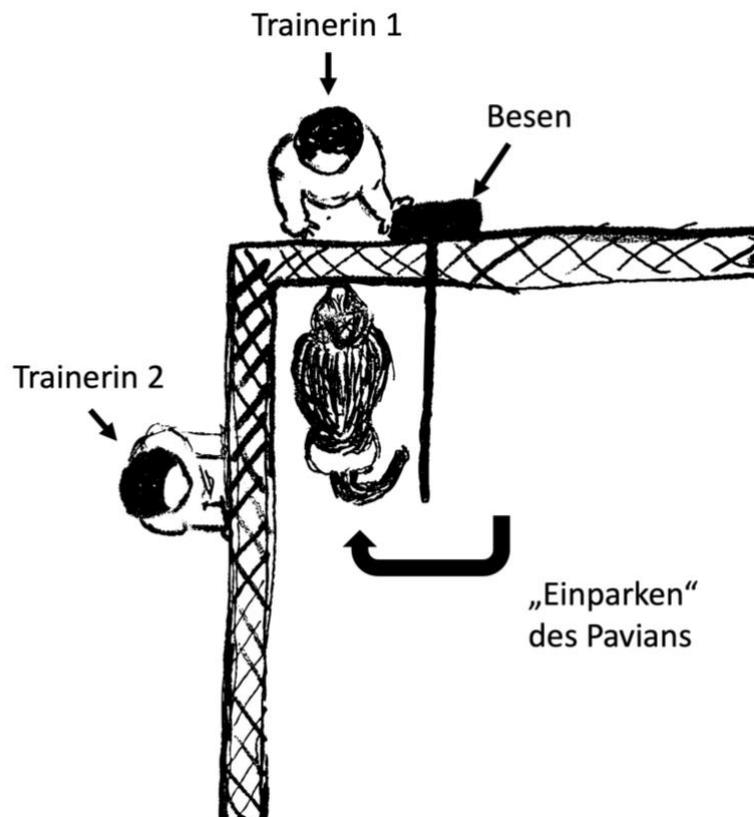


Abbildung III-13 Schemazeichnung zum Injektionstraining am Oberschenkel
 In der Stufe 1 lernt der Pavian die Position für das Injektionstraining am Oberschenkel einzunehmen. Der Pavian wird von der bestärkenden (fütternden) Trainerin 1 um eine Stange (Besen) herum zu sich gelockt („Einparken“). Daraufhin kann die Trainerin 2 beim Pavian Reize geringer Intensität trainieren (Stufe 2). [eigene Zeichnung]

Stufe 2 Die Trainerin 2 führte Reize geringer Intensität am Oberschenkel aus (z.B. schnelle Handbewegungen, Berührungen mit stumpfen Gegenständen, Tabelle XIII-5). Berührte der Pavian den Gegenstand von selbst (passiv), wurde dies mittels differenzierter Bestärkung höherwertiger belohnt als die aktive Berührung durch die Trainerin. Wich der Pavian den Berührungen aus, wurde die Ablenkung unterbrochen. Im fortgeschrittenen Training konnte auf die Trainerin 2 verzichtet werden, sodass die Trainerin 1 sowohl den Oberschenkel berührte als auch den Pavian dafür bestärkte, wenn er die Berührung tolerierte.

Stufe 3 Es wurden Reize von gesteigerter Intensität am Oberschenkel ausgeübt (z.B. Berührungen mit spitzen Gegenständen, Tabelle XIII-5), um die Berührungstoleranz des Pavians zu steigern.

Stufe 4 War die Berührungstoleranz hierfür ausreichend, wurde die intramuskuläre Punktion mit oder ohne Injektion von Flüssigkeiten durchgeführt.

5.4.6. Karabinertraining

Im intensivierten Training hatte das Karabinertraining die Durchführung einer echokardiographischen Untersuchung am wachen Pavian zum Ziel. Dazu sollten die vier Gliedmaßen vier verschiedene am Gitter befestigte Karabiner festhalten, damit der Untersuchende mit einer Ultraschallsonde sicher durch das Gitter an den Brustbereich gelangen konnte. Die vier intensiviert trainierten Paviane der vorliegenden Arbeit wurden nur bis zur Stufe 3, dem Festhalten der Karabiner mit beiden Händen und einem Fuß, trainiert. Als Signale für das Ausführen des Zielverhaltens diente das Einhängen eines Karabiners in die Gitterstäbe und der Fingerzeig auf den Karabiner durch die Trainerin. Das Karabinertraining wurde wie folgt aufgebaut:

Stufe 1 Nach Einhängen eines Karabiners in die Gitterstäbe wurde der Pavian mittels Lockfutter und Bewegungen des Karabiners dazu animiert, diesen mit seiner Hand zu berühren. Faste das Tier zuverlässig nach Signalgabe an den Karabiner, wurde die Dauer des Festhaltens erhöht.

Stufe 2 Die andere Hand sollte einen zweiten befestigten Karabiner berühren, während der erste Karabiner noch mit der einen Hand festgehalten wurde. Sofern der Pavian immer nur mit der einen Hand abwechselnd den einen und dann den anderen Karabiner festhielt, wurde dieses Verhalten nicht verstärkt.

Stufe 3 Während beide Hände die Karabiner hielten, wurde trainiert, dass ein Fuß ein drittes Target (Karabiner oder Metallring) berührte. Meist wurde der Fuß dazu vorerst aktiv mit dem zu greifenden Gegenstand berührt und dann mittels Shaping schrittweise das Umgreifen und Halten dieses Gegenstandes mit dem Fuß belohnt.

5.4.7. Sitztargettraining

Ziel des Sitztargettrainings im intensivierten Training war das stationäre Sitzen an einem spezifischen Ort. Als Sitztarget wurde eine blaue Sitzmatte verwendet (Abbildung III-14). Das Sitztarget wurde zu Beginn der Trainingseinheit in den Käfig gegeben und diente damit als Signal für die Ausführung des Zielverhaltens. Das Sitztargettraining wurde wie folgt trainiert:



Abbildung III-14 Sitztarget
Auf dieser Matte sollten die Paviane das stationäre Sitzen trainieren. [eigene Aufnahme]

Stufe 1 Berührungen des Sitztargets mit einem oder mehreren Gliedmaßen wurden bestärkt, bis alle vier Gliedmaßen das Target berührten.

Stufe 2 Es wurden Berührungen des Sitztargets mit dem Hintern trainiert. Eine Möglichkeit war es, mittels Shaping jede Bewegung des Hinterns in die Richtung des Sitztargets zu belohnen. Wenn dies nicht zum Erfolg führte, konnte das Sitztarget auf höherer Position in den Käfig gehalten werden, um den Hintern damit aktiv zu berühren.

Stufe 3 Der Pavian setzte sich nach Präsentation auf das Sitztarget. Wenn der Pavian sich ohne größere Umwege direkt auf die Sitzmatte setzte, wurde dieses Verhalten eingefangen (capturing). Die Dauer des Sitzens auf dem Target wurde schrittweise erhöht.

Stufe 4 Um die Sitzmatte wieder über die Schnur durch die Gitterstäbe hindurch herausziehen zu können, wurde es in dieser Stufe geübt, mit dem Abrufsignal „hier“ wieder lange genug von der Sitzmatte abzusteigen.

5.4.8. Apportiertraining

Ziel des Apportiertrainings im Rahmen des intensivierten Trainings war es, dass die Paviane diverse Gegenstände aus dem Käfig an die Trainerin durch die Futterluke herausreichen (= apportieren). Dieses Training sollte auch das stellenweise mit unangenehmen Reizen verbundene Medical Training wieder etwas auflockern. Analog zur Armschiene wurde es nach Entfernen der Futterbox an der Futterluke trainiert. Als Signal für das Apportiertraining diente eine ausgestreckte flache Hand der Trainerin. Zu apportierende Gegenstände waren beispielsweise verschiedenfarbige Spielzeugbälle und leere Spritzen.

Stufe 1 Mittels Shaping wurde kleinschrittig jedes Verhalten bestärkt, welches zum Herausgeben des Gegenstandes führte (Suchen, Aufheben, Bewegen des Gegenstandes zur Futterluke hin, etc.).

Stufe 2 Der Gegenstand wurde auf Signalgabe hin außerhalb der Futterluke fallengelassen.

Stufe 3 Fortgeschrittenes Apportieren:

Version 1: Mehrere verschiedene Gegenstände wurden hintereinander apportiert.

Version 2: Der Pavian sollte den zu apportierenden Gegenstand aus immer weiteren Entfernungen apportieren.

Version 3: Mit einem Laserpointer wurde der zu apportierende Gegenstand angeleuchtet. Nur die angeleuchteten Gegenstände sollten apportiert werden.

5.5. Weitere im intensivierten Training verwendete Signale

Im Rahmen des intensivierten Trainings wurden außerdem die Signale „Achtung“, „Halten“ sowie „Ende“ verwendet.

„Achtung“: Alle Berührungen oder potenziell aversiven Reize im Rahmen des Medical Trainings wurden von der Trainerin kurz vorher mit einem deutlich ausgesprochenen „Achtung“ angekündigt, um dem Tier jederzeit die Möglichkeit zu geben, dem Reiz vorher auszuweichen.

„Halten“: Einige Trainingsziele benötigten eine längere Dauer des Haltens einer bestimmten Position, beispielsweise das längere Halten des Metallgriffs in der Armschiene. Hierzu wurde ein „Keep-going-Signal“ verwendet. Die Trainerin erhöhte in Sekundenschritten die Dauer des jeweiligen Zielverhaltens und stellte die Dauer unter Signalkontrolle, indem die Dauer mit dem gesprochenen Signal „Halten“ verknüpft wurde.

„Ende“: Zum Ende eines Vormittags- oder Nachmittagstrainings (einer Trainingsphase) wurde von der Trainerin ein Auflösungszeichen gezeigt, welches dem Pavian das Trainingsende ankündigte. Hierzu zeigte die Trainerin dem Pavian ihre beiden leeren Handflächen (Abbildung III-15) und sagte das Wort „Ende“.

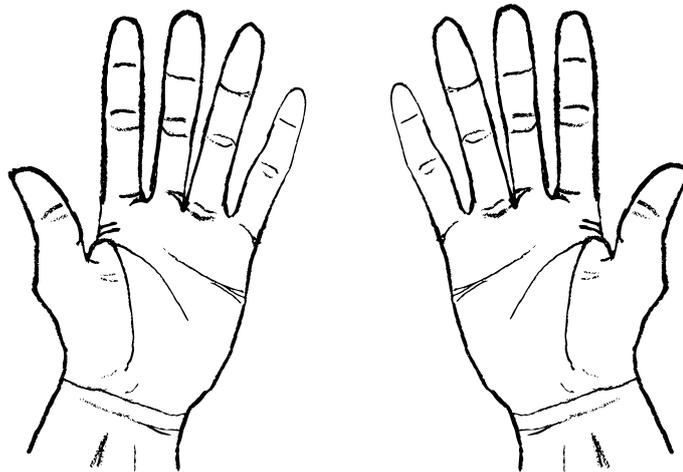


Abbildung III-15 Handzeichen des "Ende"-Signals

Dieses Handzeichen wurde von der Trainerin als Auflösungszeichen zum Ende des Trainings gegeben. [eigene Zeichnung]

6. Dokumentation des Tiertrainings

6.1. Schriftliche Dokumentation des einfachen Trainings

Das einfache Training wurde im Anschluss an das Training schriftlich entweder auf dem Tagesprotokoll (Abbildung XIII-2) oder auf einem Trainingsprotokoll dokumentiert (Abbildung XIII-3). Auf beiden Protokollen wurde die Tieridentifikation, der postoperative Tag (POD), die Trainingsphase (Vor- oder Nachmittag), das einzunehmende Medikament, die Darreichungsform des Medikamentes (Tablettenform oder Suspension, mit oder ohne Fruchtsaft) und die tatsächlich eingenommene Menge der verabreichten Medikamentendosis festgehalten.

6.2. Schriftliches Trainingsprotokoll des intensivierten Trainings

Für die Dokumentation des intensivierten Tiertrainings wurde ein anderes schriftliches Trainingsprotokoll (Abbildung XIII-4) verwendet. Auf diesem wurde das Training entweder währenddessen von einer weiteren anwesenden Trainerin protokolliert oder innerhalb einer Stunde im Anschluss an das Training von der Trainerin selbst. Das Protokoll enthielt die Tieridentifikation, das Trainingsziel, das Datum (POD), die Uhrzeit und Dauer einer Trainingseinheit oder der gesamten Trainingsphase. Bei der Dokumentation der Dauer der gesamten Trainingsphase wurden in die Angabe die Pausen zwischen den Trainingseinheiten (z.B. die Zeit, die zum Entfernen des spezifischen Trainingsobjektes benötigt wurde) miteinbezogen. Zusätzlich wurden auf dem Protokoll in einer Notizzeile tagesaktuelle Besonderheiten notiert. Außerdem wurden auf diesem die Anzahl der erfolgreichen Ausführungen des Zielverhaltens (im Folgenden Treffer genannt) und die Anzahl der Aufforderungen zum Ausführen des Zielverhaltens (im Folgenden Versuche genannt) dokumentiert.

6.2.1. Bestärker

Auf dem Protokoll wurde außerdem das in einer Trainingsphase verwendete Belohnungsfutter (Bestärker) sowie für jeden verwendeten Bestärker dessen Akzeptanz beim Pavian dokumentiert (Tabelle III-7).

Bedeutung	Punkte
Der Bestärker wurde ausnahmslos, unverzüglich und augenscheinlich gerne gegessen.	4
Der Bestärker wurde ausnahmslos und unverzüglich gegessen.	3
Der Bestärker wurde überwiegend gegessen, teilweise nicht sofort.	2
Der Bestärker wurde wenige Male gegessen, teilweise nicht mehr.	1
Der Bestärker wurde in dieser Trainingsphase nicht gegessen.	0

Tabelle III-7 Punktwert, mit dem die Akzeptanz jedes in einer Trainingsphase verwendeten Bestärkers bewertet wurde

6.2.2. Teilerfolge

Zusätzlich wurden auf dem Protokoll erstmals erreichte sogenannte „Teilerfolge“ (in einem Trainingsziel erstmals erfolgreich ausgeführtes Zielverhalten) schriftlich festgehalten (Tabelle III-8). Ein Teilerfolg war beispielsweise die erste erfolgreiche intramuskuläre Punktion der Oberschenkelmuskulatur (Teilerfolg IOS 2).

Teilerfolge	Definitionen der Teilerfolge
Abrufsignal „hier“ (ABS)	
Teilerfolg ABS 1	Der Pavian kommt zum ersten Mal zügig und ohne ihn zu locken auf die Zielposition.
Zahntarget und Speichelentnahme (ZAT)	
Teilerfolg ZAT 1	Eine Berührung des Mundinnenraumes mit einem Tupfer ist zum ersten Mal möglich, ohne dass der Pavian seinen Mund dabei schließt (Speichelprobenentnahme).
Orale Medikamenteneinnahme (OME)	
Teilerfolg OME 1	Ein beliebiges Medikament wird zum zweiten Mal (2. Trainingseinheit) vollständig eingenommen.
Teilerfolg OME 2	MMF wird zum zweiten Mal (2. Trainingseinheit) vollständig eingenommen. Die Einnahme ist dosis- und methodenunabhängig.
Teilerfolg OME 3	Die gesamte Tagesdosis MMF wird drei aufeinanderfolgenden Tagen vollständig eingenommen, sodass keine intravenöse Applikation mehr notwendig ist. Die Einnahme ist methodenunabhängig.
Injektionstraining am Unterarm (IUA)	
Teilerfolg IUA 1	Eine Berührung mit spitzen und/oder nassen Gegenständen ist am Unterarm des Pavians möglich, ohne dass er dabei einmal seinen Arm zurückzieht (Trefferquote von 100%).
Teilerfolg IUA 2	Eine Punktion der Haut und/oder die Injektion von Flüssigkeiten ist am Unterarm des Pavians das erste Mal möglich, ohne dass er dabei seinen Arm sofort zurückzieht.
Teilerfolg IUA 3	Eine Punktion der Haut und/oder die Injektion von Flüssigkeiten ist am Unterarm des Pavians das zweite Mal möglich, ohne dass er dabei seinen Arm sofort zurückzieht.
Injektionstraining am Oberschenkel	
Teilerfolg IOS 1	Eine Berührung mit spitzen und/oder nassen Gegenständen ist am Oberschenkel möglich, ohne dass der Pavian dabei dem Reiz ausweicht (Trefferquote von 100%).

Teilerfolg IOS 2	Eine Punktion und/oder Injektion von Flüssigkeiten in die Oberschenkelmuskulatur ist zum ersten Mal möglich, ohne dass der Pavian dabei dem Reiz ausweicht.
Teilerfolg IOS 3	Eine Punktion und/oder Injektion von Flüssigkeiten in die Oberschenkelmuskulatur ist zum zweiten Mal möglich, ohne dass der Pavian dabei dem Reiz ausweicht.
Karabinertraining	
Teilerfolg KAT 1	Das Tier hält in zwei aufeinanderfolgenden Trainingseinheiten mit beiden Händen gleichzeitig zwei Karabiner fest.
Sitztargettraining	
Teilerfolg SIT 1	Das Tier setzt sich zum zweiten Mal nach dessen Präsentation auf das Sitztarget.
Apportiertraining	
Teilerfolg APP 1	Das Tier apportiert in zwei aufeinanderfolgenden Trainingseinheiten den zu apportierenden Gegenstand.

Tabelle III-8 Teilerfolge, die auf den schriftlichen Trainingsprotokollen des intensivierten Trainings dokumentiert wurden

Teilerfolg = In einem Trainingsziel erstmals erfolgreich ausgeführtes Zielverhalten.

6.3. Videoaufnahmen

Das prä- und postoperative Training der intensiviert trainierten Paviane Sid und Silas wurde mindestens zweimal wöchentlich aufgenommen. Zum Filmen wurde eine Canon PowerShot G1 X verwendet. Die Kamera wurde kurz vor Trainingsbeginn ein- und kurz nach Trainingsende wieder ausgeschaltet. Bei Bedarf wurde während des Trainings die Kamera neu ausgerichtet, um den ganzen Körper des Pavians sehen zu können.

7. Auswertung des Tiertrainings

7.1. Auswertung der schriftlichen Trainingsprotokolle des einfachen Trainings der oralen Medikamenteneinnahme

Für die Verabreichung eines Medikaments (in Saft gemischt oder als Tablette) wurde anhand des Tagesprotokolls (Abbildung XIII-2) und des Protokolls zum einfachen Training der oralen Medikamenteneinnahme (Abbildung XIII-3) die Einnahme mit den Zahlen 0 bis 1 quantifiziert. Die Zahl 0 stand für keine Einnahme und 1 für die komplette Einnahme der Medikamentendosis. Auch Zwischenwerte wurden ausgewertet: Wenn nur die Hälfte der angebotenen Medikamentendosis eingenommen wurde, wurde dies als 0,5 ausgewertet. Auf diese Weise wurde für jede Verabreichung eines Medikaments der hiervon eingenommene Anteil in Prozent ermittelt (z.B. 0 = 100%, 0,5 = 50%, 1 = 100%, etc.).

Aus den Zahlenwerten zur Quantifizierung der Einnahme (0 bis 1) wurde zudem für jeden Pavian der eingenommene Anteil der angebotenen Wochenmedikation in Prozent berechnet (Formel 1). Die Wochenmedikation ist definiert als alle in dieser Woche verabreichten Medikamentendosen eines oder mehrerer Medikamente.

$$\frac{\sum \text{Zahlenwerte zur Quantifizierung der Einnahme eines oder mehrerer Medikamente in einer Woche}}{\text{Anzahl der in dieser Woche angebotenen Medikamentendosen eines oder mehrerer Medikamente}} \times 100\%$$

Formel 1 Berechnung des eingenommenen Anteils der Wochenmedikation eines oder mehrerer Medikamente in Prozent je Pavian

7.2. Auswertung der Trainingsprotokolle des intensivierten Trainings

Anhand des Trainingsprotokolls wurde die Zahl der an einem Trainingstag absolvierten Trainingsphasen, der an diesem Tag absolvierten Trainingseinheiten und die Gesamtdauer des Trainings eines Trainingstages in Minuten ausgewertet (Definitionen siehe Tabelle III-4).

7.2.1. Dauer einer Trainingseinheit

Aus der Gesamtdauer des Trainings eines Trainingstages und der Anzahl der an diesem Tag absolvierten Trainingseinheiten wurde die Dauer einer Trainingseinheit im Tagesdurchschnitt berechnet (Formel 2).

$$\frac{\text{Dauer des Trainings eines Trainingstages in Minuten}}{\text{Anzahl der Traininseinheiten eines Trainingstages}} \times 100\%$$

Formel 2 Berechnung der Dauer einer Trainingseinheit im Tagesdurchschnitt

7.2.2. Bestärkerquote und Anzahl der verschiedenen im Training eingesetzten Bestärker

Wenn an einem Tag zweimal trainiert wurde, so wurde die Trainingsphase zur Auswertung der Akzeptanz der Bestärker herangezogen, in der eine größere Anzahl an verschiedenen Bestärkern (Belohnungsfutterstücke oder Fruchtsäfte) eingesetzt und bewertet wurde. Als „gegessen“ wurden die Bestärker definiert, welche mit 2, 3 oder 4 Punkten bewertet wurden (Tabelle III-7). Dahingegen wurden die Bestärker als „nicht-gegessen“ bewertet, welche mit 0 Punkten oder 1 Punkt bewertet wurden. Daraufhin wurde der prozentuale Anteil der gegessenen Bestärker an angebotenen Bestärkern der jeweiligen Trainingsphase berechnet, die sogenannte „Bestärkerquote“ (Formel 3).

$$\frac{\text{Anzahl der gegessenen Bestärker je Trainingsphase}}{\text{Anzahl der angebotenen Bestärker je Trainingsphase}} \times 100\%$$

Formel 3 Berechnung der Bestärkerquote in Prozent je Trainingsphase (Vor- oder Nachmittagstraining, mit mehreren Trainingseinheiten hintereinander) und Pavian

Zudem wurde die Anzahl der verschiedenen im Training eingesetzten Bestärker gezählt.

7.2.3. Trefferquoten

Aus den Treffern (Anzahl der erfolgreichen Ausführungen des Zielverhaltens durch das Tier) und Versuchen (Anzahl der Aufforderungen zum Ausführen des Zielverhaltens durch die Trainerin) wurde je Trainingsziel und Trainingstag die Trefferquote berechnet. Für einen Trainingstag, auch wenn ein Trainingsziel an einem Tag mehrmals trainiert wurde, wurden die Treffer und Versuche des jeweiligen Trainingstages aufsummiert und die sogenannte „Tages-Trefferquote“ eines Trainingszieles berechnet (Formel 4). Diese beschreibt, wie häufig an einem Trainingstag das jeweilige Zielverhalten erfolgreich ausgeführt wurde.

$$\frac{\text{Anzahl der Treffer des Trainingstages}}{\text{Anzahl der Versuche des Trainingstages}} \times 100\%$$

Formel 4 Berechnung der Tages-Trefferquote eines Trainingszieles in Prozent aufgrund der Protokollauswertung je Pavian

7.2.4. Teilerfolge

Um die Teilerfolge auszuwerten, wurde die Anzahl der benötigten Trainingseinheiten gezählt, bis ein Teilerfolg erreicht wurde.

7.2.5. Limitation der Dokumentation und Auswertung des schriftlichen Trainingsprotokolls des intensivierten Trainings

Da während einer Trainingseinheit der oralen Medikamenteneinnahme die Trainingsmethoden individuell an den Erfolg angepasst wurden, wurde häufig nicht dokumentiert, welche Trainingsmethoden angewandt wurden. Somit war eine Auswertung hinsichtlich des Erfolgs der jeweiligen Trainingsmethode im intensivierten Training der oralen Medikamenteneinnahme nicht möglich.

7.3. Auswertung der Videoaufnahmen

7.3.1. Allgemeines zur Auswertung der Videos

Zu einer Trainingseinheit wurden anhand der Videoaufnahmen von Sid und Silas folgende Daten ausgewertet: Das Datum (POD), das Trainingsziel, die Videolänge, der Beginn und das Ende der Trainingseinheit und daraus berechnet die gesamte Dauer der Trainingseinheit in Sekunden.

Ausgewertet wurden Videoaufnahmen, in denen eine komplette Trainingseinheit aufgezeichnet wurde und der gesamte Körper des Tieres sichtbar war. Eine eingeschränkte Sichtbarkeit des Tierkörpers trat in manchen Videoaufnahmen des präoperativen Trainings auf, in denen der Pavian nicht während der gesamten Trainingseinheit im Blickfeld der Kamera war, da er durch den großen Bewegungsradius im präoperativen Haltungssystem jederzeit aus dem Blickfeld treten konnte. Diese Videoaufnahmen wurden jedoch nicht von der Auswertung ausgeschlossen, da die Anzahl der vorhandenen Videoaufnahmen des präoperativen Trainings gering war. Wenn der Pavian innerhalb einer Trainingseinheit aus dem Blickfeld trat, konnte die Stufenauswertung (III.7.3.2) fortgeführt werden, die Verhaltensbeobachtung (III.7.3.3) wurde dann pausiert.

Je Woche und Trainingsziel wurden in der Regel ein bis zwei Videos ausgewertet. Tabelle III-9 gibt einen Überblick über die Anzahl der ausgewerteten Trainingseinheiten.

Sid								
Trainingsziel	ABS	ZAT	OME	IUA	IOS	KAT	SIT	APP
Anzahl der ausgewerteten TE	31	22	33	35	26	7	15	17
TE je POW im Mittel (SD)	1,6 ± 1,1	1,2 ± 1,2	1,7 ± 1,2	1,8 ± 1,0	1,4 ± 1,0	0,4 ± 0,6	0,8 ± 0,9	0,9 ± 1,1
Silas								
Trainingsziel	ABS	ZAT	OME	IUA	IOS	KAT	SIT	APP
Anzahl der ausgewerteten TE	34	47	66	48	43	23	19	40
TE je POW im Mittel (SD)	1,1 ± 0,7	1,6 ± 1,0	2,2 ± 1,7	1,6 ± 0,9	1,4 ± 1,0	0,8 ± 1,0	0,6 ± 0,8	1,3 ± 0,9

Tabelle III-9 Anzahl der ausgewerteten Trainingseinheiten per Video je Trainingsziel bei Sid und Silas

(TE = Trainingseinheit, POW = postoperative Woche, ABS = Abrufsignal „hier“, ZAT = Zahntarget und Speichelentnahme, OME = Orale Medikamenteneinnahme, IUA = Injektionstraining am Unterarm, IOS = Injektionstraining am Oberschenkel, KAT = Karabinertraining, SIT = Sitztargettraining, APP = Apportiertraining)

7.3.2. Stufenauswertung (Treffer und Nieten)

Die Trainingsziele wurden in drei bis sechs Stufen unterteilt und für jede Stufe ein bestimmtes Zielverhalten für die Treffer definiert (Tabelle III-10, Tabelle III-11 und Tabelle III-12). In der Stufenauswertung der Videoaufnahmen wurden in der jeweils trainierten Stufe die Treffer (Anzahl der erfolgreichen Ausführungen des Zielverhaltens) und Fehlversuche (Anzahl der nicht-erfolgreichen Ausführungen des Zielverhaltens, im Folgenden „Nieten“ genannt) während einer Trainingseinheit gezählt. Ein Zielverhalten wurde als Treffer bewertet, wenn die Trainerin das Verhalten mit Futter oder Fruchtsaft belohnte. Die Trainerin wählte im Training die zu erfüllende Stufe angepasst an den individuellen Trainingsstand aus und erwartete dementsprechendes Verhalten. Führte das Tier erfolgreich eine niedrigere Stufe aus, welche die Trainerin jedoch nicht bestärkte, wurde demnach die erwartete höhere Stufe mit einer Niete bewertet.

7.3.2.1. Zeitabhängige Stufenauswertung

Für die meisten Stufen wurden maximale Zeitintervalle festgelegt, innerhalb derer das Zielverhalten für einen Treffer ausgeführt werden sollte.

Die Zeit zur erwarteten Ausführung des Zielverhaltens wurde entweder ab der Präsentation des spezifischen Trainingsobjektes erfasst oder - im Laufe einer Trainingseinheit - ab der Gabe des spezifischen Signals durch die Trainerin. War im Video kein eindeutiges Signal durch die Trainerin erkennbar, begann die Zeiterfassung fünf Sekunden nach der letzten Bestärkung und Futteraufnahme.

Wurde ein Zielverhalten innerhalb des maximalen Zeitintervalls von der Trainerin bestärkt, endete die Zeiterfassung und das Zielverhalten wurde mit einem Treffer bewertet. Blieb die Bestärkung aus, wurde für jedes nicht-bestärkte Zeitintervall und die im Moment nicht erfüllte Stufe eine Niete vergeben, bis das Tier innerhalb eines Zeitintervalls wieder von der Trainerin für eine Stufe bestärkt oder die Trainingseinheit abgebrochen wurde. Wurde zum Beispiel das Zielverhalten einer bestimmten Stufe nach 12 Sekunden gezeigt, das maximale Zeitintervall für diese Stufe betrug jedoch 5 Sekunden, so bekam das Tier für diese Stufe zwei Nieten und einen Treffer. Dies ermöglichte in der Stufenauswertung sowohl die Bewertung eines erfolgreich ausgeführten Zielverhaltens als auch der Latenz der Ausführung dieses Zielverhaltens.

Es wurde für jedes Zeitintervall für die von der Trainerin erwartete Stufe je ein Treffer oder eine Niete vergeben. Ausgenommen hiervon war das Training der oralen Medikamenteneinnahme. Hier wurde innerhalb eines Zeitintervalls sowohl die Stufe a (Zielverhalten = in den Mund nehmen) als auch die Stufe b (Zielverhalten = im Mund behalten) mit einem Treffer oder einer Niete bewertet. Dies ermöglichte eine bessere Differenzierung beider aufeinander aufbauender Zielverhalten und des Trainingsfortschrittes.

7.3.2.2. Zeitunabhängige Stufenauswertung

Zeitunabhängig war die Bewertung der fortgeschritteneren Stufen der Trainingsziele Zahntarget und Speichelentnahme (Stufen 3 und 4), Injektionstraining am Unterarm (Stufen 3 bis 5) und am Oberschenkel (Stufen 2 bis 4), die auf dem erfolgreichen Training der vorangestellten zeitabhängigen Stufen aufbauten. Zur Bewertung wurde hier nicht die Zeit bis zur erfolgreichen Ausführung des Zielverhaltens gezählt, sondern die Kooperation während der Berührungen im Mundinnenraum, am Unterarm oder am Oberschenkel beurteilt. Wenn das Tier während der Ablenkung den Mund schloss, den Metallgriff losließ oder die Position des Oberschenkels nah am Gitter verließ, bestärkte die Trainerin dies nicht und das Tier bekam für jedes Ausweichen einer Ablenkung eine Niete.

7.3.2.3. Stufenauswertung des Trainingszieles Abrufsignal „hier“

Die Stufenauswertung des Trainingszieles Abrufsignal „hier“ verlief abweichend von der Stufenauswertung der anderen Trainingsziele (Tabelle III-10). Wenn der Pavian 60 Sekunden nach Signalgabe nicht auf der von der Trainerin erwünschten Stelle (= Zielposition) erschien oder die Trainerin innerhalb der 60 Sekunden, in der das Tier nicht auf der Zielposition erschien, diese wechselte, wurde als Besonderheit für dieses Trainingsziel stufenübergreifend eine Niete vergeben. Wenn der Pavian innerhalb der 60 Sekunden auf der Zielposition erschien, wurde er von der Trainerin bestärkt und bekam hierfür einen Treffer. Die zum Erscheinen auf der Zielposition benötigte Zeit wurde für die Einteilung in die Stufen 1, 2 oder 3 herangezogen. Beispielsweise bekam der Pavian einen Treffer für die Stufe 3, wenn er für das Zielverhalten weniger als 5 Sekunden benötigte. Die zusätzliche Bedingung für einen Treffer der Stufe 3 war das Erscheinen auf der Zielposition ohne Locken durch die Trainerin. Erschien der Pavian zügig auf der Zielposition, indem er von der Trainerin gelockt wurde, war dies ein Treffer der Stufe 1.

7.3.2.4. Berechnung der Treffer- und Nietenquoten (Videoauswertung)

Die Treffer und Nieten der einzelnen Stufen einer Trainingseinheit wurden jeweils durch die Gesamtzahl der Versuche (Summe aus Treffern und Nieten) geteilt und daraus Prozentwerte berechnet (Formel 5 und Formel 6). Diese prozentualen Anteile der Treffer bzw. Nieten an der Gesamtzahl der Versuche werden im Folgenden auch als Treffer- oder Nietenquoten bezeichnet.

$$\frac{\text{Anzahl der Treffer}}{(\text{Anzahl Treffer} + \text{Anzahl Nieten})} \times 100\%$$

Formel 5 Berechnung der Trefferquote in Prozent für jede Stufe einer Trainingseinheit aufgrund der Videoauswertung

$$\frac{\text{Anzahl der Nieten}}{(\text{Anzahl Treffer} + \text{Anzahl Nieten})} \times 100\%$$

Formel 6 Berechnung der Nietenquote in Prozent für jede Stufe einer Trainingseinheit aufgrund der Videoauswertung

Abrufsignal „hier“ (ABS): Erscheinen des Pavians auf gewünschter Position (=Zielposition) nach Signalgabe				
Stufeneinteilung*	Treffer 1*		Treffer 2*	Treffer 3*
Auf der Zielposition in ...	10 - 60 Sekunden	1 - 4 Sekunden	5 - 9 Sekunden	1 - 4 Sekunden
Locken mit Futter	mit / ohne Locken	mit Locken	mit / ohne Locken	ohne Locken

Tabelle III-10 Einteilung der Stufen und Definitionen der Treffer für das Trainingsziel Abrufsignal „hier“

(* = der Pavian bekommt für dieses Trainingsziel stufenübergreifend eine Niete, wenn er nicht innerhalb von 60 Sekunden auf der Zielposition erscheint)

Zahntarget und Speichelentnahme (ZAT): Offenhalten des Mundes trotz der Ablenkung oder Berührung des Mundinnenraumes						
Stufeneinteilung	Treffer 1		Treffer 2	Treffer 3	Treffer 4	
Zielverhalten	Interesse am Target-Stick		Mundöffnung und Aufbau der Dauer	Offenhalten des Mundes trotz der Ablenkung / Berührung	Offenhalten des Mundes während Speichelentnahme	
Zeitintervall zur Ausführung	1 - 10 Sekunden		1 - 10 Sekunden	zeitunabhängig***	zeitunabhängig***	
Orale Medikamenteneinnahme (OME): In den Mund nehmen und im Mund behalten der einzunehmenden Futterstücke / Medikamente / Flüssigkeiten (F/M/F)						
Stufeneinteilung**	Treffer 1a**	Treffer 1b**	Treffer 2a**	Treffer 2b**	Treffer 3a**	Treffer 3b**
Zielverhalten	F/M/F In den Mund nehmen	F/M/F im Mund behalten	F/M/F In den Mund nehmen	F/M/F im Mund behalten	F/M/F In den Mund nehmen	F/M/F im Mund behalten
Geschmackliche Qualität der F/M/F	wohlschmeckend z.B. Traubenzucker		tablettentähnlich z.B. geschmacklose Placebo		Medikament z.B. Tablette	
Zeitintervall zur Ausführung	1 - 5 Sekunden		1 - 5 Sekunden		1 - 5 Sekunden	
Injektionstraining am Unterarm (IUA): Während der Unterarm in der Armschiene liegt und den Metallgriff ruhig festhält, wird eine Punktion/Injektion toleriert						
Stufeneinteilung	Treffer 1	Treffer 2	Treffer 3	Treffer 4	Treffer 5	
Zielverhalten	Anfassen des losen Metallgriffs / Greifen in ein loses Rohr	Festhalten des Metallgriffs in der Armschiene und Aufbau der Dauer	Reizausübung geringer Intensität, während der Metallgriff festgehalten wird	Reizausübung gesteigerter Intensität, während der Metallgriff festgehalten wird	Punktion der Haut mit/ohne Injektion von Flüssigkeit	
Zeitintervall zur Ausführung	1 - 5 Sekunden	1 - 5 Sekunden	zeitunabhängig***	zeitunabhängig***	zeitunabhängig***	

Tabelle III-11 Einteilung der Stufen und Definitionen der Treffer (Zielverhalten und für dessen Ausführung angesetztes Zeitintervall) für das Trainingsziel Zahntarget und Speichelentnahme, die orale Medikamenteneinnahme und das Injektionstraining am Unterarm

(F/M/F = Futterstück / Medikament / Flüssigkeit, ** = Für jedes Zeitintervall und F/M/F wurden sowohl Stufe a als auch Stufe b mit Treffer oder Niete bewertet,

*** = Der Pavian bekommt für diese Stufe eine Niete, wenn er den Mund schließt oder den Metallgriff loslässt, und nicht nach Ablauf eines Zeitintervalls)

Injektionstraining am Oberschenkel (IOS): Der Pavian steht mit seinem Oberschenkel nah am Gitter und toleriert eine Punktion/Injektion in die seitliche Oberschenkelmuskulatur				
Stufeneinteilung	Treffer 1	Treffer 2	Treffer 3	Treffer 4
Zielverhalten	Einnehmen der Position des Oberschenkels nah am Gitter	Reizausübung geringer Intensität, ohne diesen auszuweichen	Reizausübung gesteigerter Intensität, ohne diesen auszuweichen	Punktion der Muskulatur mit/ohne Injektion von Flüssigkeit, ohne diesen auszuweichen
Zeitintervall zur Ausführung	1 - 30 Sekunden	zeitunabhängig***	zeitunabhängig***	zeitunabhängig***
Karabinertraining (KAT): Festhalten zweier Karabiner mit beiden Händen und gleichzeitiges Berühren eines Fußtargets mit einem Fuß				
Stufeneinteilung	Treffer 1	Treffer 2	Treffer 3	
Zielverhalten	Anfassen eines Karabiners und Aufbau der Dauer	Zusätzliches Anfassen des zweiten Karabiners und Aufbau der Dauer	Zusätzliches Berühren des Fußtargets mit dem Fuß und Aufbau der Dauer	
Zeitintervall zur Ausführung	1 - 5 Sekunden	1 - 5 Sekunden	1 - 5 Sekunden	
Sitztargettraining (SIT): Sitzen auf Sitztarget und Absteigen von diesem zum reibungslosen Entfernen des Sitztargets				
Stufeneinteilung	Treffer 1	Treffer 2	Treffer 3	Treffer 4
Zielverhalten	Berühren des Sitztargets mit den Gliedmaßen	Berühren des Sitztargets mit dem Hinterteil	Setzen auf das Target nach Präsentation und Aufbau der Dauer	Zusätzlich anschließendes Erscheinen auf anderer Position auf Signal, um Target entfernen zu können
Zeitintervall zur Ausführung	1 - 5 Sekunden	1 - 5 Sekunden	1 - 5 Sekunden	1 – 60 Sekunden
Apportiertraining (APP): Bringen und Loslassen des zu apportierenden Gegenstandes außerhalb der Futterluke				
Stufeneinteilung	Treffer 1	Treffer 2	Treffer 3	Treffer 4
Zielverhalten	Anfassen und Aufheben des zu apportierenden Gegenstands	Bringen und Bewegungen des zu apportierenden Gegenstands zu Futterluke hin	Fallenlassen des zu apportierenden Gegenstands außerhalb der Futterluke	Fortgeschrittenes Apportieren in den Versionen 1/ 2 / 3 (S. 59)
Zeitintervall zur Ausführung	1 - 10 Sekunden	1 - 5 Sekunden	1 - 5 Sekunden	1 - 10 Sekunden

Tabelle III-12 Einteilung der Stufen und Definitionen der Treffer (Zielverhalten und für dessen Ausführung angesetztes Zeitintervall) für das Injektionstraining am Oberschenkel, Karabinertraining, Sitztargettraining und das Apportiertraining

(*** = Der Pavian bekommt für diese Stufe eine Niete, wenn er die Position – Oberschenkel nah am Gitter – verlässt und nicht nach Ablauf eines Zeitintervalls)

7.3.3. Verhaltensbeobachtung während des Trainings

Die vom Pavian spontan gezeigten und nicht-trainierten Verhaltensweisen während des Trainings wurden evaluiert und dabei in drei Auswertungskategorien unterteilt: Mitarbeit, quantifizierbare Verhaltensweisen und nicht-quantifizierbare (binäre) Verhaltensweisen (Tabelle III-13).

Für die Beurteilung der Mitarbeit wurde die Anzahl des Auftretens des „Verlassens der Trainingsposition“ gezählt und die Kooperationszeit (Verbleiben auf Trainingsposition in Sekunden) erfasst. Aus den gezählten Sekunden der Kooperationszeit wurde ihr prozentualer Anteil an der Gesamtdauer der Trainingseinheit (die sogenannte „Kooperationsquote“) berechnet (Formel 7). Im Trainingsziel Abrufsignal „hier“ konnte die Kooperationszeit nicht gezählt werden, da Tier sowie Trainerin immerzu in Bewegung waren.

$$\frac{\text{Kooperationszeit der Trainingseinheit in Sekunden}}{\text{Dauer der Trainingseinheit in Sekunden}} \times 100\%$$

Formel 7 Berechnung der Kooperationsquote in Prozent (Kooperationszeit = Verbleiben auf der Trainingsposition in Sekunden)

Die quantifizierbaren Verhaltensweisen wurden ausgewertet, indem deren Auftreten je Trainingseinheit gezählt wurde, beispielsweise die Anzahl des Auftretens der Verhaltensweisen „Schütteln“ oder „Nasereiben“. Bei manchen quantifizierbaren Verhaltensweisen wurde hierbei die Dauer des Auftretens der Verhaltensweise in die Quantifizierung mit einbezogen. Beispielsweise wurde das Kratzen, wenn es kürzer als 5 Sekunden andauerte, als einmaliges Auftreten gezählt. Wenn es länger als 5 Sekunden andauerte, wurde es als erneutes Auftreten gezählt (z.B. Kratzen dauerte insgesamt 7 Sekunden, so wurde das Auftreten als zweimal gewertet). Um die Entwicklung der Verhaltensweisen über den Trainingsverlauf hinweg zu analysieren, wurde das Auftreten je Trainingseinheit wie folgt in das Auftreten je Trainingsminute umgerechnet:

$$\frac{\text{Anzahl des Auftretens je Trainingseinheit}}{\text{Dauer der Trainingseinheit in Sekunden}} \times 60 \text{ Sekunden}$$

Formel 8 Berechnung des Auftretens einer Verhaltensweise je Trainingsminute

Zudem wurden die quantifizierbaren Verhaltensweisen in der vorliegenden Arbeit in die Kategorien Drohverhalten, Unterordnungsverhalten, Angriffsverhalten, Vokalisationen agonistisch, Vokalisationen affiliativ, selbst gerichtetes Verhalten und unruhiges Verhalten eingeteilt.

Diese Kategorisierung der quantifizierbaren Verhaltensweisen wurde angelehnt an verschiedene ethologische Studien, welche das Mantelpavian-Verhalten (*Papio hamadryas*) (KUMMER, 1957, 1968; NING et al., 2017; O'BRIEN et al., 2008) oder auch das Verhalten anderer Pavian-Subspezies (*Papio ssp.*) (COELHO JR & BRAMBLETT, 1981; FEHLMANN et al., 2017; KEMP et al., 2017; MOLESTI et al., 2020) analysierten und hierfür Aktionskataloge (sogenannte „Ethogramme“) erstellten. Die Verhaltensweisen Gähnen und Hintern-Präsentation wurden keinen Kategorien zugewiesen, da sie oftmals in mehreren Kontexten auftraten.

Manche dieser Kategorien und Verhaltensweisen wurden in Anlehnung an die Studie von O'BRIEN et al. (2008) auch als „unerwünschte“ und „erwünschte“ Verhaltensweisen klassifiziert. Die Kategorien Droh-, Unterordnungs-, Angriffsverhalten, unruhiges Verhalten, agonistische Vokalisationen und mangelnde Mitarbeit wurden als unerwünscht klassifiziert, da sie im Training wahrscheinlich für Ablenkung sorgten und möglicherweise Ausdruck von fehlendem Vertrauen gegenüber den Trainerninnen waren. Die affiliativen Vokalisationen wurden dagegen als erwünscht klassifiziert, da sie als soziopositive Kommunikationsform möglicherweise Ausdruck von Vertrauen gegenüber den Trainerninnen waren. Die Kategorien selbstgerichtetes Verhalten, sowie die Verhaltensweisen Gähnen und Hintern-Präsentation wurden nicht in „unerwünscht“ und „erwünscht“ eingeteilt.

Die nicht-quantifizierbaren Verhaltensweisen wurden als „Ja“ oder „Nein“-Ereignis ausgewertet und in Anlehnung an BATESON und MARTIN (2007) „binäre“ Verhaltensweisen genannt. Für die Auswertung der binären Verhaltensweisen war die Dauer und die Frequenz des Auftretens irrelevant. Beispielsweise waren die Bewegungen der Verhaltensweise „Handheben ohne Nasereiben“ sehr klein und traten hochfrequent auf, sodass auf eine Quantifizierung verzichtet wurde und stattdessen das Auftreten des Ereignisses für diese Trainingseinheit - unabhängig von ihrer Dauer und Frequenz - mit „Ja“ bewertet wurde. Da einige binäre Verhaltensweisen nicht auf jeder Videoaufnahme eindeutig erkennbar waren (z.B. „aktives Augenbrauenspiel“ oder „Erektion Penis“), variierte im Falle der binären Verhaltensweisen je Verhaltensweise die Anzahl der ausgewerteten Trainingseinheiten.

Mitarbeit				
	Bezeichnung	Definition	Abkürzung	Einheit
	Kooperationszeit	Das Tier befindet sich ... Sekunden auf der Trainingsposition	/	Dauer in s
	Verlassen der Trainingsposition	Das Tier verlässt zwischen Beginn und Ende der Trainingseinheit für mindestens 5 Sekunden die Trainingsposition, entweder zur Einnahme oder nicht zur Einnahme eines Bestärkers an anderem Ort im Käfig („+“ oder „-“ Futteraufnahme“)	VP („+/-“Futteraufnahme)	Anzahl
Ethogramm – quantifizierbare Verhaltensweisen				
Verhaltenskategorie	Bezeichnung	Definition	Abkürzung	Einheit
Drohverhalten	Augenbrauenheben (gegenüber Trainerin)	Heben der Augenbrauen und Sichtbarwerden der schwach pigmentierten Oberlider (Blick ist dabei auf die Trainerin fokussiert: „Anstarren“)	AUT	Anzahl
	Augenbrauenheben (gegenüber Partnertier)	Heben der Augenbrauen und Sichtbarwerden der schwach pigmentierten Oberlider (Blick ist dabei auf das Partnertier gerichtet: „Anstarren“)	AUP	Anzahl
	Platzeinnehmen	Den Platz des Partnertieres einnehmen und dieses dabei verdrängen	PLRH	Anzahl
Unterordnungsverhalten	Platzmachen	Dem Partnertier Platzmachen, bzw. dem Partnertier ausweichen (Verdrängtwerden)	PLRN	Anzahl
	„Fear-grimace“	Die Mundwinkel werden weit zurückgezogen, begleitet von keckernden Lauten	FG	Anzahl
Angriffsverhalten	Angriff (gegenüber Trainerin)	Eine schnelle Vorwärtsbewegung (Angriff) in die Richtung der Trainerin (dabei teilweise auf den Boden / das Sitzbrett / gegen die Gitterstäbe schlagen)	ANT	Anzahl
	Angriff (gegenüber Partnertier)	Eine schnelle Vorwärtsbewegung (Angriff) in die Richtung des Partnertieres (jagen und beißen)	ANP	Anzahl
Vokalisation agonistisch	Kreischen	Lautes, mindestens 2-5 Sekunden anhaltendes Kreischen bzw. Schreien	KRS	Anzahl
	Bellen	Lautes, kurzes und bellendes Geräusch (ein- oder zweiphasig, klingt wie „wahoo“)	BE	Anzahl
Vokalisation affiliativ	Lippenschmatzen	Lippen mehrmals aufeinander Schlagen mit Schmatzgeräusch; wird auch „lip-smacking“ genannt; 1-5 Sekunden anhaltend = eine Zählung, >5 Sekunden anhaltend = erneute Zählung;	LS	Anzahl
	Kontaktgrunzen	Kurzes, abgesetztes, tiefes und sanftes Grunzen (ohne Mundöffnung)	GR	Anzahl
	Stimmliches Geschnatter	Länger anhaltende, mehrmals kurz hintereinander auftretende Grunz-Geräusche (mit/ohne Mundöffnung); 1-5 Sekunden anhaltend = eine Zählung, >5 Sekunden anhaltend = erneute Zählung;	STG	Anzahl
Selbst gerichtetes Verhalten	Nasereiben	Reiben der Nase mit der Hand oder das Reiben der Nase an den Gitterstäben	NR	Anzahl

Verhaltenskategorie	Bezeichnung	Definition	Abkürzung	Einheit
Selbst gerichtetes Verhalten	Kratzen	Selbstkratzen einer beliebigen Körperregion mit Fuß oder Hand; 1-5 Sekunden anhaltend = eine Zählung, >5 Sekunden anhaltend = erneute Zählung;	KR	Anzahl
	Schütteln	Schütteln des Kopfes und / oder des Oberkörpers	SCHÜ	Anzahl
	„Autogrooming“	Durchsuchen des eigenen Fells und der Haut mit den Fingern	AUGR	Anzahl
Unruhiges Verhalten	Umschauen	Schnelle / ruckartige Kopfdrehung von mehr als circa 45 Grad („über die Schulter“) und sofort wieder zurück	UMSH	Anzahl
	Kreis-Drehen	Sich einmal innerhalb von 5 Sekunden um 360 Grad im Kreis drehen (mit kleinem oder großem Radius)	KRDR	Anzahl
	Ständiger Ortswechsel	Tier geht schreitend mind. zweimal kurz hintereinander innerhalb von 5 Sekunden in entgegengesetzten Richtungen auf und ab	STOW	Anzahl
Keine Kategorie	Hintern-Präsentation	Der Trainerin wird vom Tier frontal das Hinterteil präsentiert und es verharrt für mindestens 1 Sekunde in dieser Position	HIN	Anzahl
	Gähnen	Mundöffnung (gerichtet oder ungerichtet; mit oder ohne Zähnezeigen)	GÄ	Anzahl
Ethogramm – binäre Verhaltensweisen				
	Bezeichnung	Definition	Einheit	
	Stehen	> 90 Prozent der Trainingseinheit im Vierfüßlerstand stehend	Ja oder Nein	
	Sitzen und Stehen	< 90 Prozent der Trainingseinheit im Vierfüßlerstand stehend und < 90 Prozent sitzend (ausgewogen)	Ja oder Nein	
	Sitzen	> 90 Prozent der Trainingseinheit sitzend	Ja oder Nein	
	Erektion Penis	Erektion des Penis	Ja oder Nein	
	Zeigen eines anderen Zielverhaltens	Das Tier bietet eine anderes trainiertes Zielverhalten an, welches gerade nicht trainiert wird (beispielsweise apportiert es einen Gegenstand während des Injektionstrainings am Unterarm)	Ja oder Nein	
	Handheben ohne Nasereiben	Eine der beiden Hände wird auf Nasenhöhe hochgehoben und macht dabei schnelle und teilweise kreisförmige Bewegungen (die Hand berührt dabei die Nase nicht)	Ja oder Nein	
	Augenbrauenspiel	Heben und senken der Augenbrauen, schnelle und kleine Bewegungen; dabei sind die Aufmerksamkeit und der Blick auf die Trainerin gerichtet;	Ja oder Nein	
	Hält Schlauch fest	Das Tier hält den Aluminiumschlauch des Swivel-Tethering-Systems fest	Ja oder Nein	

Tabelle III-13 Bezeichnungen, Definitionen, Abkürzungen und Einheiten der ausgewerteten Verhaltensweisen der drei Auswertungskategorien: *Mitarbeit, quantifizierbare Verhaltensweisen und binäre Verhaltensweisen*

7.3.4. Auswertung der Time-Outs

Während der Time-Outs, die von den Trainerinnen bei Sid und Silas in manchen Trainingseinheiten der oralen Medikamenteneinnahme angewandt wurden und per Videoaufnahme dokumentiert wurden, wurde die Stufenauswertung, die Messung der Trainingszeit und der Kooperationszeit pausiert, da die Trainerin hier die Trainingsposition verließ und somit per Definition das Training unterbrach. Die quantifizierbaren Verhaltensweisen wurden währenddessen beobachtet, und die Ergebnisse sowie die Dauer der Time-Outs gesondert zu der Auswertung der dazugehörigen Trainingseinheit erfasst. Analog zur Verhaltensbeobachtung während einer Trainingseinheit wurden die quantifizierbaren Verhaltensweisen in ihr Auftreten je Minute des Time-Outs umgerechnet (Formel 8). Anschließend wurden die Mediane des Auftretens der Verhaltensweisen je Minute im Time-Out und während der Trainingsminute der dazugehörigen Trainingseinheit berechnet. Der Unterschied des Auftretens der Verhaltensweisen zwischen Time-Out und Trainingseinheit wurde wie folgt, anhand der Differenz der Mediane, untersucht:

Auftreten einer Verhaltensweise je Minute des TimeOuts im Median
– Auftreten einer Verhaltensweise je Trainingsminute im Median

Formel 9 Auftreten einer quantifizierbaren Verhaltensweise im Time-Out (im Median) minus das Auftreten der Verhaltensweise derselben Trainingseinheit (im Median) der oralen Medikamenteneinnahme, in welcher das Time-Out angewandt wurde

7.4. Wochenmittelwerte

Aus den erhobenen Tageswerten der Trainingsprotokolle (Trefferquoten, Bestärkerquoten und der Anzahl der verschiedenen eingesetzten Bestärker) und Werten zu Trainingseinheiten der Videoaufnahmen (Treffer- und Nietenquoten und Auftreten der Verhaltensweisen je Minute) wurden für jede postoperative Woche (POW) Wochenmittelwerte gebildet.

8. Kontrollbedingung und Präferenztest

Die sogenannte „Kontrollbedingung“ diente zur Überprüfung, ob bei den beiden Pavianen Sid und Silas (Gruppe III) die Einnahme von bitteren Tabletten trainiert werden musste. Hierzu wurde den beiden Pavianen mehrmals hintereinander eine bittere Tablette (Urbitter Kautablette) angeboten, um zu testen, ob diese auch ohne Training eingenommen wurde (Abbildung III-16).

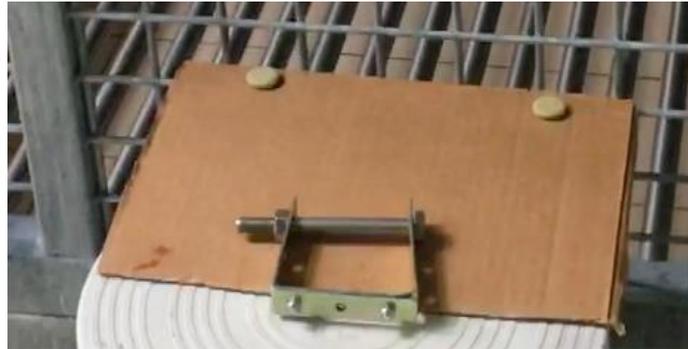


Abbildung III-16 Kontrollbedingung
 Präsentation zweier Urbitter Kautabletten auf einem Pappkarton und Fixierung mit einem Gegengewicht (Metallgriff) [eigene Aufnahme]

Der sogenannte „Präferenztest“ diente zur Evaluation der individuellen geschmacklichen Präferenzen. Hierzu wurden den Pavianen mehrmals hintereinander mindestens fünf verschiedene Futterstücke – jeweils mindestens eines aus jede der fünf Geschmacksrichtungen (bitter, sauer, süß, salzig, umami) – angeboten (Tabelle III-14).

Eingesetzte Futterobjekte im Präferenztest	
bitter	Tonic-Wassereis
sauer	geschmackneutrale Oblate mit Zitronensaft
süß	Gummibärchen / Marshmallow / geschmacksneutrale Oblate mit Apfelmus
salzig	Tortilla Chip salzig / Salzstange
umami	Maiswaffel mit Würzsauce

Tabelle III-14 Im Präferenztest eingesetzte Futterobjekte der fünf verschiedenen Geschmacksrichtungen (bitter, sauer, süß, salzig, umami)

Beide Tests fanden an einem Tag zwischen 14:20 Uhr und 15:00 Uhr nachmittags und unmittelbar vor der ersten Trainingseinheit statt. Sid und Silas wurden zum Zeitpunkt der Testung gemeinsam im Käfigsystem der Tierhaltungsräume gehalten. Die Tests wurden abwechselnd zueinander in insgesamt acht direkt aufeinanderfolgenden Testphasen (4-mal Kontrollbedingung und 4-mal Präferenztest) durchgeführt, bis auch das rangniedrigere Tier zu jedem Futterstück mindestens einmal Zugang bekommen hatte.

Zu Beginn einer Testphase wurden entweder zwei gleiche bittere Tabletten (Kontrollbedingung, Abbildung III-16) oder die verschiedenen Futterstücke (Präferenztest, Tabelle III-14) auf einen Pappkarton gelegt. Der Pappkarton wurde von den Trainerinnen nah an das Gitter des Käfigs mit der Nummer 4 geschoben (siehe Abbildung III-5). Diese kontaktlose Präsentation unterschied sich vom Training, in welchem alles aus der Hand der Trainerin gefüttert wurde. Das Vorgehen sollte bezwecken, dass die Tests von den Pavianen nicht mit dem späteren Training in Verbindung gebracht wurden. Die Trainerinnen befanden sich während einer Testphase entweder im Raum vor dem Stahlkäfig mit der Nummer 4 oder außerhalb des Raumes, um auszuprobieren, welches während der Testphasen der passendere Aufenthaltsort war (Tabelle III-15). Zum Ende einer Testphase, die zwischen 53 und 177 Sekunden dauerte, entfernten die Trainerinnen den Pappkarton wieder vom Gitter und bereiteten ihn für die nächste, darauffolgende Testphase mit neuen Tabletten oder Futterstücken vor.

Runden	Dauer in Sekunden	Kontrollbedingung oder Präferenztest	Angebotene Futterstücke und Geschmacksrichtungen
Testphase 1*	159	Kontrollbedingung	Urbitter Kautablette
Testphase 2*	177	Präferenztest	bitter, sauer, süß, salzig, umami
Testphase 3	171	Kontrollbedingung	Urbitter Kautablette
Testphase 4	202	Präferenztest	bitter, sauer, süß, salzig, umami
Testphase 5	129	Präferenztest	bitter, sauer, süß, salzig, umami
Testphase 6	53	Kontrollbedingung	Urbitter Kautablette
Testphase 7*	154	Präferenztest	bitter, sauer, süß, salzig, umami
Testphase 8*	102	Kontrollbedingung	Urbitter Kautablette

Tabelle III-15 Reihenfolge der insgesamt acht aufeinanderfolgenden, bei den Pavianen Sid und Silas durchgeführten, Testphasen der Kontrollbedingung (Test, ob eine bittere Tablette ohne Training geschluckt wurde) und des Präferenztests (Evaluation der geschmacklichen Präferenzen)

**Testphasen, in welcher sich die Trainerinnen während der Testphasen vor dem Stahlkäfig mit der Nummer 4 aufhielten.*

8.1. Dokumentation

Die Kontrollbedingung und der Präferenztest wurden mit Videoaufnahmen dokumentiert. Gefilmt wurde mit einer Canon PowerShot G1 X.

8.2. Auswertung

Da der Schluckprozess analog zum Training der oralen Medikamenteneinnahme durch das dichte Fell nicht erkennbar war, wurde ausgewertet, ob die Paviane ein Futterobjekt in den Mund nahmen und es daraufhin für mindestens 10 Sekunden im Mund behielten. Demnach wurden in der Kontrollbedingung und im Präferenztest nur die Videoaufnahmen ausgewertet, auf welchen die beiden Paviane für mindestens 10 Sekunden nach Einnahme des Futterobjektes im Blickfeld der Kamera, dem Käfig mit der Nummer 4 und Ort der Testung, blieben. Die Testphase 6 (Kontrollbedingung) war beispielsweise nicht auswertbar, da Sid beide bitteren Tabletten in den Mund nahm, daraufhin jedoch den Käfig mit der Nummer 4 sofort verließ und aus dem Blickfeld der Kamera verschwand.

9. Gruppeneinteilung

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden die Versuchstiere je nach Fortbildungsgrad der Trainer, der Trainingsziele und der Art der Dokumentation in die Gruppen I, II und III unterteilt (Tabelle III-16).

Die Gruppe I bestand aus vier Pavianen (Hector, Firmin, Helmund und Little Joe), welche mit dem einfachen Training nach Methoden 1 und 2 der oralen Medikamenteneinnahme trainiert wurden. Die Tiere der Gruppe II (Laszlo und Luigi) und III (Sid und Silas) wurden intensiviert trainiert und das Resultat auf einem angepassten schriftlichen Trainingsprotokoll dokumentiert.

Bei den Pavianen der Gruppe III wurden vom intensivierten Training zusätzlich ab Trainingsbeginn regelmäßig Videoaufnahmen angefertigt und ausgewertet, sowie vor dem Training eine Kontrollbedingung und ein Präferenztest durchgeführt.

Gruppe	Tiere	Trainingsgrad	Dokumentation	Weitere Untersuchungen
I	Hector & Firmin & Helmund & Little Joe	Einfaches Training	Tagesprotokoll (Abbildung XIII-2) UND Schriftliches Trainingsprotokoll (Abbildung XIII-3)	
II	Laszlo & Luigi	Intensiviertes Training	Schriftliches Trainingsprotokoll (Abbildung XIII-4)	
III	Sid & Silas	Intensiviertes Training	Schriftliches Trainingsprotokoll (Abbildung XIII-4) UND regelmäßige Videoaufnahmen	Kontrollbedingung und Präferenztest

Tabelle III-16 Gruppeneinteilung nach Trainingsgrad, Dokumentation und weiteren Untersuchungen zur Darstellung der Ergebnisse

10. Statistik

Die Auswertung der Daten und Berechnungen der Ergebnisse wurden mit Excel (Microsoft, Redmond, USA) und GraphPad Prism 9.5.0 (GraphPad Software, San Diego, USA) durchgeführt. Die statistische Auswertung und graphische Visualisierung erfolgte mit GraphPad Prism 9.5.0 und Power Point (Microsoft, Redmond, USA). Für die graphische Visualisierung wurden Kastengraphiken („Box-Plot“), Balken-, Punkte-, Linien- und Tortendiagramme verwendet.

Messwerte wurden als arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) aufgeführt. Für die aus den Trainingsprotokolle ermittelten Tages-Trefferquoten (IV.3.3), die benötigten Trainingseinheiten zum Erreichen der Teilerfolge (IV.3.4), die Kooperationsquoten (IV.4.3.1) und die Analyse der Verhaltensbeobachtung während der Time-Outs (IV.4.3.5) wurden Median-Werte (Q2) angegeben. In Kapitel IV.4.2 wurde die Verteilung der Trefferquoten zusätzlich zum Median-Wert anhand des unteren Quartils (Q1: 25. Perzentil) und des oberen Quartils (Q3: 75. Perzentil) beschrieben. Weitere in der vorliegenden Arbeit erhobene Quartil-Werte sind im Anhang in Tabelle XIII-6 aufgeführt.

Die Bestärkerquoten (Gruppen II und III) und das Auftreten der verschiedenen quantifizierbaren Verhaltensweisen im Ethogramm (Gruppe III) wurden mittels linearer Regressionen auf einen über den Trainingsverlauf zunehmenden, gleichbleibenden oder abnehmenden Effekt (Entwicklung) analysiert.

Die Voraussetzungen für lineare Regressionsanalysen – Linearität, Normalverteilung der Residuen und Homoskedastizität – wurden im Fall der Bestärkerquoten bei den vier intensiviert trainierten Paviane erfüllt. Auch in den Verhaltensweisen Kontaktgrunzen (Sid), Lippenschmatzen (Silas), Nasereiben (Silas), Kratzen (Silas) und Schütteln (Silas) konnten lineare Regressionsanalysen durchgeführt werden, da für diese die Voraussetzungen erfüllt wurden. Die Regressionsgeraden wurden dann als durchgezogene Linien dargestellt und zusammen mit den Regressionskoeffizienten (β) und den 95-prozentigen Konfidenzintervallen (95%-KI) aufgeführt. Gab es im 95%-KI keinen Vorzeichenwechsel, so war der zu- oder abnehmende Effekt statistisch signifikant.

Die Daten der übrigen, mehr als 0,1-mal je Trainingseinheit aufgetretenen Verhaltensweisen erfüllten nicht die Voraussetzungen für lineare Regressionsanalysen (beispielsweise Normalverteilung der Residuen). Bei ihnen konnten anhand der Regressionsgeraden lediglich Tendenzen der Zu- oder Abnahme beschrieben werden, da die Analysen statistisch nicht sicher waren. Auch konnte kein 95%-KI angegeben werden, da die Verteilungsannahme hierzu nicht gegeben war. Die Regressionsgeraden wurden in diesen Fällen als unterbrochene Linie und zusammen mit ihren Regressionskoeffizienten (β) angegeben.

IV. ERGEBNISSE

1. Trainingszeitraum und Versuchsdauer

1.1. Trainingszeitraum

Der Zeitraum zwischen dem ersten und letzten Trainingstag (Trainingszeitraum) betrug bei den drei einfach trainierten Pavianen der Gruppe I (Hector, Firmin und Little Joe) im Mittel 12 ± 2 Wochen (82 ± 17 Tage), und bei den vier intensiviert trainierten Pavianen der Gruppen II und III (Laszlo, Luigi, Sid und Silas) im Mittel 21 ± 5 Wochen (147 ± 38 Tage) (Abbildung IV-1). Während die Paviane der Gruppe I ausschließlich postoperativ im einfachen Training der oralen Medikamenteneinnahme trainiert wurden, wurden die intensiviert trainierten Paviane der Gruppen II und III sowohl prä- als auch postoperativ trainiert.

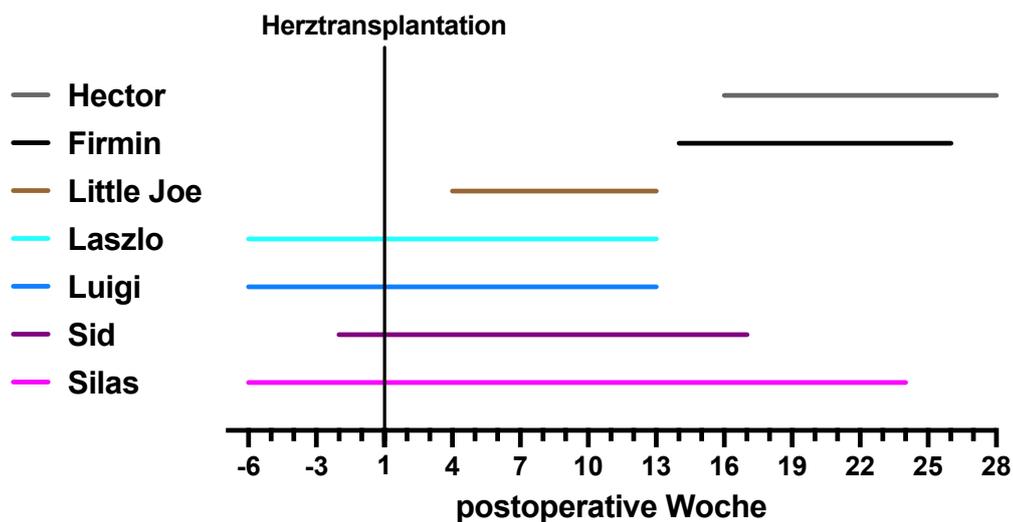


Abbildung IV-1 Trainingszeiträume der sieben in der oralen Medikamenteneinnahme trainierten Paviane der Gruppen I (Hector & Firmin & Little Joe), II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas)

Die Trainingszeiträume (Zeitraum zwischen dem ersten und letzten Trainingstag) der sieben in der oralen Medikamenteneinnahme trainierten Paviane sind in Wochen dargestellt. In der postoperativen Woche 1 wurde die Herztransplantation durchgeführt.

1.2. Versuchsdauer der präklinischen orthotopen Herztransplantation

Die Versuchsdauer - der postoperative Zeitraum ab Herztransplantation bis zum Versuchsende - der acht Paviane betrug im Mittel 18 ± 7 Wochen (129 ± 46 Tage) (Tabelle IV-1 und Abbildung IV-2).

Name	Versuchsdauer		Grund für Versuchsende	Trainingsbeginn		Trainingsende		Trainingszeitraum		Trainingsgrad	Gruppe
	Tage	Wochen		POD	POW	POD	POW	Tage	Wochen		
Hector	195	28	Studienziel erreicht	105	16	194	28	90	13	Einfach	I
Firmin	182	26	Studienziel erreicht	91	14	180	26	90	13	Einfach	I
Helmund	90	13	Studienziel erreicht	*	*	*	*	*	*	Einfach	I
Little Joe	90	13	Studienziel erreicht	27	4	89	13	63	9	Einfach	I
Laszlo	91	13	Studienziel erreicht	- 37	- 6	89	13	127	18	Intensiviert	II
Luigi	91	13	Studienziel erreicht	- 40	- 6	89	13	130	19	Intensiviert	II
Sid	120	17	Therapieresistente Pleuraergüsse	- 8	- 2	118	17	127	18	Intensiviert	III
Silas	170	24	Abstoßungsbedingtes Herzversagen	- 36	- 6	167	26	204	29	Intensiviert	III

Tabelle IV-1 Übersicht über Versuchsdauer, Grund für Versuchsende, die prä- und postoperativen Trainingszeiträume und den Trainingsgrad der acht Paviane der Gruppen I (Hector & Firmin & Helmund & Little Joe), II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas)

(POD = postoperativer Tag, POW = postoperative Woche, * = bei Helmund kein Training der oralen Medikamenteneinnahme, da er nicht zuverlässig Saft trank)

1.3. Gemeinsame Haltung auf der Intensivstation

Nach der Herztransplantation wurden jeweils zwei Paviane auf der Intensivstation mehrere Wochen nebeneinander in Einzelkäfigen gehalten. Hector und Firmin waren 26 Wochen lang gemeinsam auf der Intensivstation, Helmund und Little Joe 5 Wochen lang, Laszlo und Luigi 7 Wochen lang und Sid und Silas 13 Wochen lang (Abbildung IV-2).

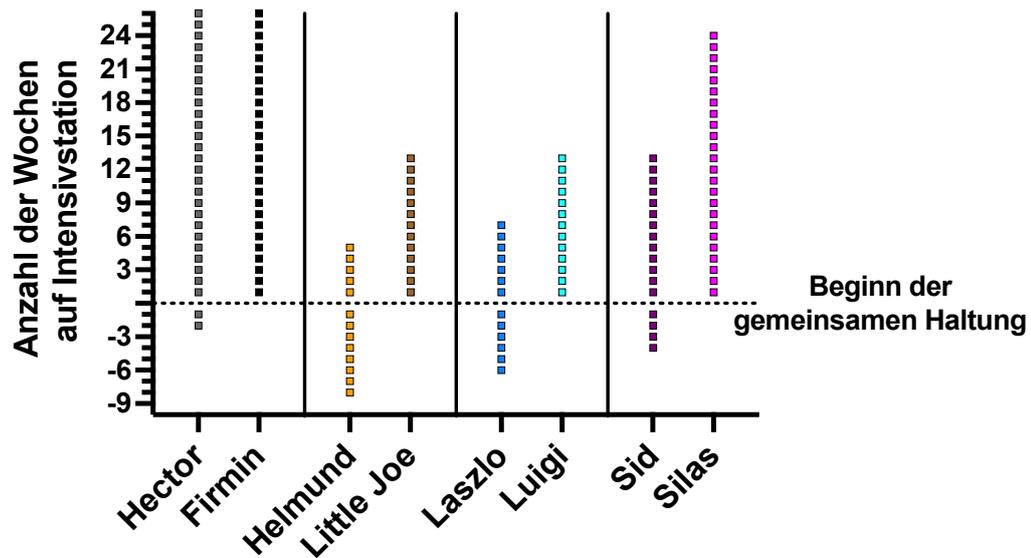


Abbildung IV-2 Postoperative Haltungszeit auf der Intensivstation in Wochen der acht herztransplantierten und trainierten Paviane Hector, Firmin, Helmund, Little Joe, Laszlo, Luigi, Sid und Silas

Die Dauer der postoperativen Haltungszeit auf der Intensivstation (Versuchsdauer) der acht herztransplantierten und trainierten Paviane ist in Wochen dargestellt. Die gestrichelte Linie zeigt den Beginn der gemeinsamen Haltung an.

2. Gruppe I: Auswertung der Trainingsprotokolle des einfachen Trainings der oralen Medikamenteneinnahme

2.1. Häufigkeit des Trainings

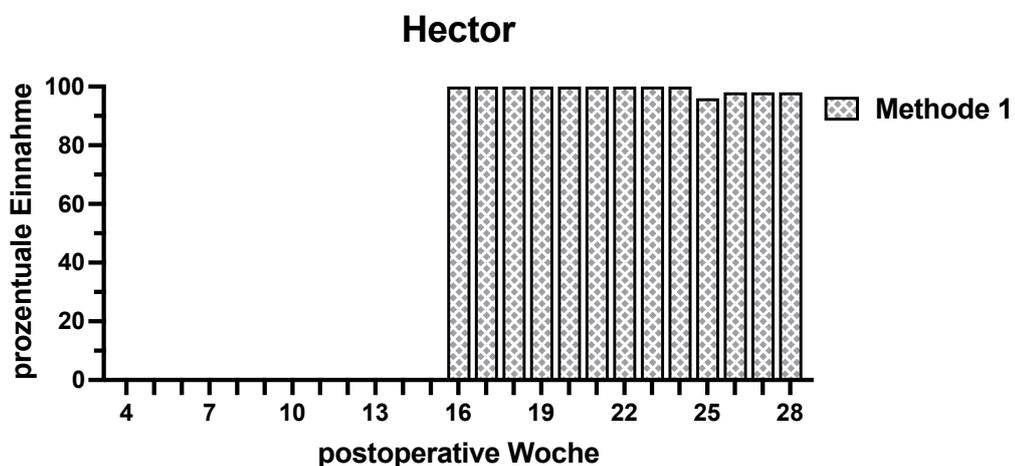
Ein Pavian der Gruppe I (Helmund) trank nur 57% der Tage den ihm angebotenen Fruchtsaft ohne Medikamentenbeimischung. Damit war die Voraussetzung für das einfache Training der oralen Medikamenteneinnahme nicht erfüllt und es wurden dem Saft keine Medikamente hinzugefügt.

Drei Paviane der Gruppe I (Hector, Firmin und Little Joe) wurden postoperativ meistens zwei Mal täglich an im Mittel 79 ± 14 Tagen von 82 ± 17 Tagen Trainingszeitraum in der oralen Medikamenteneinnahme (überwiegend gemischt in Fruchtsaft) trainiert.

2.2. Eingenommene Anteile der verabreichten Wochenmedikation – Differenzierung nach der angewandten Trainingsmethode

Der eingenommene Anteil der gesamten verabreichten Wochenmedikation (in dieser Woche verabreichte Medikamentendosen der Medikamente MMF, Ondansetron, ASS, Bisoprolol und Ramipril) war bei Hector im Mittel je Woche $99 \pm 1\%$, bei Firmin je Woche $96 \pm 7\%$, und bei Little Joe je Woche $97 \pm 5\%$. Im Mittel wurden je Woche 43 ± 15 Medikamentendosen verabreicht.

Hector und Firmin wurden durchgehend mit der Methode 1 – der Beimischung der Medikamente in Fruchtsäfte - trainiert (Abbildung IV-3a und b). Little Joe wurde zusätzlich ab der 1. Trainingswoche mit der Methode 2 – der Einnahme von festen Tabletten - trainiert (Abbildung IV-3c).



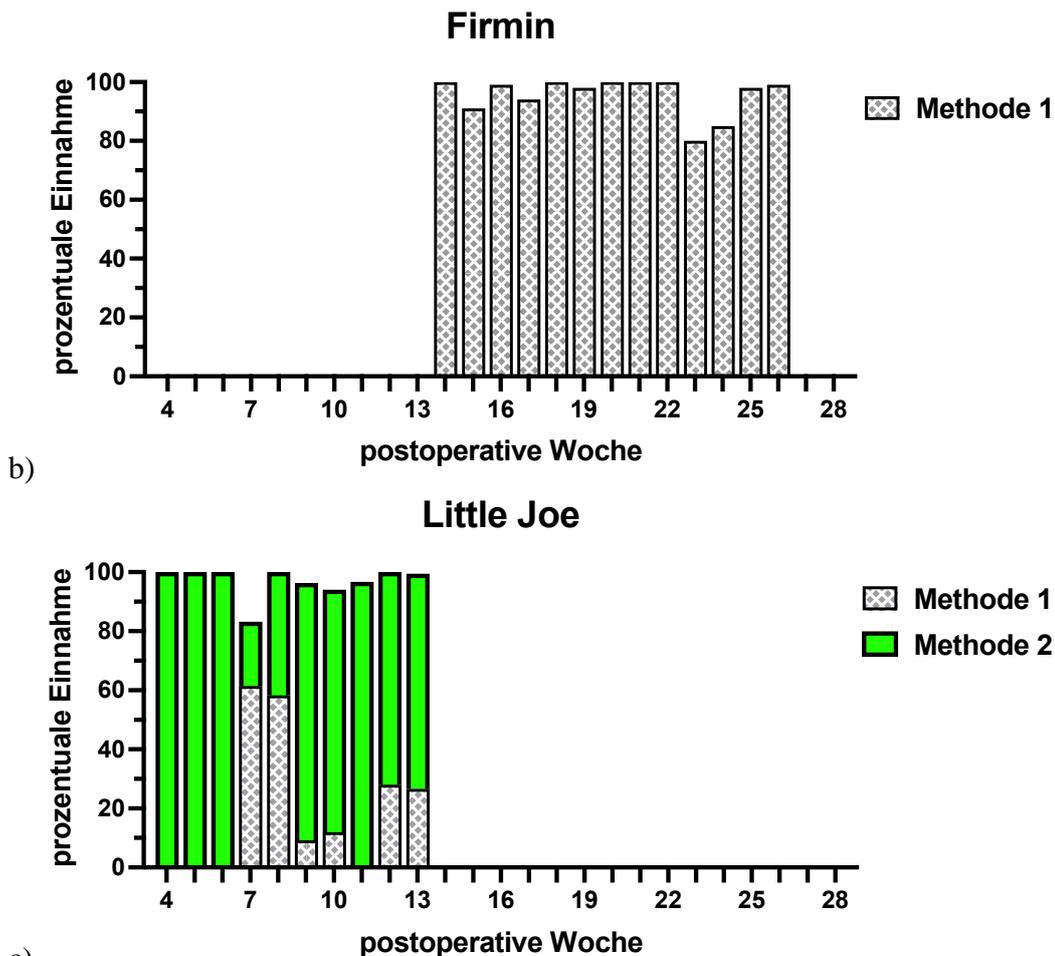


Abbildung IV-3 Eingenommene Anteile der verabreichten Wochenmedikation mit Darstellung der Trainingsmethoden 1 und 2 im Trainingsverlauf der drei Paviane Hector (a), Firmin (b) und Little Joe (c)

Im Mittel wurden wöchentlich an 7 ± 1 Tagen 43 ± 15 Medikamente verabreicht. Die eingenommenen Anteile der verabreichten Wochenmedikationen in Prozent sind als verschiedenfarbiges Balkendiagramm dargestellt. (grau mit Textur = Methode 1 = Beimischung der Medikamente in Fruchtsäfte, grün = Methode 2 = Einnahme von festen Tabletten)

2.3. Eingenommene Anteile der verabreichten Medikamente – Differenzierung nach dem verabreichten Medikament

Hector, Firmin und Little Joe wurden trainiert, die Medikamente MMF, Ondansetron, ASS, Bisoprolol und Ramipril einzunehmen. Für jeden Pavian und jede Verabreichung eines Medikaments wurde der davon eingenommene Anteil in Prozent berechnet. Die drei Paviane nahmen MMF zu einem Anteil von durchschnittlich $90\% \pm 26\%$ (Anzahl der Verabreichungen, $n=253$) ein. Bisoprolol, Ramipril, Ondansetron und ASS nahmen die drei Paviane zu einem Anteil von durchschnittlich $98\% \pm 13\%$ ($n=334$), $98\% \pm 14\%$ ($n=336$), $98\% \pm 12\%$ ($n=416$) und $97\% \pm 16\%$ ($n=226$) ein.

Im Trainingsverlauf wurde ersichtlich, dass bei Firmin und Little Joe die eingenommenen Anteile der MMF-Wochenmedikation (je Trainingswoche verabreichte MMF-Dosen) in Prozent oftmals niedriger waren als die eingenommenen Anteile der vier anderen, je Trainingswoche verabreichten Medikamenten-Dosen der Medikamente Ondansetron, ASS, Ramipril und Bisoprolol zusammen (Abbildung IV-4a und b). Die MMF-Wochenmedikation wurde von Firmin zu einem Anteil von durchschnittlich $88 \pm 16\%$ eingenommen und von Little Joe zu $61 \pm 34\%$. Dagegen wurde die MMF-Wochenmedikation von Hector zu einem Anteil von durchschnittlich $100 \pm 0\%$ eingenommen (Abbildung IV-4a). Die Wochenmedikationen der vier anderen Medikamente wurden von Hector zu einem Anteil von durchschnittlich $99 \pm 1\%$ eingenommen, von Firmin zu $97 \pm 6\%$ und von Little Joe zu $98 \pm 4\%$ (Abbildung IV-4b).

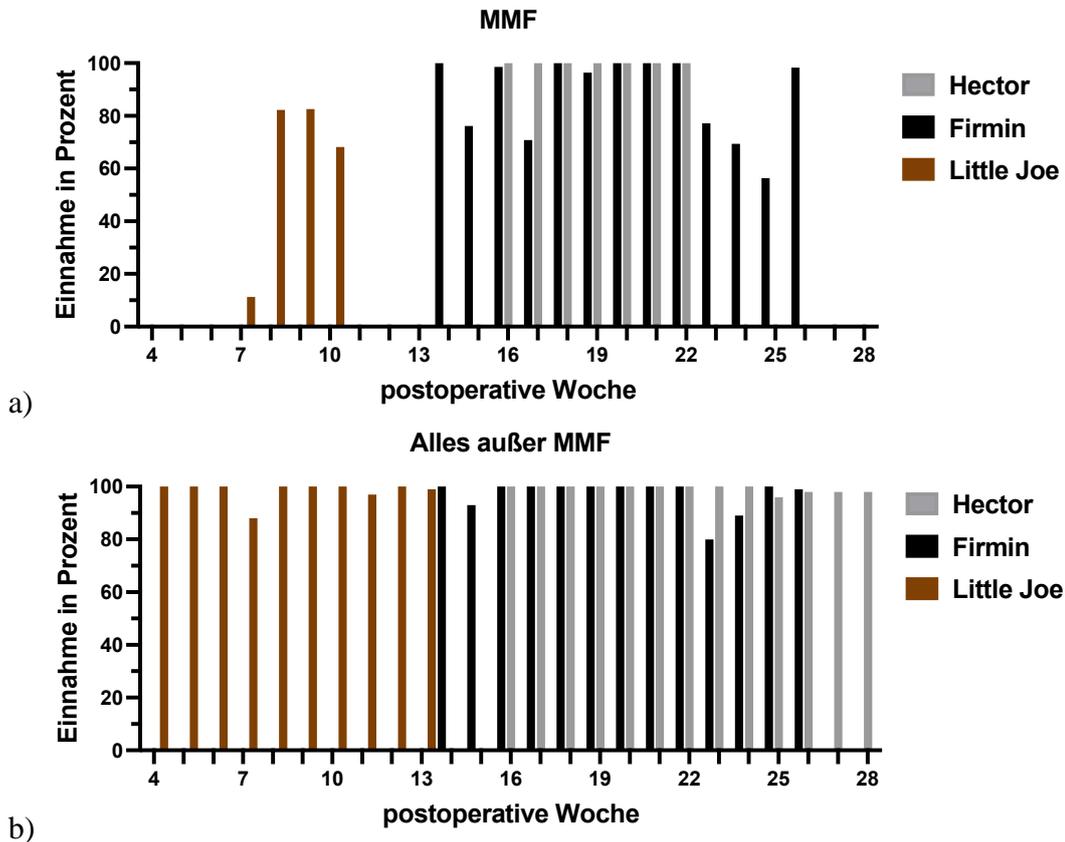


Abbildung IV-4 Eingenommene Anteile der MMF-Wochenmedikation (a) und der anderen verabreichten Medikamente einer Trainingswoche (b) im Trainingsverlauf der drei Paviane Hector, Firmin und Little Joe

Dargestellt sind die eingenommenen Anteile der MMF-Wochenmedikation (a) und der anderen je Trainingswoche verabreichten Medikamente Ondansetron, ASS, Ramipril und Bisoprolol (b) in Prozent. Im Mittel wurde MMF wöchentlich 11-mal ± 4 -mal verabreicht und die anderen Medikamente im Mittel wöchentlich 36-mal ± 13 -mal. Die Darstellung der eingenommenen Anteile erfolgt als Balkendiagramm. (MMF = Mycophenolat Mofetil, ASS = Acetylsalicylsäure)

2.4. Zwischenzusammenfassung

Bei Hector, Firmin und Little Joe gelang eine konsistente Einnahme der Medikamente Ondansetron, ASS, Ramipril und Bisoprolol über die Beimischung in verschiedene Fruchtsäfte (Methode 1) oder durch die Verabreichung von festen Tabletten (Methode 2). Der eingenommene Anteil der verabreichten MMF-Dosen war bei Firmin und Little Joe niedriger als der eingenommene Anteil der anderen verabreichten Medikamenten-Dosen Ondansetron, ASS, Ramipril und Bisoprolol. Nur Hector nahm MMF in Saft gemischt zuverlässig ein. Helmund konnte nicht mit der Methode 1 trainiert werden, da er Fruchtsaft (ohne Medikamentenbeimischung) nicht zuverlässig genug trank.

3. Gruppen II und III: Auswertung der Trainingsprotokolle des intensivierten Trainings

3.1. Häufigkeit und Dauer des Trainings

Die vier Paviane der Gruppen II (Laszlo und Luigi) und III (Sid und Silas) wurden im Mittel an 114 ± 32 Tagen sowohl prä- als auch postoperativ trainiert (Tabelle IV-2). Der Anteil der Trainingstage am Trainingszeitraum betrug im Mittel $77 \pm 4\%$. Präoperativ wurde im Mittel an 12 ± 7 von 31 ± 16 Tagen trainiert ($37 \pm 12\%$). Postoperativ wurde im Mittel an 102 ± 31 von 117 ± 37 Tagen trainiert ($88 \pm 3\%$). An den Trainingstagen wurden durchschnittlich $1,4 \pm 0,1$ Trainingsphasen (am Vor- oder Nachmittag mehrere Trainingseinheiten hintereinander) durchgeführt. Die Anzahl der insgesamt absolvierten Trainingseinheiten je Pavian betrug im Mittel 439 ± 122 . Die Dauer einer Trainingseinheit betrug laut Trainingsprotokoll im Mittel $4,7 \pm 2,7$ Minuten (berechnet über den Tagesdurchschnitt der Dauer einer Trainingseinheit, III.7.2.1).

Pavian	Laszlo	Luigi	Sid	Silas
Trainingszeitraum in Tagen	127	130	127	204
Trainingszeitraum in Wochen	18	19	18	29
Anzahl an Trainingstagen	100	93	100	162
Präoperativ: Anteil der Trainingstage	51%	30%	25%	40%
Postoperativ: Anteil der Trainingstage	90%	90%	84%	87%
Trainingsphasen insgesamt	151	138	132	225
Trainingseinheiten insgesamt	394	381	360	621
Mittelwert: Minuten je Trainingseinheit im Tagesdurchschnitt (laut Trainingsprotokoll)	$4,4 \pm 3,0$	$4,7 \pm 2,6$	$4,4 \pm 1,7$	$5,3 \pm 3,4$

Tabelle IV-2 Häufigkeit und Dauer des intensivierten Trainings der Paviane der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas) unabhängig von den einzelnen Trainingszielen

3.1.1. Anzahl der absolvierten Trainingseinheiten nach Trainingsziel

Am häufigsten wurde die orale Medikamenteneinnahme mit im Mittel 94 ± 35 Trainingseinheiten je Pavian trainiert (Abbildung IV-5). Am zweithäufigsten trainiert wurde das Injektionstraining am Unterarm mit im Mittel 73 ± 13 Trainingseinheiten je Pavian. Am seltensten trainiert wurden das Sitztargettraining und das Karabinertraining mit im Mittel 27 ± 4 Trainingseinheiten und 25 ± 14 Trainingseinheiten je Pavian.

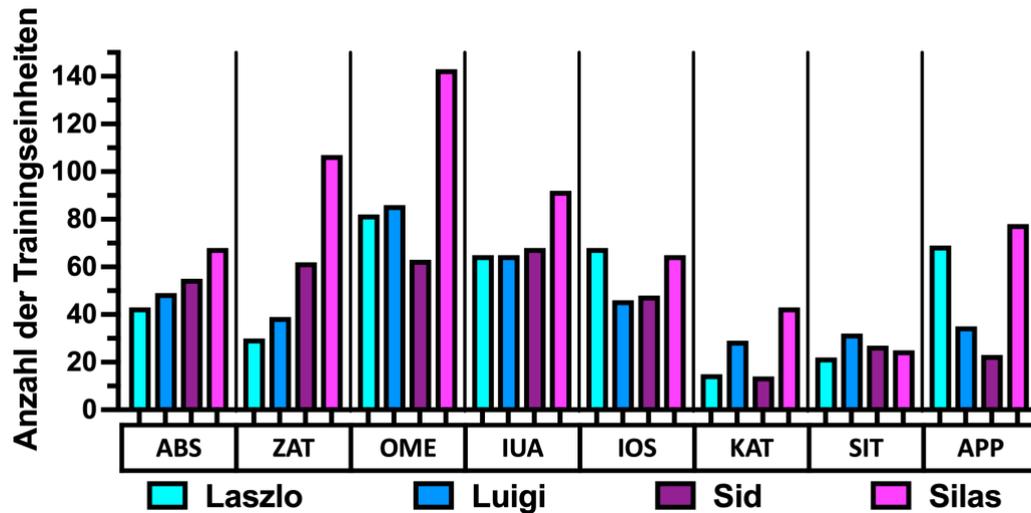


Abbildung IV-5 Anzahl der absolvierten Trainingseinheiten nach Trainingsziel der vier intensiviert trainierten Paviane der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas) Dargestellt ist die Anzahl der je Trainingsziel und Pavian absolvierten Trainingseinheiten. Im Mittel wurden anhand der Trainingsprotokolle je Trainingsziel und Pavian 54 ± 26 Trainingseinheiten ausgewertet. Die Darstellung der Anzahl der Trainingszeiten erfolgt als Balkendiagramm. (ABS = Abrufsignal „hier“, ZAT = Zahntarget und Speichelentnahme, OME = Orale Medikamenteneinnahme, IUA = Injektionstraining am Unterarm, IOS = Injektionstraining am Oberschenkel, KAT = Karabinertraining, SIT = Sitztargettraining, APP = Apportiertraining)

3.2. Akzeptanz der Bestärker

3.2.1. Bestärkerquoten

Die Bestärkerquote ist der Anteil von gegessenen zu angebotenen Bestärkern (Futterstücke oder Fruchtsäfte zur Belohnung) je Trainingsphase in Prozent. Sie betrug im Mittel je Woche bei Laszlo $70 \pm 13\%$, bei Luigi $74 \pm 19\%$, bei Sid $62 \pm 18\%$ und bei Silas $66 \pm 15\%$.

Anhand linearer Regressionsanalysen wurde die Entwicklung (Zu- oder Abnahme) der Bestärkerquoten über den Trainingsverlauf analysiert. Bei den vier Pavianen war im Trainingsverlauf eine abnehmende Tendenz der Bestärkerquote erkennbar (Laszlo β : -0,466, Luigi β : -1,555, Sid: β : -1,800, Silas β : -0,154, Abbildung IV-6a bis d). Der abnehmende Effekt war allein bei Sid statistisch signifikant (β : -1,800, 95%-KI: -3,187, Abbildung IV-6c).

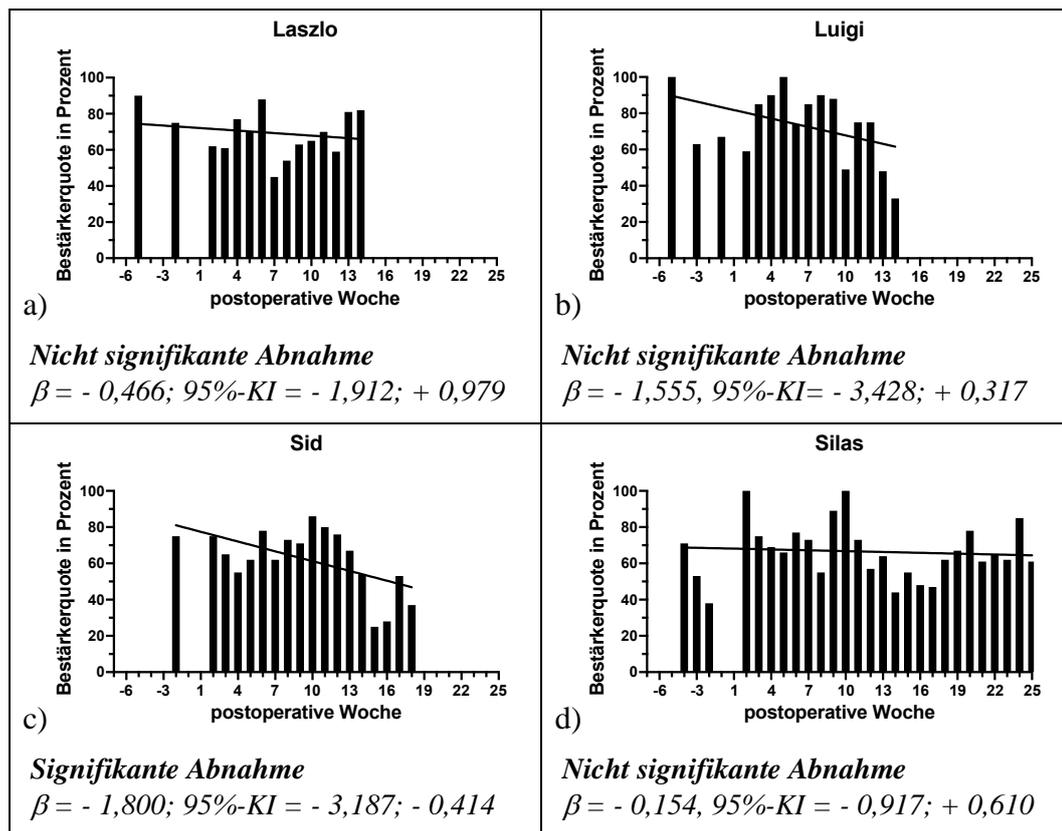


Abbildung IV-6 Bestärkerquote im Trainingsverlauf der vier Paviane der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas) über alle Trainingsziele
 Aufgetragen sind die Wochen-Mittelwerte der Bestärkerquoten in Prozent auf die jeweilige Trainingswoche (im Mittel wurden 4 ± 1 Trainingsphasen zur Berechnung eines Wochenwertes ausgewertet) über alle Trainingsziele hinweg. Die Bestärkerquoten sind als Balkendiagramme mit Regressionsgeraden dargestellt. (β = Regressionskoeffizienten, 95%-KI = 95-prozentiges Konfidenzintervall)

3.2.2. Anzahl der verschiedenen in einer Trainingsphase eingesetzten Bestärker

Um die Paviane zum Training zu motivieren, wurden in einer Trainingsphase je Trainingswoche und über alle vier Paviane hinweg im Mittel 5 ± 1 verschiedene Bestärker eingesetzt. Bei allen vier Pavianen nahm die Anzahl der verschiedenen in einer Trainingsphase eingesetzten Bestärker im fortschreitenden Trainingsverlauf zu (Abbildung IV-7).

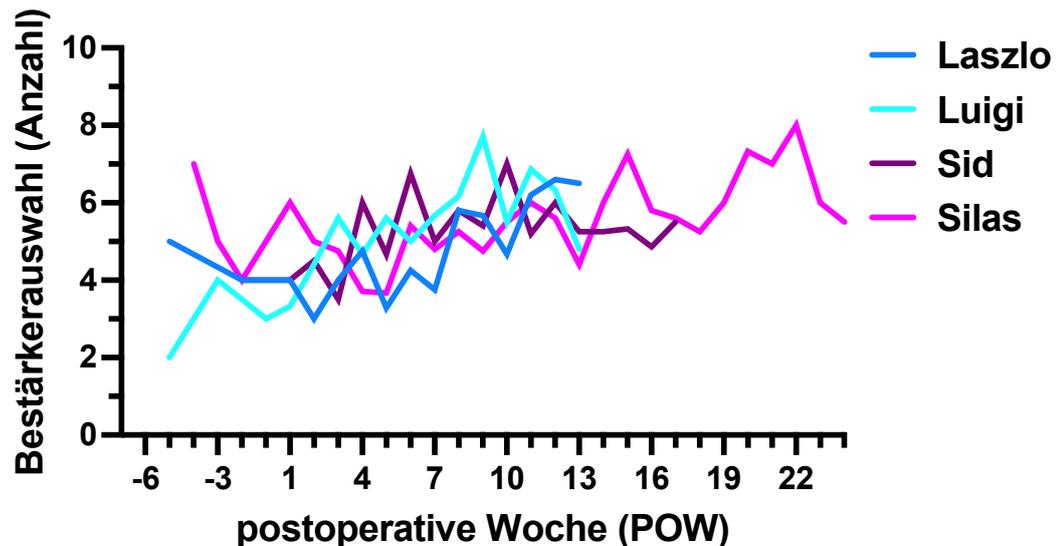


Abbildung IV-7 Anzahl der verschiedenen in einer Trainingsphase eingesetzten Bestärker über den Trainingsverlauf der vier Paviane der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas)

Das Liniendiagramm zeigt die Anzahl der verschiedenen im Training eingesetzten Bestärker im Mittel der jeweiligen Trainingswoche (im Mittel wurden 4 ± 1 Trainingsphasen zur Berechnung eines Wochenwertes ausgewertet).

3.2.3. Zwischenzusammenfassung

Im Trainingsverlauf nahm die Bestärkerquote bei allen vier Pavianen ab und die Anzahl der verschiedenen in einer Trainingsphase eingesetzten Bestärker zu. Beide Funde unterstreichen, dass es im fortschreitenden Training zunehmend schwieriger wurde, die passenden Bestärker für das jeweilige Individuum zu finden.

3.3. Trefferquoten Übersicht

3.3.1. Gesamt-Trefferquote je Pavian

Für jeden Trainingstag und jedes Trainingsziel wurden die sogenannten “Tages-Trefferquoten“ berechnet. Diese beschreiben, wie häufig an einem Trainingstag das jeweilige Zielverhalten erfolgreich ausgeführt wurde. Die Gesamt-Trefferquote eines Pavians (alle Tages-Trefferquoten unabhängig vom Trainingsziel) war bei Laszlo im Median 86%, bei Luigi 90%, bei Sid 75% und bei Silas 82% (Abbildung IV-8). Weitere Werte zur Verteilung der Gesamt-Trefferquoten je Pavian sind im Anhang in Tabelle XIII-6 in Quartilen angegeben.

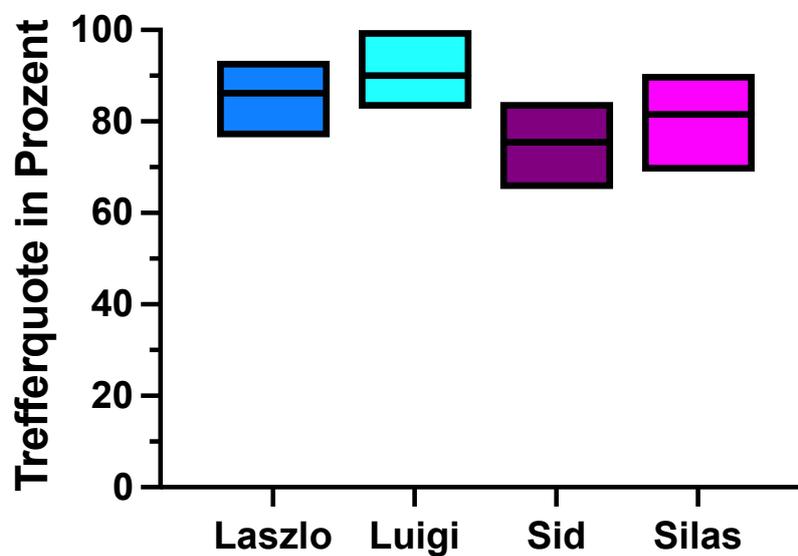


Abbildung IV-8 Die Gesamt-Trefferquote der Paviane der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas) über alle Trainingstage und Trainingsziele hinweg
Zur Berechnung der Gesamt-Trefferquote wurden bei Laszlo $n = 345$, Luigi $n = 338$, Sid $n = 338$ und Silas $n = 580$ Tages-Trefferquoten (Anteil der Treffer an Versuchen je Tag und Trainingsziel in Prozent) herangezogen. Die Tages-Trefferquoten wurden aus den Trainingsprotokollen ermittelt. Die Darstellung der Quartile erfolgt als Box-Plot.

3.3.2. Trefferquoten je Trainingsziel und Pavian

Betrachtet man die Höhe aller Tages-Trefferquoten je Trainingsziel differenziert nach Pavian, waren bei Luigi in insgesamt 6 von 8 Trainingszielen die Tages-Trefferquoten im Median 100%, bei Silas in 5 von 8 Trainingszielen, bei Laszlo in 3 von 8 Trainingszielen und bei Sid in 2 von 8 Trainingszielen (Abbildung IV-9).

Im Trainingsziel Abrufsignal „hier“ war die Tages-Trefferquote bei allen vier Tieren im Median 100%. Im Zahntarget- und Sitztargettraining war die Tages-Trefferquote bei drei von vier Tieren im Median 100%. Im Training der oralen Medikamenteneinnahme war die Tages-Trefferquote bei Sid und Silas im Median geringer als 70%. Bei Sid war die Tages-Trefferquote auch im Sitztargettraining im Median geringer als 70%. Weitere Werte zur Verteilung der Tages-Trefferquoten je Trainingsziel sind im Anhang in Tabelle XIII-6 in Quartilen angegeben.

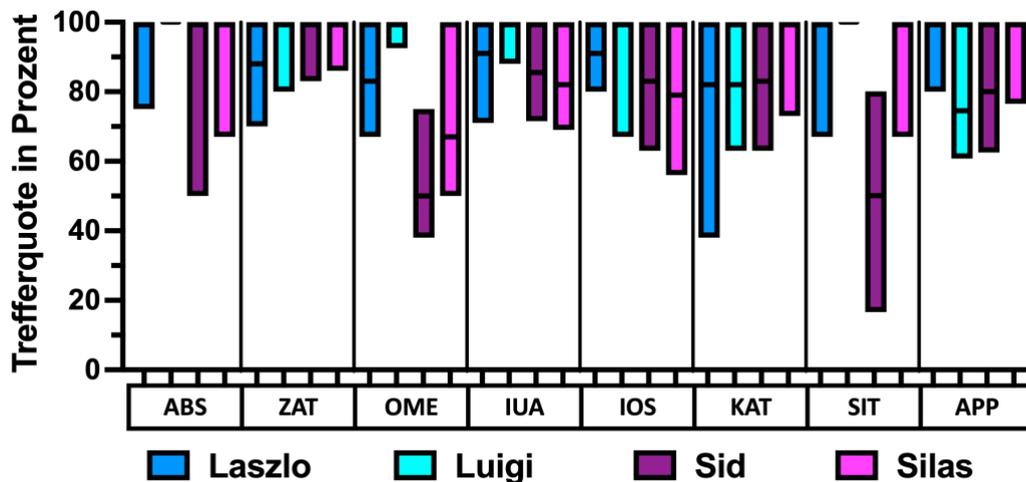


Abbildung IV-9 Die Trefferquoten aller Trainingstage je Trainingsziel und Pavian Laszlo, Luigi, Sid und Silas

Im Mittel wurden anhand der Trainingsprotokolle je Trainingsziel und Pavian 50 ± 24 Tages-Trefferquoten ausgewertet. Die Darstellung der Quartile erfolgt als Box-Plot. (ABS = Abrufsignal „hier“, ZAT = Zahntarget und Speichelentnahme, OME = Orale Medikamenteneinnahme, IUA = Injektionstraining am Unterarm, IOS = Injektionstraining am Oberschenkel, KAT = Karabinertraining, SIT = Sitztargettraining, APP = Apportiertraining)

3.4. Teilerfolge

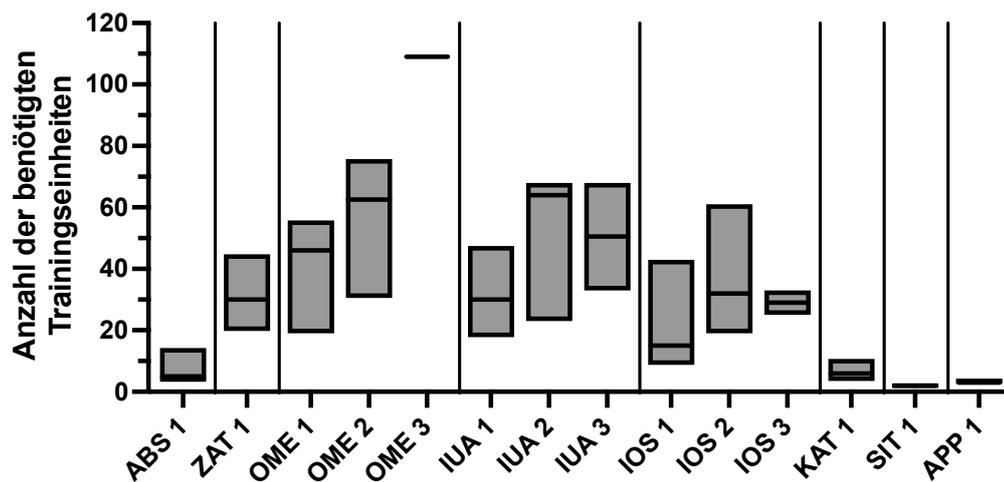
Um den Trainingserfolg zu quantifizieren, wurde anhand der Trainingsprotokolle die Anzahl der Trainingseinheiten ermittelt, die für das Erreichen eines Teilerfolges benötigt wurden (Tabelle IV-3). Laszlo erreichte 10 von 14 Teilerfolge (in einem Trainingsziel erstmals erfolgreich ausgeführtes Zielverhalten), Luigi 12 von 14, Sid 9 von 14 und Silas 14 von 14.

Teilerfolg: Definition des Teilerfolges	Laszlo An- zahl TE	Luigi An- zahl TE	Sid An- zahl TE	Silas An- zahl TE	Anzahl der zum Erreichen eines Teilerfolges benötigten TE im Median (Anzahl erfolgreicher Paviane)
Abrufsignal „hier“					
ABS 1: 1. Zügiges Erscheinen auf Zielposition	6	3	17	4	5 (n=4)
Zahntarget und Speichelentnahme					
ZAT 1: 1. erfolgreiche Speichelprobenentnahme	28	17	49	32	30 (n=4)
Orale Medikamenteneinnahme					
OME 1: Einnahme eines Medikaments in 2. TE	57	12	52	40	46 (n=4)
OME 2: MMF-Einnahme (dosisunabhängig) in 2. TE	80	20	63	62	63 (n=4)
OME 3: MMF-Einnahme (Tagesdosis) an 3*d	82	86	63	109	n. b. (n=1)
Injektionstraining am Unterarm					
IUA 1: Spitze und nasse Reize am UA sind möglich (100% Trefferquote)	51	16	23	37	30 (n=4)
IUA 2: 1. erfolgreiche Punktion des UA	65	23	68	64	64 (n=3)
IUA 3: 2. erfolgreiche Punktion des UA	65	33	68	68	51 (n=2)
Injektionstraining am Oberschenkel					
IOS 1: Spitze und nasse Reize am OS sind möglich (100% Trefferquote)	51	11	8	19	15 (n=4)
IOS 2: 1. erfolgreiche Punktion des OS	61	19	48	32	32 (n=3)
IOS 3: 2. erfolgreiche Punktion des OS	68	25	48	33	29 (n=2)
Karabinertraining					
KAT 1: Festhalten von zwei Karabinern an 2*TE	3	7	12	5	6 (n=4)
Sitztargettraining					
SIT 1: 2. erfolgreiches Hinsetzen auf Sitztarget	3	1	2	2	2 (n=4)
Apportiertraining					
APP 1: Apportieren an 2*TE	4	3	23	3	3 (n=3)

Tabelle IV-3 Anzahl der zum Erreichen der Teilerfolge benötigten Trainingseinheiten oder der insgesamt im jeweiligen Trainingsziel absolvierten Trainingseinheiten (wenn ein Teilerfolg nicht erreicht wurde) der vier Paviane der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas)

Es ist die Anzahl der zum Erreichen eines Teilerfolges benötigten Trainingseinheiten angegeben. Wenn ein Teilerfolg von einem Pavian nicht erreicht wurde, ist das Feld grau hinterlegt und anstatt dessen die Anzahl der im Trainingsziel insgesamt absolvierten Trainingseinheiten angegeben. Im Mittel wurden anhand der Trainingsprotokolle je Trainingsziel und Pavian 54 ± 26 Trainingseinheiten ausgewertet. (TE = Trainingseinheit, *d = aufeinanderfolgende Tage, *TE = aufeinanderfolgende Trainingseinheiten, MMF = Mycophenolat Mofetil, n. b. = nicht beurteilbar, UA = Unterarm, OS = Oberschenkel)

Laszlo, Luigi und Sid erlernten nicht die Einnahme der kompletten MMF-Tagesdosis (Teilerfolg OME 3). Nicht erreicht wurden von Laszlo und Sid außerdem die erfolgreiche freiwillige zweite Punktion am Unterarm (Teilerfolg IUA 3), bzw. der seitlichen Oberschenkelmuskulatur (Teilerfolg IOS 3). Sid lernte nicht, zuverlässig Gegenstände zu apportieren (Teilerfolg APP 1). Die Teilerfolge der Trainingsziele Abrufsignal „hier“, Karabinertraining, Sitztargettraining und Apportiertraining wurden von den vier Pavianen im Median nach 5, 6, 2 und 3 Trainingseinheiten erreicht (Abbildung IV-10 und Tabelle IV-3). Im Gegensatz dazu wurden die Teilerfolge der anderen Trainingsziele im Median nach mehr als 10 Trainingseinheiten erreicht. Am meisten Zeit beanspruchte das Training für die Einnahme der kompletten MMF-Tagesdosis (Teilerfolg OME 3), die ausschließlich Silas nach 109 Trainingseinheiten erreichte. In Tabelle XIII-7 ist je Pavian und Teilerfolg der POD angegeben, an dem ein Teilerfolg erreicht wurde.



ABS 1	ZAT 1	OME 1	OME 2	OME 3	IUA 1	IUA 2
1. zügiges Erscheinen auf Zielposition	1. erfolgreiche Speichelprobenentnahme	Einnahme eines Medikaments in 2. TE	MMF-Einnahme (dosisunabhängig) in 2. TE	MMF-Einnahme (Tagesdosis) an 3*d	Spitze und nasse Reize am Unterarm	1. erfolgreiche Punktion des Unterarms
IUA 3	IOS 1	IOS 2	IOS 3	KAT 1	SIT 1	APP 1
2. erfolgreiche Punktion des Unterarms	Spitze und nasse Reize am Oberschenkel	1. erfolgreiche Punktion des Oberschenkels	2. erfolgreiche Punktion des Oberschenkels	Festhalten von zwei Karabinern an 2*TE	2. erfolgreiches Hinsetzen auf Sitztarget	Apportieren an 2*TE

Abbildung IV-10 Die Anzahl der benötigten Trainingseinheiten für das Erreichen der Teilerfolge der vier Paviane der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas) Aufgetragen ist die Anzahl der benötigten Trainingseinheiten in Quartilen gegen den jeweils erzielten Teilerfolg. Im Mittel wurden anhand der Trainingsprotokolle je Trainingsziel und Pavian 54 ± 26 Trainingseinheiten ausgewertet. Die Darstellung der Quartile erfolgt als Box-Plot. (MMF = Mycophenolat Mofetil, TE = Trainingseinheit, *d = aufeinanderfolgende Tage, *TE = aufeinanderfolgende Trainingseinheiten)

3.4.1. Punktionsversuche

Am Unterarm kooperierten drei von vier Pavianen (Luigi, Sid und Silas) im Mittel während $66 \pm 32\%$ der 25 Punktionsversuche mit oder ohne Injektion von Flüssigkeiten. Sie hielten dabei ruhig den Metallgriff in der Armschiene fest (Treffer der Stufe 5, Tabelle IV-4). Laszlo ließ in den vier Punktionsversuchen immer den Metallgriff in der Armschiene los (0%). Am Oberschenkel kooperierten drei von vier Pavianen (Laszlo, Luigi und Silas) im Mittel während $93 \pm 12\%$ der 12 Punktionsversuche mit oder ohne Injektion von Flüssigkeiten. Sie wichen dabei dem Reiz nicht aus (Treffer der Stufe 4). Bei Sid fand im gesamten Trainingsverlauf kein Punktionsversuch statt.

Pavian	Laszlo	Luigi	Sid	Silas
Punktionsversuche am Unterarm insgesamt	4	19	1	5
Erfolgreiche Punktions am Unterarm (Anzahl)	0	7	1	3
Erfolgreiche Punktions am Unterarm (Prozent)	0%	37%	100%	60%
Insgesamt absolvierte Trainingseinheiten im IUA	59	60	67	92
Punktionsversuche am Oberschenkel insgesamt	1	6	0	5
Erfolgreiche Punktions am Oberschenkel (Anzahl)	1	6	0	4
Erfolgreiche Punktions am Oberschenkel (Prozent)	100%	100%	n. b.	80%
Insgesamt absolvierte Trainingseinheiten im IOS	63	41	47	66

Tabelle IV-4 Punktionsversuche mit oder ohne Injektion von Flüssigkeiten bei den vier Pavianen der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas)

Im Mittel wurden anhand der Trainingsprotokolle je Pavian im Injektionstraining am Unterarm 70 ± 15 Trainingseinheiten und im Injektionstraining am Oberschenkel 54 ± 12 Trainingseinheiten ausgewertet. (n. b. = nicht beurteilbar, IUA = Injektionstraining am Unterarm, IOS = Injektionstraining am Oberschenkel)

3.5. Zwischenzusammenfassung

Die Gesamt-Trefferquote war bei Luigi und Silas höher als bei ihren Partnertieren Laszlo und Sid. Sie war bei allen vier Pavianen im Median über 74%. Die 14 Teilerfolge der acht verschiedenen Trainingsziele des intensivierten Trainings wurden jeweils von mindestens einem Pavian erreicht. Silas allein erreichte alle 14 Teilerfolge und als einziger Pavian des intensivierten Trainings die Einnahme der kompletten MMF-Tagesdosis, sodass auf eine intravenöse Applikation verzichtet werden konnte (Teilerfolg OME 3). Er konnte trotzdem nicht in die Gruppenhaltung rückgeführt werden, da aufgrund einer Abstoßungsreaktion der Versuch vor dem 180. postoperativen Tag beendet werden musste. Luigi erreichte, mit Ausnahme des Teilerfolges OME 3, alle Teilerfolge. Die Teilerfolge der erfolgreichen wiederholten Punktions am Unterarm und Oberschenkel (Teilerfolge IUA 3 und IOS 3) wurden nur von Luigi und Silas erreicht.

4. Gruppe III: Auswertung der Videoaufnahmen des Trainings

4.1. Dauer und Anzahl der mittels Videoaufnahmen ausgewerteten Trainingseinheiten

Insgesamt wurden von Sid 186 und von Silas 320 Trainingseinheiten mittels Videoaufnahme ausgewertet. Im Mittel war eine mittels Videoaufnahme ausgewertete Trainingseinheit bei Sid $3,2 \pm 1,9$ Minuten und bei Silas $3,3 \pm 2,3$ Minuten lang. Am kürzesten waren bei beiden Tieren die Trainingseinheiten des Abrufsignals „hier“ mit im Mittel 1,0 Minuten (Tabelle IV-5). Am längsten waren die Trainingseinheiten der oralen Medikamenteneinnahme mit im Mittel $4,3 \pm 2,2$ Minuten (Sid) und $4,8 \pm 3,6$ Minuten (Silas).

Trainingsziel	ABS	ZAT	OME	IUA	IOS	KAT	SIT	APP
Sid								
Durchschnittliche Dauer einer Trainingseinheit in Minuten (SD)	1,0 $\pm 0,7$	2,3 $\pm 0,9$	4,3 $\pm 2,2$	3,9 $\pm 1,5$	3,4 $\pm 1,4$	2,7 $\pm 0,9$	4,0 $\pm 2,4$	3,8 $\pm 1,3$
Anzahl der ausgewerteten Trainingseinheiten	31	22	33	35	26	7	15	17
Silas								
Durchschnittliche Dauer einer Trainingseinheit in Minuten (SD)	1,0 $\pm 0,8$	2,4 $\pm 1,2$	4,8 $\pm 3,6$	4,0 $\pm 1,3$	3,9 $\pm 1,7$	2,9 $\pm 1,4$	3,2 $\pm 1,3$	2,5 $\pm 1,1$
Anzahl der ausgewerteten Trainingseinheiten	34	47	66	48	43	23	19	40

Tabelle IV-5 Dauer der mittels Videoaufnahme ausgewerteten Trainingseinheiten der beiden Paviane der Gruppe III (Sid & Silas)

(ABS = Abrufsignal „hier“, ZAT = Zahntarget und Speichelentnahme, OME = Orale Medikamenteneinnahme, IUA = Injektionstraining am Unterarm, IOS = Injektionstraining am Oberschenkel, KAT = Karabinertraining, SIT = Sitztargettraining, APP = Apportiertraining)

4.2. Treffer- und Nietenquoten der Stufen

In der Stufenauswertung der Videoaufnahmen wurden bei Sid und Silas in der jeweils trainierten Stufe die Treffer (erfolgreiche Ausführungen des Zielverhaltens) und Nieten (nicht-erfolgreiche Ausführungen des Zielverhaltens) während einer Trainingseinheit gezählt (Tabelle III-10, Tabelle III-11 und Tabelle III-12). Die daraus berechneten Treffer- und Nietenquoten sind im Folgenden als Balkendiagramme dargestellt. Die Balken der Trefferquoten sind farbig ausgefüllt, die Balken der Nietenquoten sind schraffiert dargestellt.

4.2.1. Abrufsignal „hier“

Sid kam ab der 3. postoperativen Woche (POW 3), in der 5. Trainingswoche, Silas kam ab POW -3, in der 3. Trainingswoche, zügig auf die Zielposition (Treffer Stufe 3, Abbildung IV-11a und b). Sid erreichte ab POW 14 nicht mehr konstant die Stufe 3, Silas erreichte sie dagegen bis zum Versuchsende bis auf wenige Ausnahmen (z.B. POW 13 und 15) konstant. Die Trefferquote war bei Sid und bei Silas im Median 100% (Sid - unteres Quartil (Q1) = 50%, oberes Quartil (Q3) = 100%; Silas - Q1 = 100%, Q3 = 100%).

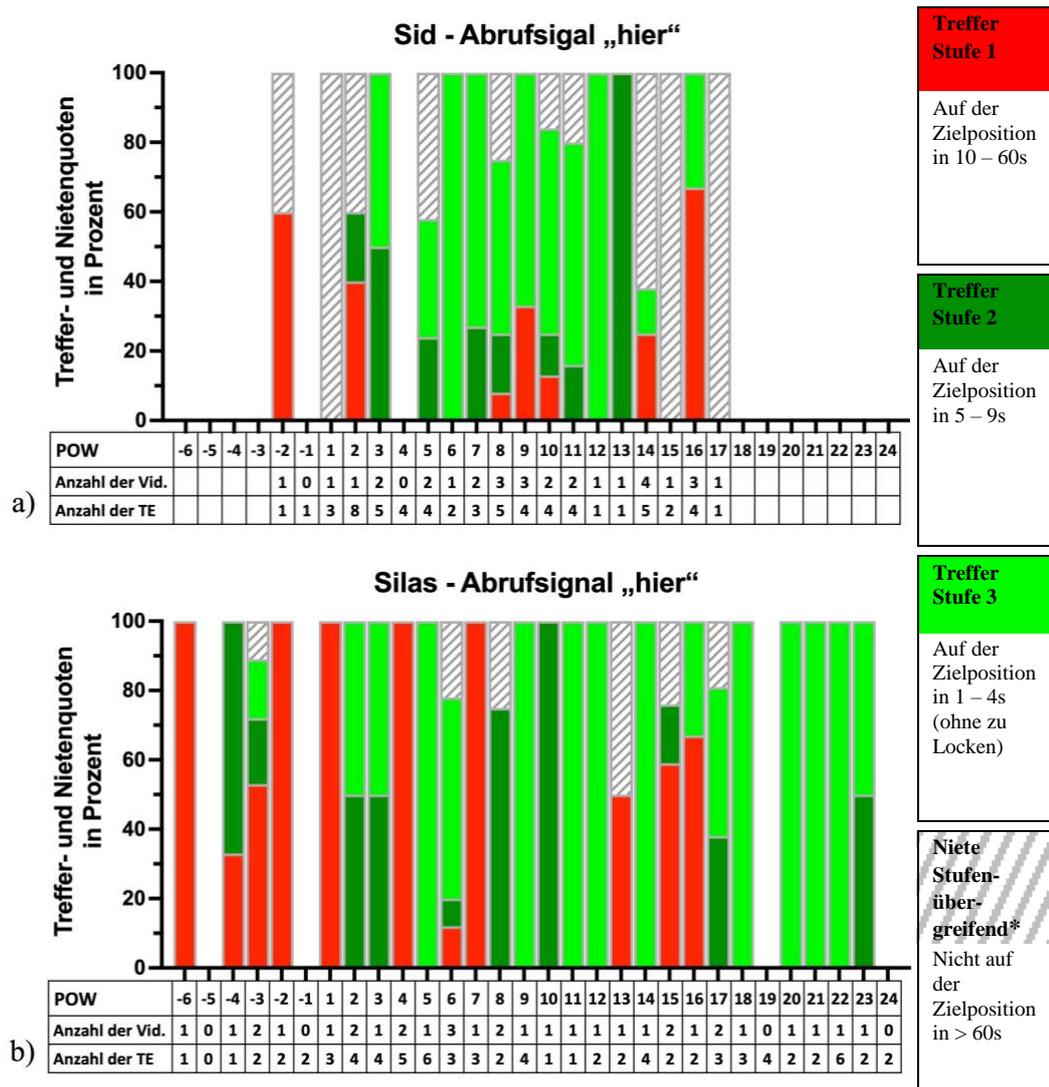


Abbildung IV-11 Treffer- und Nietenquoten des Trainingszieles Abrufsignal „hier“ im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b)

Die aus der Videoauswertung ermittelten prozentualen Anteile der Treffer und Nieten der Stufen 1 bis 3 an den Versuchen insgesamt (Treffer- und Nietenquoten) sind als Wochenmittelwerte gegen den zeitlichen Trainingsverlauf aufgetragen. (POW = postoperative Woche; Anzahl der Vid. = Anzahl der durch Videoaufnahmen ausgewerteten Trainingseinheiten; Anzahl der TE = Anzahl der insgesamt je Woche absolvierten Trainingseinheiten; * = der Pavian bekommt in diesem Trainingsziel stufenübergreifend eine Niete, wenn er nicht innerhalb von 60 Sekunden auf der Zielposition erscheint)

4.2.2. Zahntarget und Speichelentnahme

Bei Sid waren ab POW 15, in der 12. Trainingswoche, Speichelprobenentnahmen möglich (Treffer Stufe 4, Abbildung IV-12a). Silas erreichte die Stufe 4 ab POW 11, in der 13. Trainingswoche (Abbildung IV-12b). Die Stufe 4 blieb bei beiden Tieren bis zum jeweiligen Versuchsende hin konstant abrufbar. Die Trefferquote war bei Sid im Median 73% (Q1: 53% und Q3: 100%) und bei Silas im Median 71% (Q1: 53% und Q3: 100%).

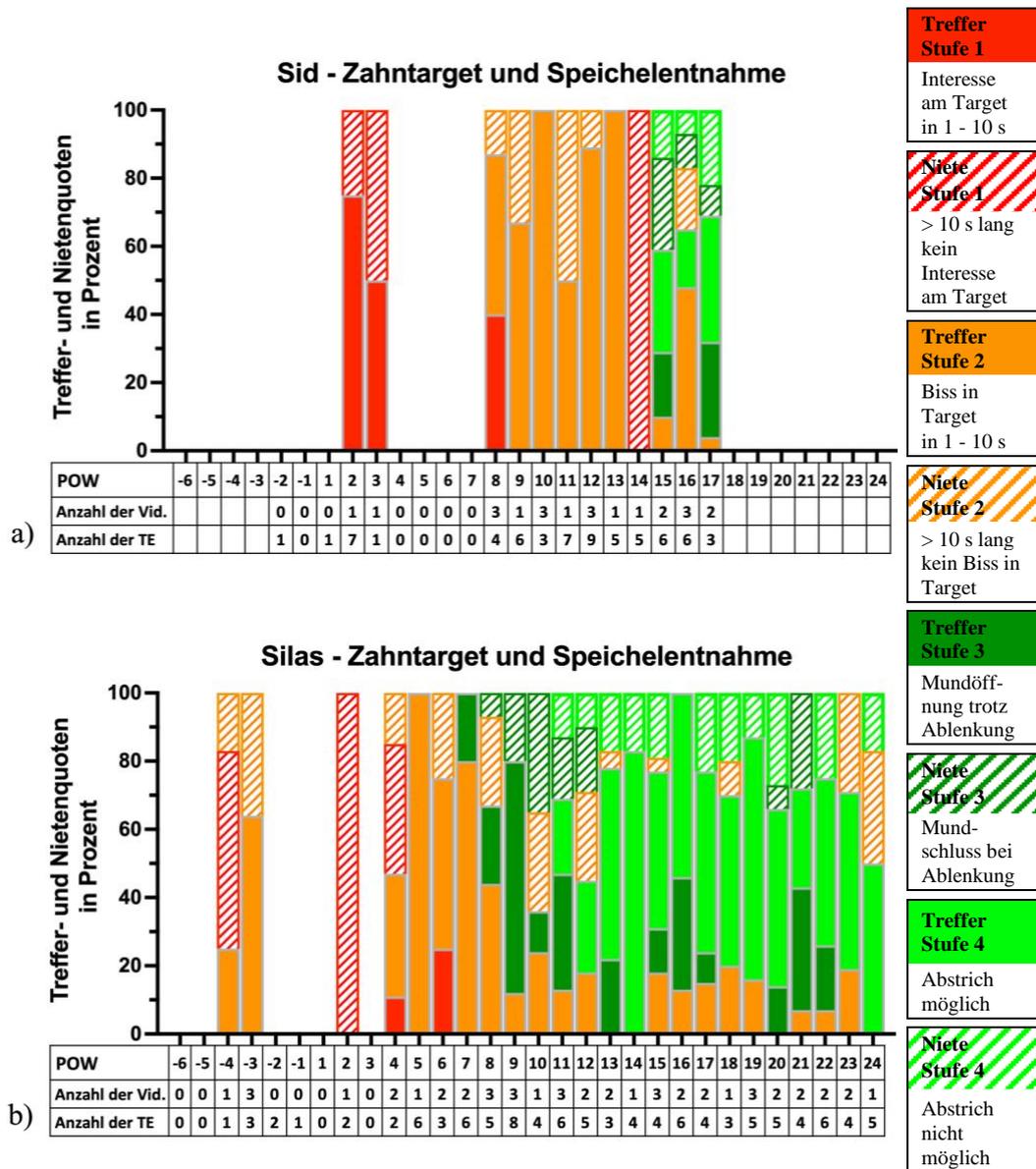


Abbildung IV-12 Treffer- und Nietenquoten des Trainingszieles Zahntarget und Speichelentnahme im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b)
 Die aus der Videoauswertung ermittelten prozentualen Anteile der Treffer und Nieten der Stufen 1 bis 4 an den Versuchen insgesamt (Treffer- und Nietenquoten) sind als Wochenmittelwerte gegen den zeitlichen Trainingsverlauf aufgetragen. (POW = postoperative Woche; Anzahl der Vid. = Anzahl der durch Videoaufnahmen ausgewerteten Trainingseinheiten; Anzahl der TE = Anzahl der insgesamt je Woche absolvierten Trainingseinheiten)

4.2.3. Orale Medikamenteneinnahme

Sid nahm ab POW 12, in der 13. Trainingswoche und kurz vor Versuchsende, erste Medikamentenstücke ein (Treffer Stufe 3b, Abbildung IV-13a). Silas erreichte die Stufe 3b ab POW 8, nach 8 Trainingswochen und nahm bis zum Versuchsende bis auf POW 11 konstant Medikamente ein (Treffer Stufe 3b, Abbildung IV-13b). Die Trefferquote war bei Sid im Median 50% (Q1: 23% und Q3: 77%) und bei Silas im Median 75% (Q1: 47% und Q3: 100%).

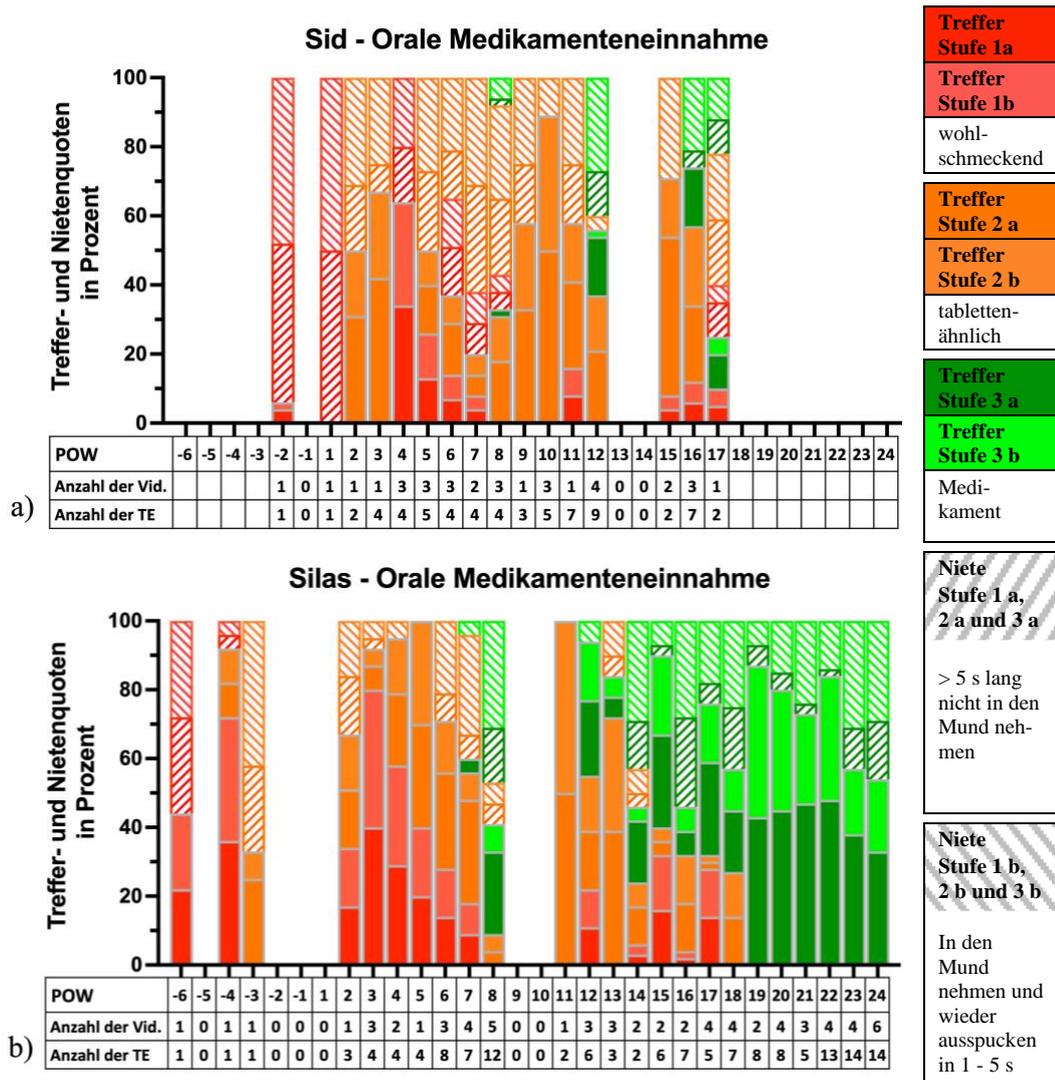


Abbildung IV-13 Treffer- und Nietenquoten des Trainingszieles orale Medikamenteneinnahme im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b)
 Die aus der Videoauswertung ermittelten prozentualen Anteile der Treffer und Nieten der Stufen 1a bis 3b an den Versuchen insgesamt (Treffer- und Nietenquoten) sind als Wochenmittelwerte gegen den zeitlichen Trainingsverlauf aufgetragen. Für jedes Zeitintervall und einzunehmende Futterobjekt wurden sowohl Stufe a (in den Mund nehmen) als auch Stufe b (im Mund behalten) mit einem Treffer oder einer Niete bewertet. (POW = postoperative Woche; Anzahl der Vid. = Anzahl der durch Videoaufnahmen ausgewerteten Trainingseinheiten; Anzahl der TE = Anzahl der insgesamt je Woche absolvierten Trainingseinheiten)

4.2.4. Injektionstraining am Unterarm

Sid hielt ab POW 6, in der 7. Trainingswoche, während der Reizausübungen bzw. Berührungen (gesteigerter Intensität) am Unterarm den Metallgriff der Armschiene fest (Treffer Stufe 4, Abbildung IV-14a). Silas erreichte ab POW 5, in der 10. Trainingswoche, die Stufe 4 (Abbildung IV-14b). Erfolgreiche Punktionsversuche (Treffer Stufe 5) fanden bei Sid in POW 17, bei Silas in POW 14 statt. Die Trefferquote nahm bei beiden Pavianen im Trainingsverlauf ab, jedoch war dieser Effekt bei Sid ausgeprägter. Die Trefferquote war bei Sid im Median 56% (Q1: 28% und Q3: 86%) und bei Silas im Median 74% (Q1: 51% und Q3: 90%).

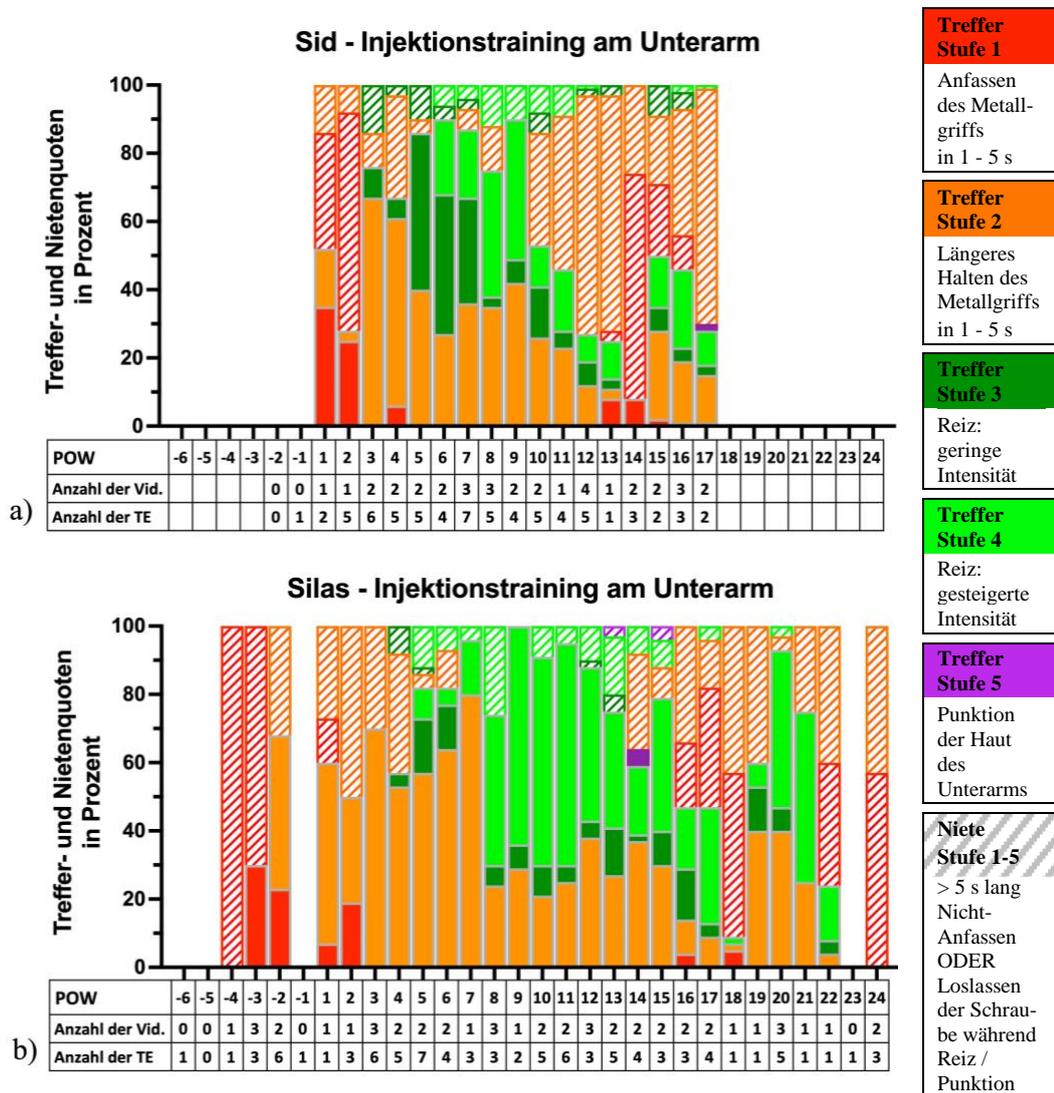


Abbildung IV-14 Treffer- und Nietenquoten des Injektionstrainings am Unterarm im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b)

Die aus der Videoauswertung ermittelten prozentualen Anteile der Treffer und Nieten der Stufen 1 bis 5 an den Versuchen insgesamt (Treffer- und Nietenquoten) sind als Wochenmittelwerte gegen den zeitlichen Trainingsverlauf aufgetragen. (POW = postoperative Woche; Anzahl der Vid. = Anzahl der durch Videoaufnahmen ausgewerteten Trainingseinheiten; Anzahl der TE = Anzahl der insgesamt je Woche absolvierten Trainingseinheiten)

4.2.5. Injektionstraining am Oberschenkel

Sid wich ab POW 5, in der 3. Trainingswoche, den Reizaübungen bzw. Berührungen gesteigerter Intensität am Oberschenkel nicht aus (Treffer Stufe 3, Abbildung IV-15a). Ein erfolgreicher Punktionsversuch (Treffer Stufe 4) fand bei Sid in POW 9 statt. Silas erreichte ab POW 4, in der 4. Trainingswoche, die Stufe 3 (Abbildung IV-15b). In POW 9, 10 und 15 fanden bei Silas drei erfolgreiche Punktionsversuche statt. Bei Sid brach die Trefferquote in POW 13 ein, bei Silas blieb diese bis auf POW 24 konstant. Die Trefferquote war bei Sid im Median 75% (Q1: 63% und Q3: 87%) und bei Silas im Median 83% (Q1: 75% und Q3: 100%).

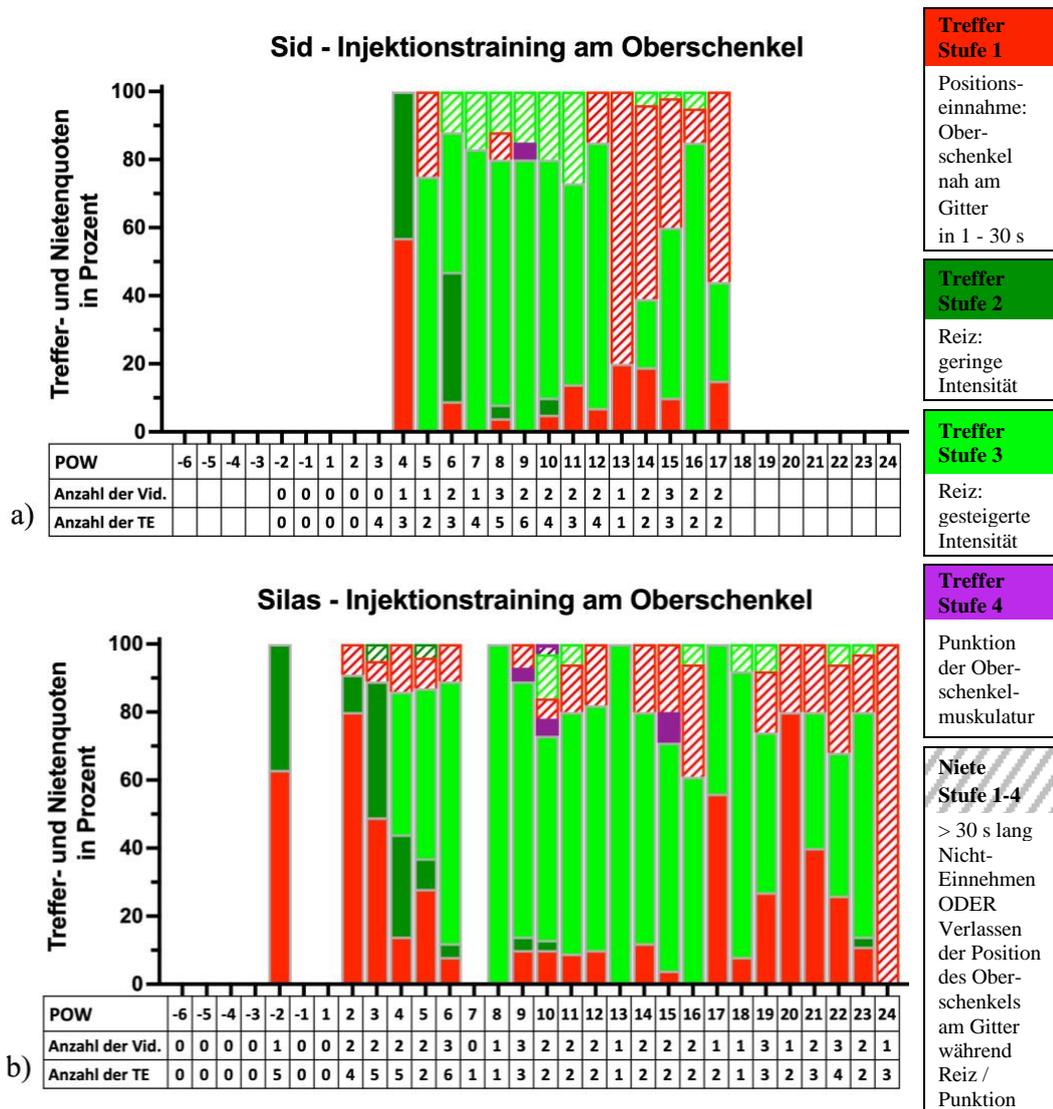


Abbildung IV-15 Treffer- und Nietenquoten des Injektionstrainings am Oberschenkel im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b)

Die aus der Videoauswertung ermittelten prozentualen Anteile der Treffer und Nieten der Stufen 1 bis 4 an den Versuchen insgesamt (Treffer- und Nietenquoten) sind als Wochenmittelwerte gegen den zeitlichen Trainingsverlauf aufgetragen. (POW = postoperative Woche; Anzahl der Vid. = Anzahl der durch Videoaufnahmen ausgewerteten Trainingseinheiten; Anzahl der TE = Anzahl der insgesamt je Woche absolvierten Trainingseinheiten)

4.2.6. Karabinertraining

Im Karabinertraining wurden beide Paviane unregelmäßig trainiert, insbesondere Sid. Beide Paviane erlernten das gleichzeitige Festhalten zweier Karabiner (Treffer Stufe 2, Abbildung IV-16a und b). Sid erreichte die Stufe 2 ab POW 13, in der 7. Trainingswoche, und Silas ab POW 9, in der 4. Trainingswoche. Silas berührte ab POW 17, während er beide Karabiner festhielt, auch wiederholte Male ein Fußtarget (Treffer Stufe 3). Die Trefferquote war bei Sid im Median 71% (Q1: 48% und Q3: 100%) und bei Silas im Median 80% (Q1: 59% und Q3: 100%).

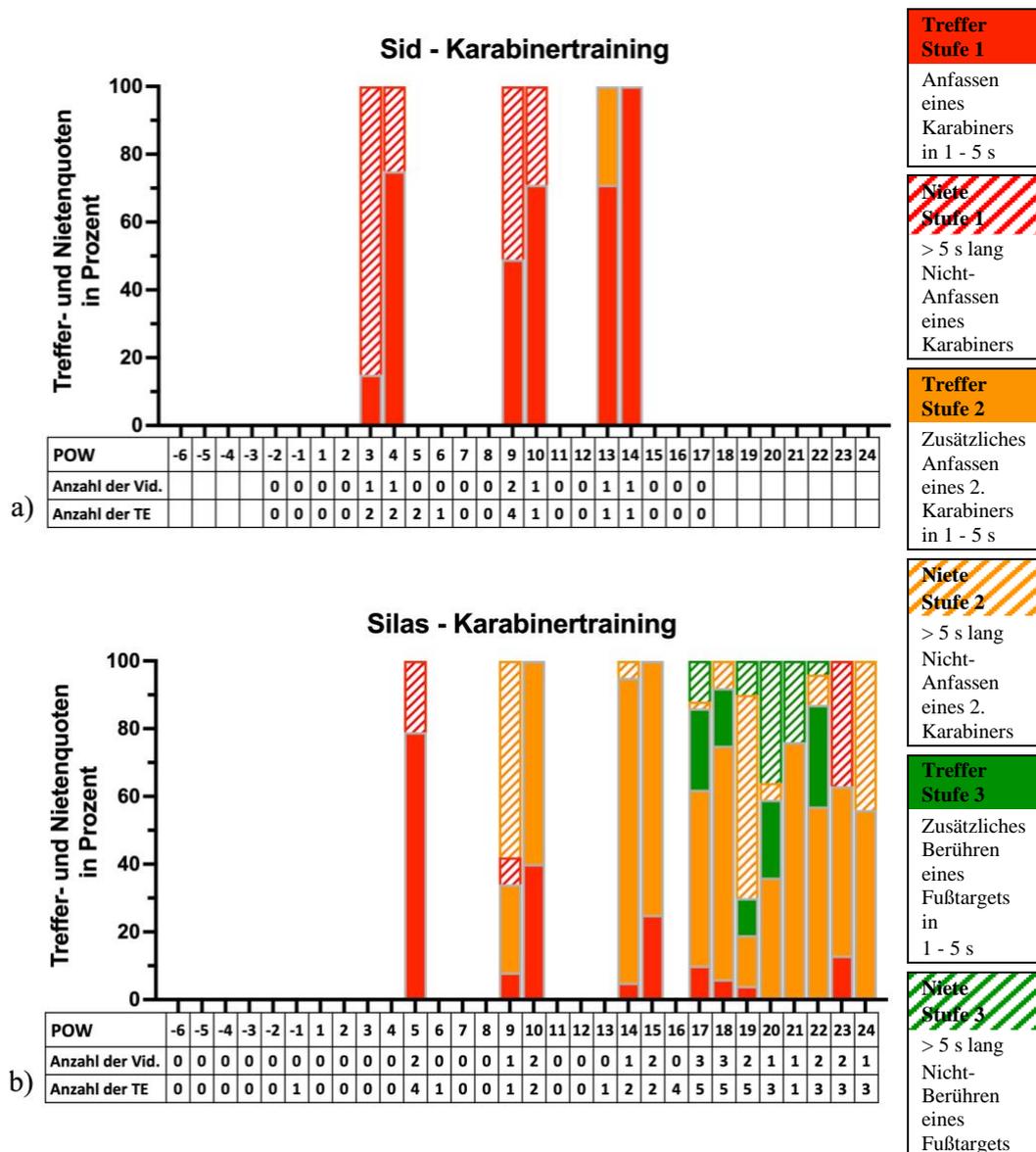


Abbildung IV-16 Treffer- und Nietenquoten des Karabinertrainings im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b)

Die aus der Videoauswertung ermittelten prozentualen Anteile der Treffer und Nieten der Stufen 1 bis 3 an den Versuchen insgesamt (Treffer- und Nietenquoten) sind als Wochenmittelwerte gegen den zeitlichen Trainingsverlauf aufgetragen. (POW = postoperative Woche; Anzahl der Vid. = Anzahl der durch Videoaufnahmen ausgewerteten Trainingseinheiten; Anzahl der TE = Anzahl der insgesamt je Woche absolvierten Trainingseinheiten)

4.2.7. Sitztargettraining

Im Sitztargettraining wurden beide Paviane unregelmäßig trainiert. Sid setzte sich unregelmäßig und wenig reproduzierbar auf das Sitztarget (Abbildung IV-17a). Silas erreichte ab POW 4, in der 1. Trainingswoche, das Hinsetzen und das wieder Absteigen vom Sitztarget auf Kommando (Treffer der Stufen 3 und 4, Abbildung IV-17b) und erreichte diese Stufen regelmäßig und reproduzierbar bis zum Versuchsende. Die Trefferquote war bei Sid im Median 28% (Q1: 20% und Q3: 38%) und bei Silas im Median 46% (Q1: 31% und Q3: 86%).

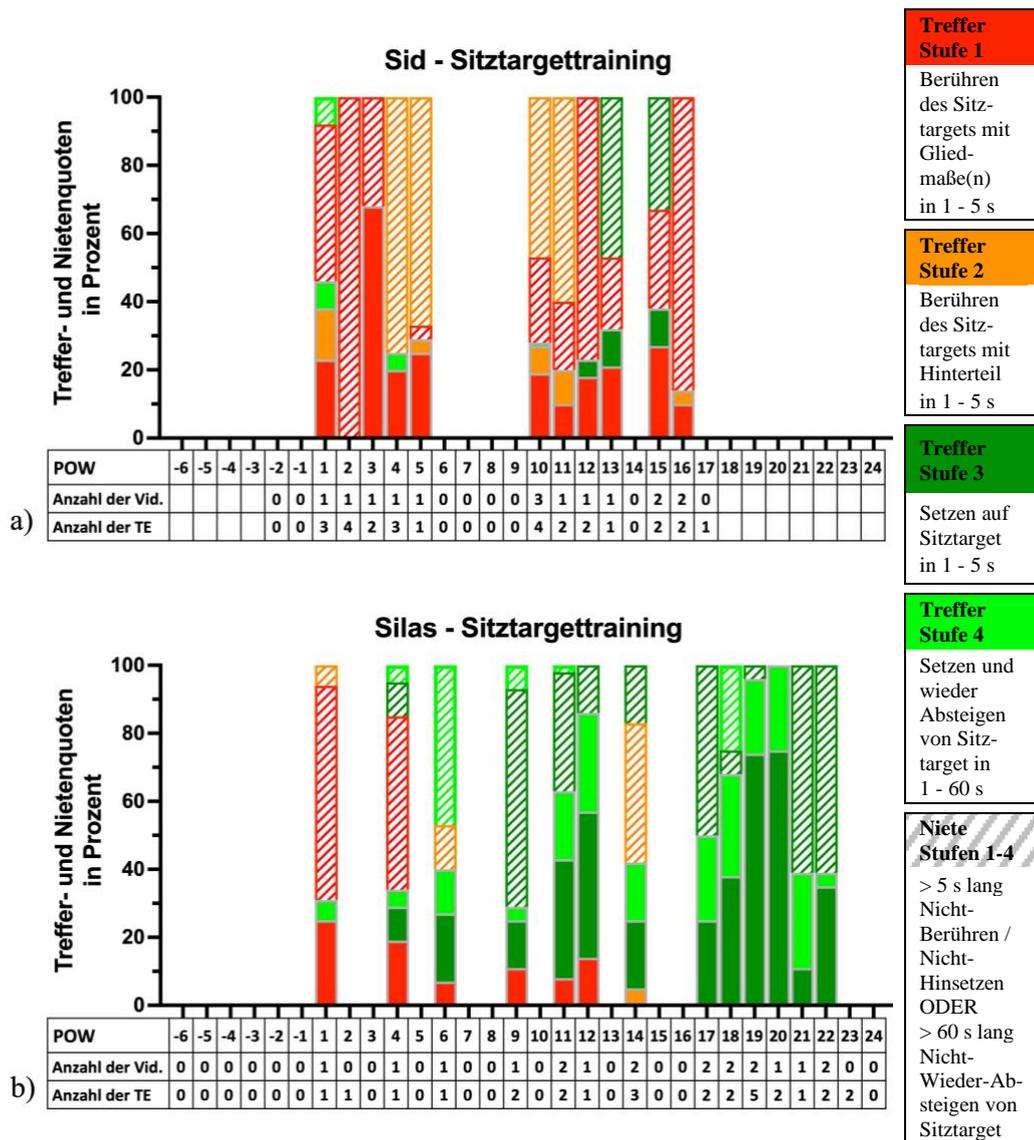


Abbildung IV-17 Treffer- und Nietenquoten des Sitztargettrainings im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b)

Die aus der Videoauswertung ermittelten prozentualen Anteile der Treffer und Niete der Stufen 1 bis 4 an den Versuchen insgesamt (Treffer- und Nietenquoten) sind als Wochenmittelwerte gegen den zeitlichen Trainingsverlauf aufgetragen. (POW = postoperative Woche; Anzahl der Vid. = Anzahl der durch Videoaufnahmen ausgewerteten Trainingseinheiten; Anzahl der TE = Anzahl der insgesamt je Woche absolvierten Trainingseinheiten)

4.2.8. Apportiertraining

Sid bewegte zwar im Apportiertraining die Gegenstände ab POW 4, in der 2. Trainingswoche, zur Futterluke hin (Treffer Stufe 2), ließ sie jedoch nicht außerhalb der Futterluke fallen (Niete Stufe 3, Abbildung IV-18a). Silas erreichte dagegen die Stufe 3 bereits ab POW 2, in der 4. Trainingswoche, und führte ab POW 8 auch erfolgreich die fortgeschrittenen Versionen des Apportierens (III.5.4.8) aus (Treffer Stufe 4, Abbildung IV-18b). Die Trefferquote war bei Sid im Median 58% (Q1: 48% und Q3: 65%) und bei Silas im Median 59% (Q1: 27% und Q3: 79%).

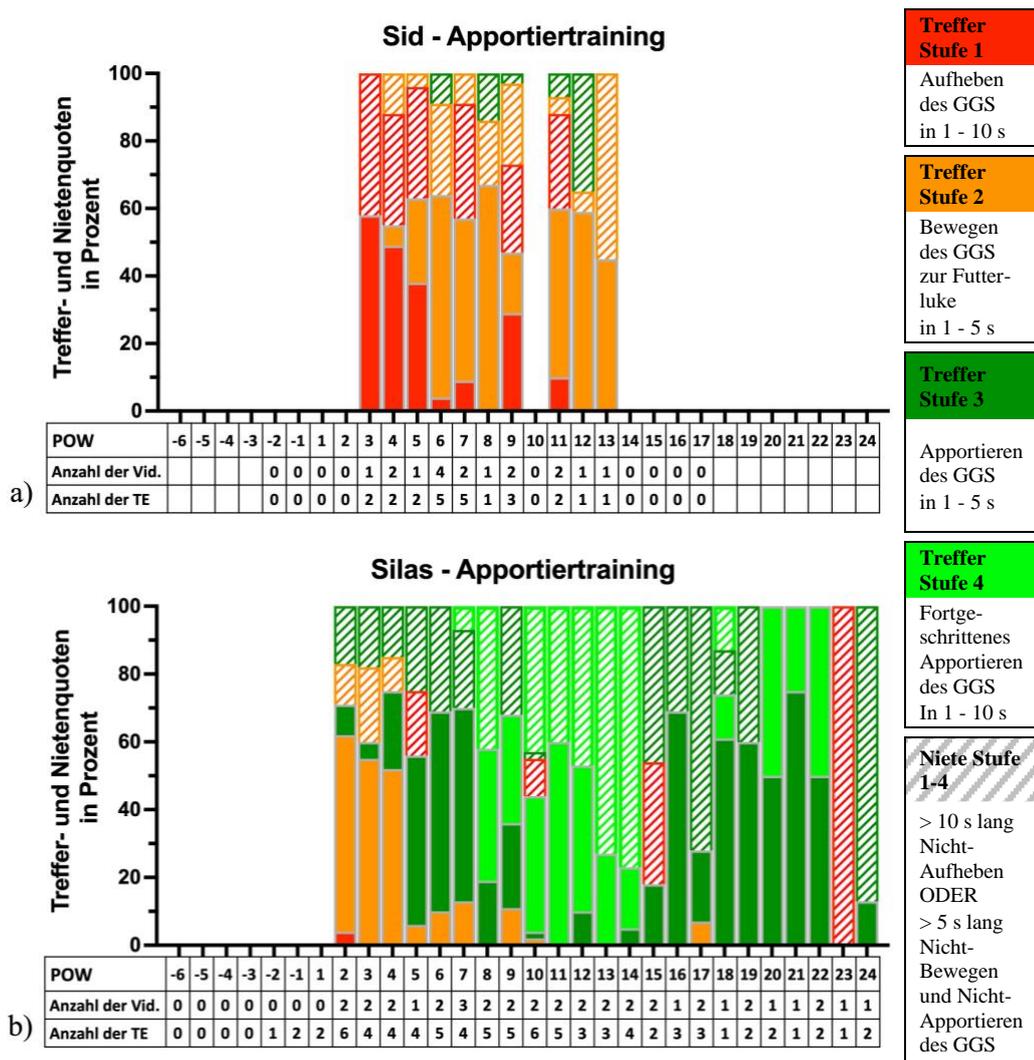


Abbildung IV-18 Treffer- und Nietenquoten des Apportiertrainings im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b)

Die aus der Videoauswertung ermittelten prozentualen Anteile der Treffer und Nieten der Stufen 1 bis 4 an den Versuchen insgesamt (Treffer- und Nietenquoten) sind als Wochenmittelwerte gegen den zeitlichen Trainingsverlauf aufgetragen. (POW = postoperative Woche; Anzahl der Vid. = Anzahl der durch Videoaufnahmen ausgewerteten Trainingseinheiten; Anzahl der TE = Anzahl der insgesamt je Woche absolvierten Trainingseinheiten; GGS = Gegenstand)

4.3. Ergebnisse der Verhaltensbeobachtung (Ethogramm)

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Verhaltensbeobachtung mittels Videoaufnahmen in den drei Auswertungskategorien - Mitarbeit, quantifizierbare Verhaltensweisen und binäre Verhaltensweisen - aufgeführt.

4.3.1. Mitarbeit - Kooperationsquote

Die Kooperationsquote gibt den Anteil der Zeit (umgerechnet in Prozent) an, die ein Pavian während einer Trainingseinheit auf der Trainingsposition verbrachte. Die Kooperationsquote war bei Sid und Silas über alle Trainingseinheiten hinweg im Median 100% (Silas = POW -6 bis POW 24, 286 Trainingseinheiten; Sid = POW -2 bis POW 17, 155 Trainingseinheiten). Ausgenommen hiervon ist das Trainingsziel Abrufsignal „hier“, da in dieser Übung Tier sowie Trainerin immerzu in Bewegung waren.

In den ersten drei Trainingswochen nahm die Kooperationsquote bei beiden Tieren kontinuierlich zu, von im Median 13% (Sid, POW -2) und 34% (Silas, POW -6) auf im Median 100% (Sid, POW 3) und 97% (Silas, POW -2) (Abbildung IV-19).

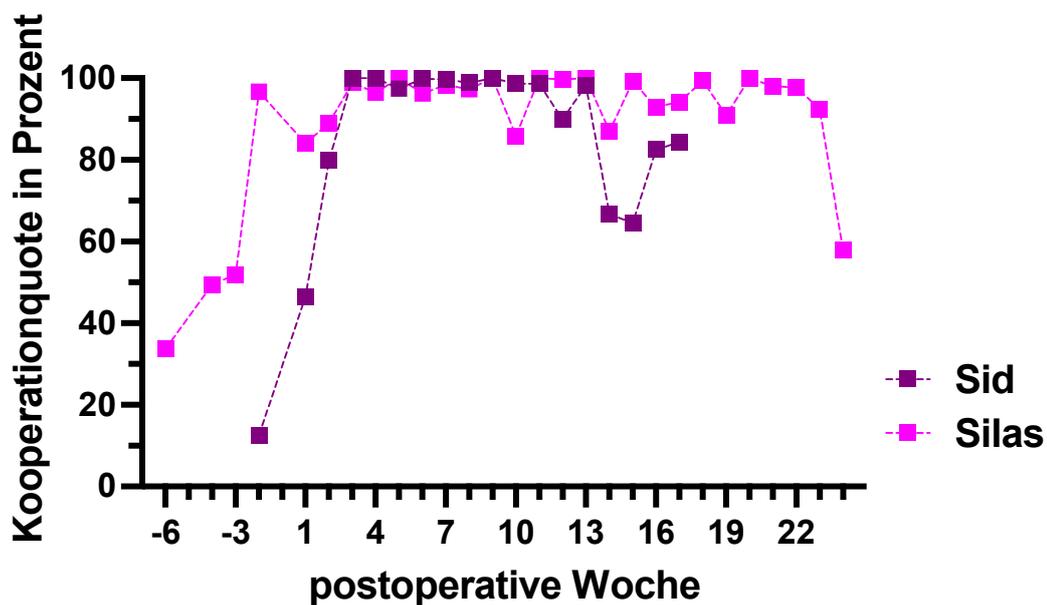


Abbildung IV-19 Kooperationsquote über den Trainingsverlauf der der beiden Paviane der Gruppe III (Sid & Silas)

Dargestellt sind die Mediane der Kooperationsquoten der jeweiligen Trainingswoche über alle Trainingsziele hinweg in Prozent, außer Abrufsignal „hier“ (im Mittel $9,4 \pm 5,3$ Trainingseinheiten zur Berechnung eines Wochenwertes). Die Mediane sind dargestellt als farbige Quadrate und sind verbunden durch eine unterbrochene Linie.

Bei Sid war die Kooperationsquote ab POW 3 bis einschließlich POW 13 im Median stets größer als 90% (Abbildung IV-19). Ab POW 14 unterschritt die Kooperationsquote bei Sid bis zum Versuchsende einige Male im Median die 90%-Marke (Minimum: 65%). Bei Silas war die Kooperationsquote ab POW -2 bis einschließlich POW 23 im Median stets größer als 84% (Abbildung IV-19). In der letzten Trainingswoche (POW 24) sank die Kooperationsquote bei Silas im Median auf 58%.

Die Kooperationsquote der beiden Paviane Sid und Silas war im Trainingsziel Zahntarget und Speichelentnahme, im Karabinertraining und Apportiertraining im Median 100% (Abbildung IV-20). Im Training der oralen Medikamenteneinnahme und im Sitztargettraining war die Kooperationsquote bei Sid jeweils im Median 100%, wohingegen sie bei Silas jeweils im Median 87% war. Im Injektionstraining am Unterarm war die Kooperationsquote bei Sid im Median 90% und bei Silas 98%. Im Training der oralen Medikamenteneinnahme (Sid und Silas), dem Injektionstraining am Unterarm (Sid und Silas) und dem Injektionstraining am Oberschenkel (Sid) lagen insbesondere die unteren Quartile deutlich unter 95% bei minimal 64% (OME, Silas). Weitere Werte zur Verteilung der Kooperationsquoten in Quartilen sind im Anhang in Tabelle XIII-6 angegeben.

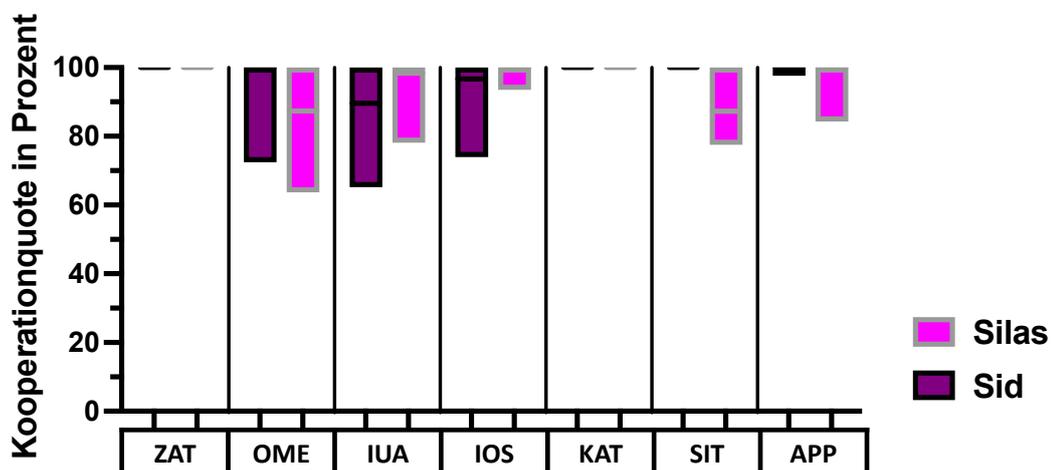


Abbildung IV-20 Kooperationsquote (Zeitanteil des Verbleibens auf Trainingsposition während der Trainingseinheit in Prozent) je Trainingsziel der beiden Paviane der Gruppe III (Sid & Silas)

Aufgetragen ist die Kooperationsquote gegen das jeweilige Trainingsziel. Im Mittel wurden je Trainingsziel 31 ± 16 Trainingseinheiten zur Berechnung der Quartile herangezogen. Die Darstellung erfolgt in einem Box-Plot. (ZAT = Zahntarget und Speichelentnahme, OME = Orale Medikamenteneinnahme, IUA = Injektionstraining am Unterarm, IOS = Injektionstraining am Oberschenkel, KAT = Karabinertraining, SIT = Sitztargettraining, APP = Apportiertraining)

4.3.2. Mitarbeit - Verlassen der Trainingsposition

Das Verlassen der Trainingsposition trat bei Sid im Mittel $0,3\text{-mal} \pm 0,6\text{-mal}$ und bei Silas im Mittel $0,2\text{-mal} \pm 0,6\text{-mal}$ je Trainingseinheit auf. Überwiegend trat das Ereignis im Injektionstraining am Unterarm auf, mit bei Sid $0,8\text{-mal} \pm 1,3\text{-mal}$ und bei Silas $0,7\text{-mal} \pm 1,4\text{-mal}$ je Trainingseinheit. Auch im Injektionstraining am Oberschenkel trat das Ereignis häufiger auf, mit bei Sid $0,5\text{-mal} \pm 0,8\text{-mal}$ und bei Silas $0,3\text{-mal} \pm 0,6\text{-mal}$ je Trainingseinheit (Abbildung IV-21).

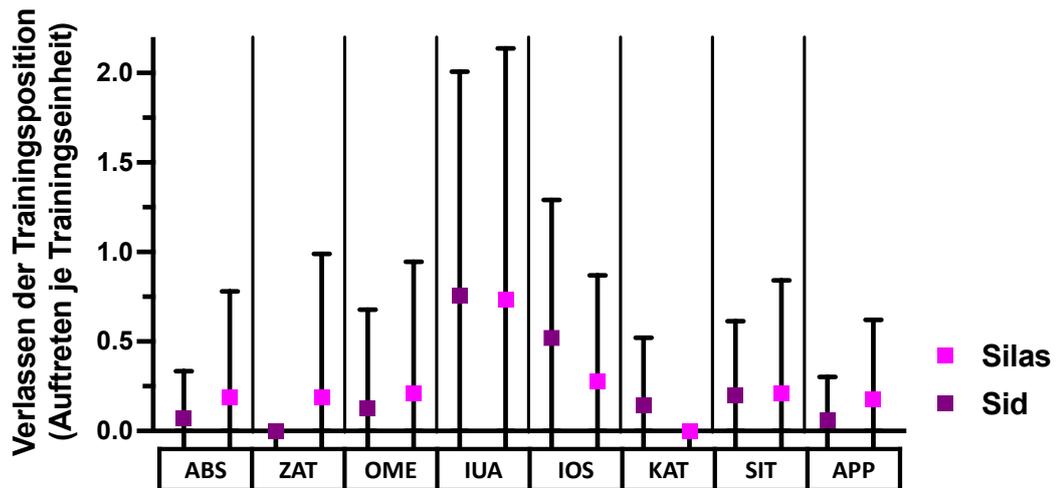


Abbildung IV-21 Verlassen der Trainingsposition je Trainingsziel der beiden Paviane der Gruppe III (Sid & Silas)

Das Verlassen der Trainingsposition je Trainingseinheit im Mittel ist gegen das jeweilige Trainingsziel aufgetragen. Je Trainingsziel wurden durchschnittlich 31 ± 15 Trainingseinheiten zur Bildung des Mittelwertes herangezogen. Die Mittelwerte sind als farbige Quadrate (Whisker = SD) dargestellt. (ABS = Abrufsignal „hier“, ZAT = Zahntarget und Speichelentnahme, OME = Orale Medikamenteneinnahme, IUA = Injektionstraining am Unterarm, IOS = Injektionstraining am Oberschenkel, KAT = Karabinertraining, SIT = Sitztargettraining, APP = Apportiertraining)

Sid und Silas verließen die Trainingsposition zu 59% und 76% nicht zur Einnahme eines Bestärkers an einem anderen Ort im Käfig (Abbildung IV-22a und b).

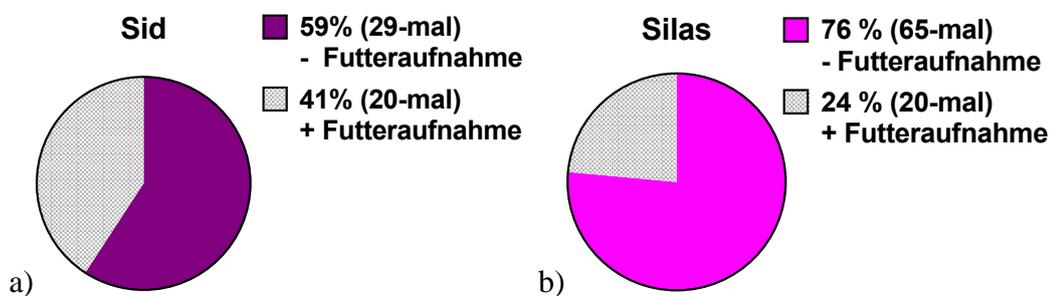


Abbildung IV-22 Unterscheidung der beiden Absichten des Verlassens der Trainingsposition der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b)

Die Paviane verließen die Trainingsposition entweder zu Einnahme oder nicht zur Einnahme eines Bestärkers an einem anderen Ort im Käfig („+“ oder „-“ Futteraufnahme). Die Häufigkeit des Auftretens beider Absichten in Prozent ist als Tortendiagramm dargestellt.

Sowohl bei Sid als auch bei Silas nahm das Verlassen der Trainingsposition über alle Trainingsziele hinweg in den ersten Trainingswochen von 4,0-mal je Trainingseinheit (Sid, POW -2) und 6-mal je Trainingseinheit (Silas, POW -6) auf weniger als 0,3-mal je Trainingseinheit ab (Sid, ab POW 1 und Silas ab POW 3) (Abbildung IV-23a und b). Bei Sid trat das Verlassen der Trainingsposition ab POW 12 bis zum Versuchsende wieder häufiger auf, dabei jedoch nicht häufiger als 1,0-mal je Trainingseinheit. Auch bei Silas trat das Verlassen der Trainingsposition ab POW 15 wieder häufiger auf, dabei jedoch nicht häufiger als 0,6-mal je Trainingseinheit.

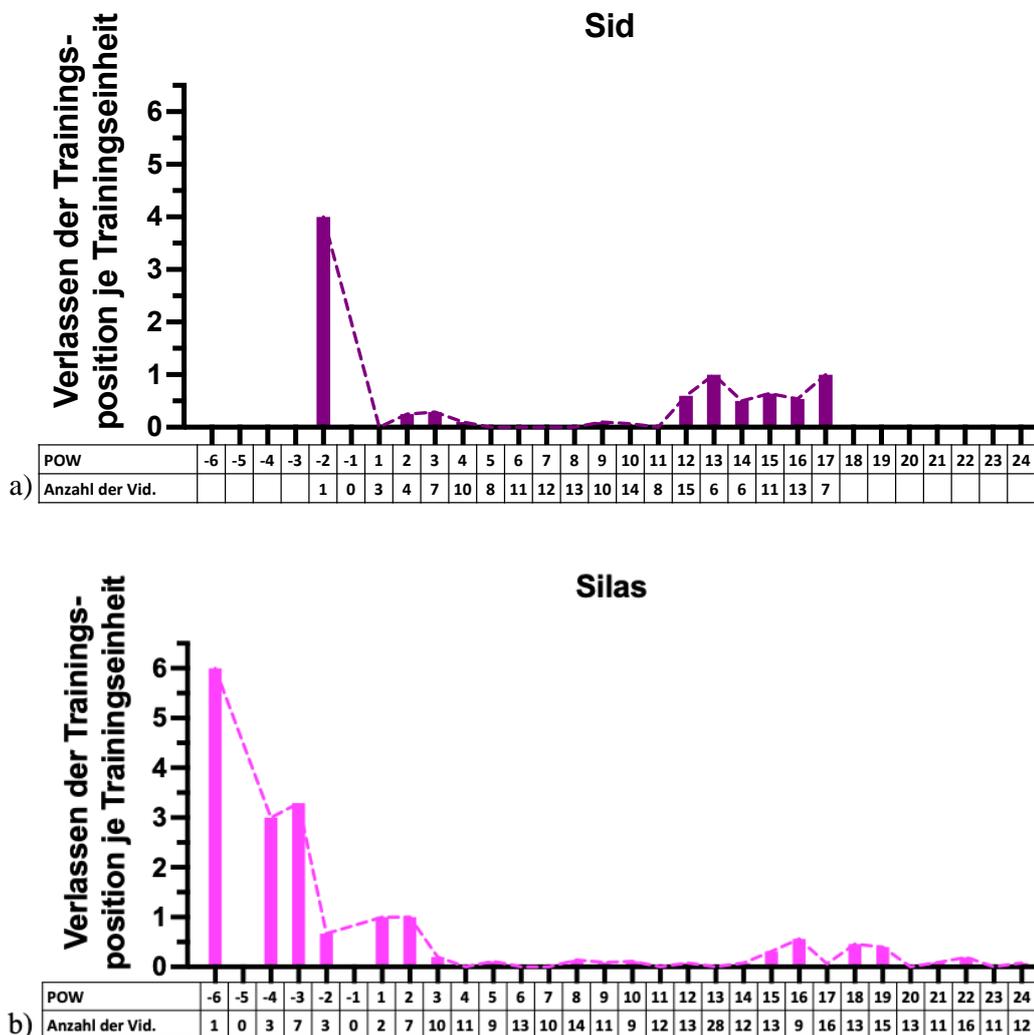


Abbildung IV-23 Verlassen der Trainingsposition über den Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b)

Dargestellt ist die Häufigkeit des Auftretens des Verlassens der Trainingsposition je Woche und Trainingseinheit als Balken. Die Wochenwerte sind verbunden über eine unterbrochene Linie. (POW = postoperative Woche; Anzahl der Vid. = Anzahl der durch Videoaufnahmen ausgewerteten Trainingseinheiten)

4.3.3. Quantifizierbare Verhaltensweisen - Übersicht

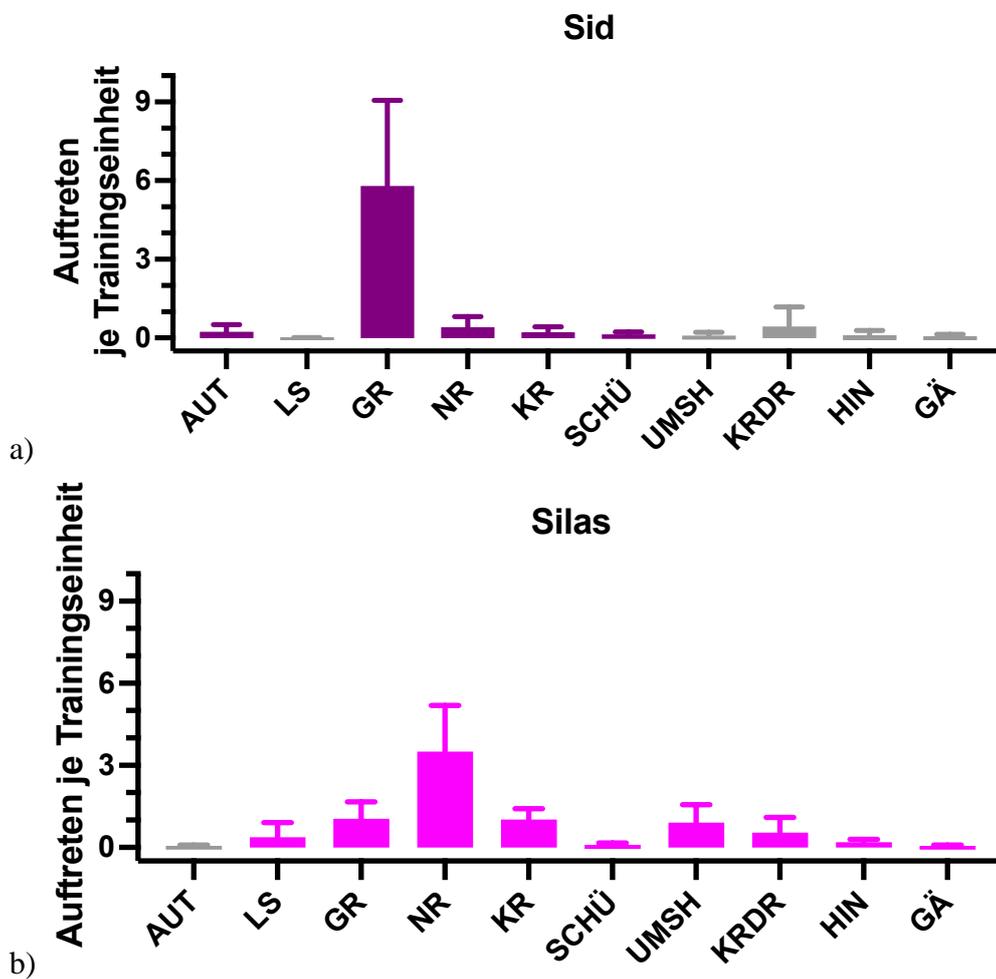
Im Tabelle IV-6 ist das Auftreten der quantifizierbaren Verhaltensweisen während des Trainings in Summe und je Trainingseinheit aufgeführt.

Abkürzung	Verhaltensweise	Sid		Silas	
		Summe	Auftreten je Trainingseinheit im Mittel (SD)	Summe	Auftreten je Trainingseinheit im Mittel (SD)
AUT	Augenbrauenheben (gegenüber Trainerin)	59	0,29 ± 0,84	12	0,03 ± 0,18
AUP	Augenbrauenheben (gegenüber Partnertier)	0	n. b.	0	n. b.
PLRH	Platzeinnehmen	2	0,01 ± 0,04	0	n. b.
PLRN	Platzmachen	0	n. b.	3	0,00 ± 0,05
FG	„Fear-Grimace“	0	n. b.	0	n. b.
ANT	Angriff (gegenüber Trainerin)	5	0,03 ± 0,13	0	n. b.
ANP	Angriff (gegenüber Partnertier)	1	0,01 ± 0,03	0	n. b.
KRS	Kreischen	0	n. b.	0	n. b.
BE	Bellen	0	n. b.	0	n. b.
LS	Lippenschmatzen	1	0,00 ± 0,02	175	0,35 ± 0,69
GR	Kontaktgrunzen	1287	6,11 ± 7,39	451	1,46 ± 1,79
STG	Stimmliches Geschnatter	5	0,03 ± 0,11	8	0,02 ± 0,07
NR	Nasereiben	88	0,36 ± 1,04	1285	3,22 ± 4,21
KR	Kratzen	34	0,19 ± 0,50	389	1,72 ± 1,54
SCHÜ	Schütteln	24	0,11 ± 0,41	42	0,13 ± 0,26
AUGR	„Autogrooming“	0	n. b.	25	0,06 ± 0,21
UMSH	Umschauen	19	0,08 ± 0,33	315	0,73 ± 2,18
KRDR	Kreis-Drehen	65	0,39 ± 0,82	179	0,45 ± 0,95
STOW	Ständiger Ortswechsel	0	n. b.	18	0,05 ± 0,28
HIN	Hintern-Präsentation	15	0,09 ± 0,31	81	0,26 ± 0,60
GÄ	Gähnen	9	0,05 ± 0,26	58	0,52 ± 0,18

Tabelle IV-6 Ergebnisse der Verhaltensbeobachtung der Videoaufnahmen bei den beiden Pavianen der Gruppe III (Sid & Silas) – Quantifizierbare Verhaltensweisen
Aufgeführt sind die Summen der Auszählungen und das Auftreten je Trainingseinheit im Mittel und SD (Sid n = 186 Trainingseinheiten, Silas n = 320 Trainingseinheiten). **Markiert** sind die im Mittel mehr als 0,1-mal je Trainingseinheit aufgetretenen Verhaltensweisen. (n. b. = nicht beurteilbar, da keine Bildung eines Mittelwertes möglich)

Die Verhaltensweisen Augenbrauenheben (gegenüber Partnertier), Platzeinnehmen, Platzmachen, „Fear-grimace“, Angriff (gegenüber Trainerin), Angriff (gegenüber Partnertier), Kreischen, Bellen, stimmliches Geschnatter, „Autogrooming“ und ständiger Ortswechsel traten bei beiden Pavianen weniger als 0,1-mal je Trainingseinheit oder in Summe 0-mal auf und wurden daher im weiteren Verlauf nicht detaillierter analysiert.

Am häufigsten trat bei Sid das Kontaktgrunzen mit 6,1-mal \pm 7,4-mal je Trainingseinheit und bei Silas das Nasereiben mit 3,2-mal \pm 4,2-mal je Trainingseinheit auf (Tabelle IV-6 und Abbildung IV-24a und b). Bei Silas trat das Kontaktgrunzen 1,5-mal \pm 1,8-mal und das Kratzen 1,7-mal \pm 1,5-mal je Trainingseinheit auf. Mehr als 0,1-mal je Trainingseinheit trat bei beiden Pavianen außerdem das Schütteln und das Kreis-Drehen auf. Bei Sid trat zusätzlich das Nasereiben, Kratzen und Augenbrauenheben (gegenüber Trainerin) mehr als 0,1-mal je Trainingseinheit auf, bei Silas zusätzlich das Lippenschmatzen, das Umschauen, die Hintern-Präsentation und das Gähnen.



AUT	Augenbrauenheben (gegenüber Trainerin)	KR	Kratzen	KRDR	Kreis-Drehen
LS	Lippenschmatzen	SCHÜ	Schütteln	HIN	Hintern-Präsentation
GR	Kontaktgrunzen	UMSH	Umschauen	GÄ	Gähnen
NR	Nasereiben				

Abbildung IV-24 *Übersichtgraph zur Verhaltensbeobachtung während des Trainings bei den beiden Pavianen Sid (a) und Silas (b) – quantifizierbare Verhaltensweisen*
 Dargestellt sind die mehr als 0,1-mal je Trainingseinheit aufgetretenen Verhaltensweisen. Die bei diesem Individuum weniger als 0,1-mal je Trainingseinheit aufgetretenen Verhaltensweisen sind in **grau** dargestellt (Sid = 186 Trainingseinheiten, Silas = 320 Trainingseinheiten). Die Darstellung des Mittelwertes erfolgt als Balken (Whisker = SD).

4.3.4. Quantifizierbare Verhaltensweisen – Entwicklung

Es wurde anhand linearer Regressionsanalysen geprüft, ob die mehr als 0,1-mal je Trainingseinheit aufgetretenen Verhaltensweisen über den Trainingsverlauf eine statistisch signifikante Entwicklung aufwiesen. Bei den Verhaltensweisen Kontaktgrunzen bei Sid und Lippenschmatzen, Nasereiben, Kratzen und Schütteln bei Silas konnten lineare Regressionsanalysen durchgeführt werden, da die Voraussetzungen für diese erfüllt waren.

4.3.4.1. Entwicklung - Lineare Regressionen

Bei Sid nahm im Trainingsverlauf das Kontaktgrunzen je Trainingsminute im Wochenmittelwert signifikant zu (Abbildung IV-25).

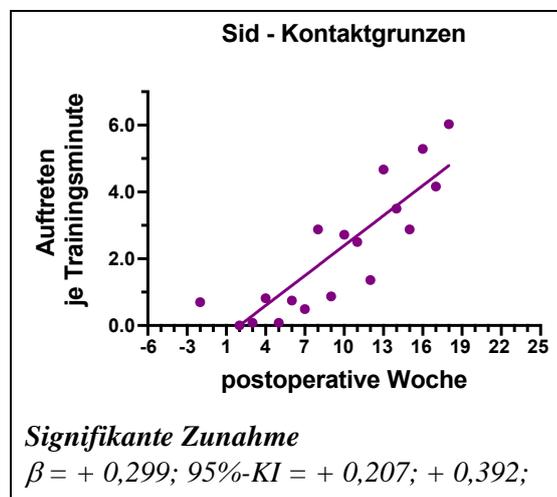


Abbildung IV-25 Entwicklung des Auftretens der Verhaltensweise Kontaktgrunzen über den Trainingsverlauf des Pavians Sid

Aufgetragen ist das Auftreten des Kontaktgrunzens je Trainingsminute als Wochenmittelwert auf den prä- und postoperativen Zeitverlauf über alle Trainingsziele (im Mittel 13 ± 11 Trainingseinheiten zur Bildung eines Wochenmittelwertes). Die Darstellung erfolgt als Punktediagramm mit der zugehörigen linearen Regressionsgeraden. Zudem ist der Steigungskoeffizient (β) und das 95-% Konfidenzintervall (95%-KI) angegeben.

Bei Silas nahm im Trainingsverlauf das Lippenschmatzen und das Kratzen je Trainingsminute im Wochenmittelwert signifikant zu (Abbildung IV-26a und c). Im Auftreten des Nasereibens und des Schüttelns wurde bei Silas kein signifikanter zu- oder abnehmender Effekt beobachtet (Abbildung IV-26b und d).

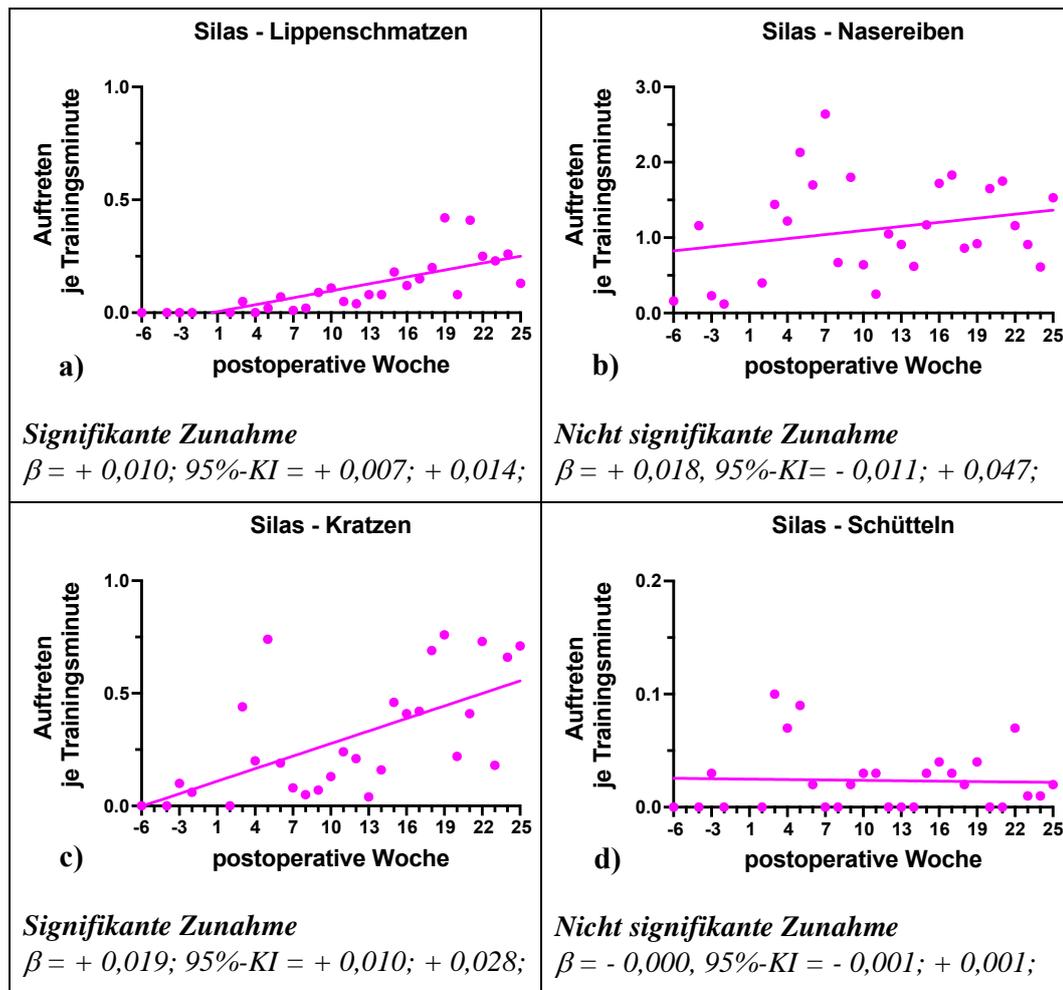


Abbildung IV-26 Entwicklung des Auftretens der Verhaltensweisen Lippenschmatzen (a), Nasereiben (b), Kratzen (c) und Schütteln (d) über den Trainingsverlauf des Pavians Silas

Aufgetragen ist das Auftreten der jeweiligen Verhaltensweise je Trainingsminute als Wochenmittelwert auf den prä- und postoperativen Zeitverlauf alle Trainingsziele (im Mittel 11 ± 4 Trainingseinheiten zur Bildung eines Wochenmittelwertes). Die Darstellungen erfolgen als Punktediagramme mit den zugehörigen linearen Regressionsgeraden. Zudem sind die Steigungskoeffizienten (β) und das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) angegeben.

4.3.4.2. Entwicklung - Tendenzen

In den folgenden Verhaltensweisen wurden bei Sid und Silas im Trainingsverlauf lediglich Tendenzen der Zu- oder Abnahme evaluiert, da die Voraussetzungen für lineare Regressionsanalysen nicht erfüllt waren. Die Regressionsgeraden sind als unterbrochene Linien dargestellt, da sie statistisch nicht sicher sind, und zusammen mit dem Steigungskoeffizient (β) und ohne 95-% KI angegeben.

Bei Sid nahm im Trainingsverlauf das Augenbrauenheben (gegenüber Trainerin), Nasereiben, Kratzen, Schütteln und Kreis-Drehen je Trainingsminute im Wochenmittelwert tendenziell zu (Abbildung IV-27a bis e).

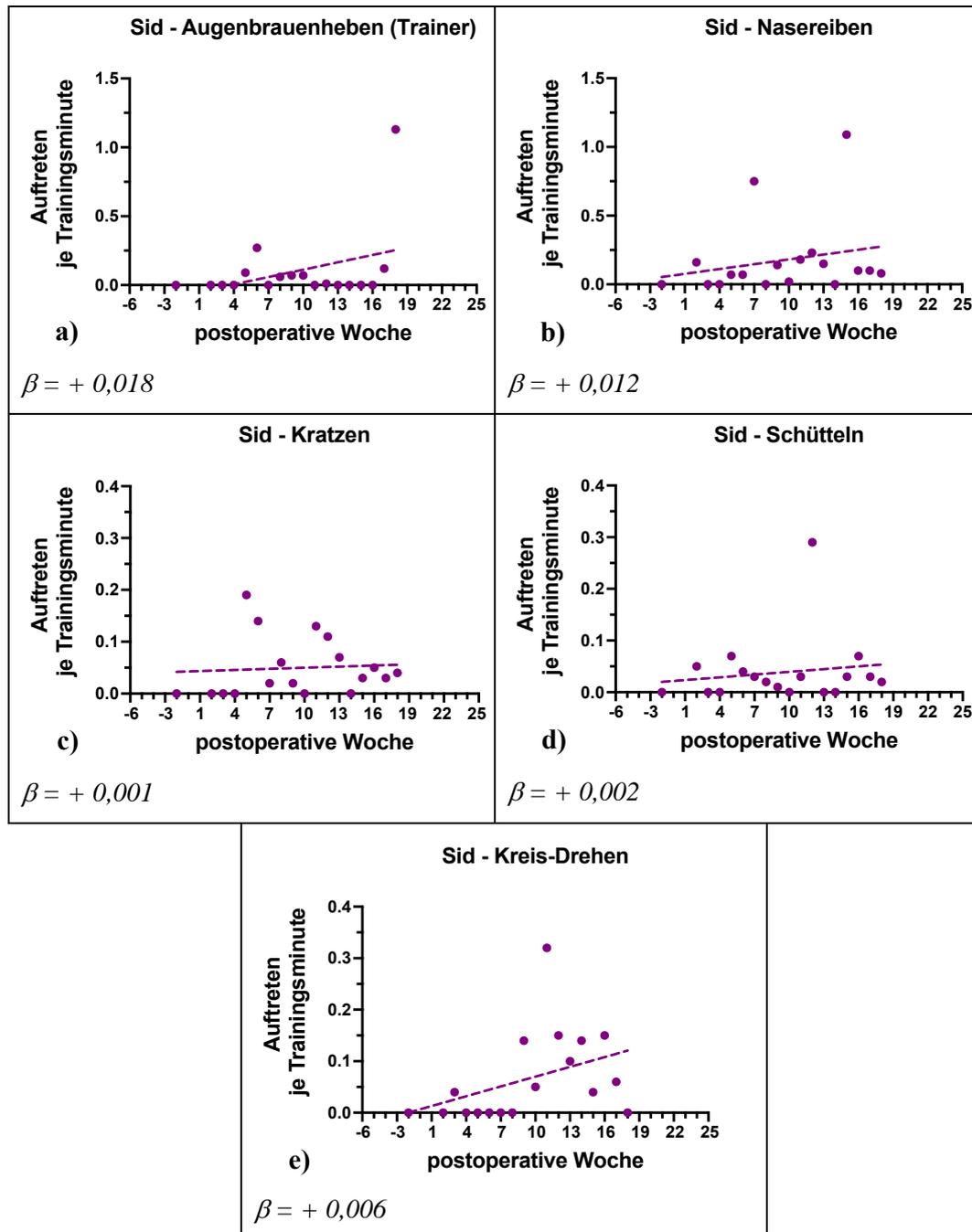


Abbildung IV-27 Entwicklung des Auftretens der Verhaltensweisen Augenbrauenheben (gegenüber Trainerin) (a), Nasereiben (b), Kratzen (c), Schütteln (d) und Kreis-Drehen (e) über den Trainingsverlauf des Pavians Sid

Aufgetragen ist das Auftreten der jeweiligen Verhaltensweise je Trainingsminute als Wochenmittelwert auf den prä- und postoperativen Zeitverlauf alle Trainingsziele (im Mittel 13 ± 11 Trainingseinheiten zur Bildung eines Wochenmittelwertes). Die Darstellungen erfolgen als Punktediagramme mit den zugehörigen linearen Regressionsgeraden (gestrichelt dargestellt, da statistisch nicht sicher) und der Angabe des Steigungskoeffizienten (β).

Bei Silas nahm im Trainingsverlauf das Kontaktgrunzen je Trainingsminute im Wochenmittelwert tendenziell zu (Abbildung IV-28a). Die Verhaltensweisen Umschauen, Kreis-Drehen, Hintern-Präsentation und Gähnen traten tendenziell seltener auf (Abbildung IV-28b bis e).

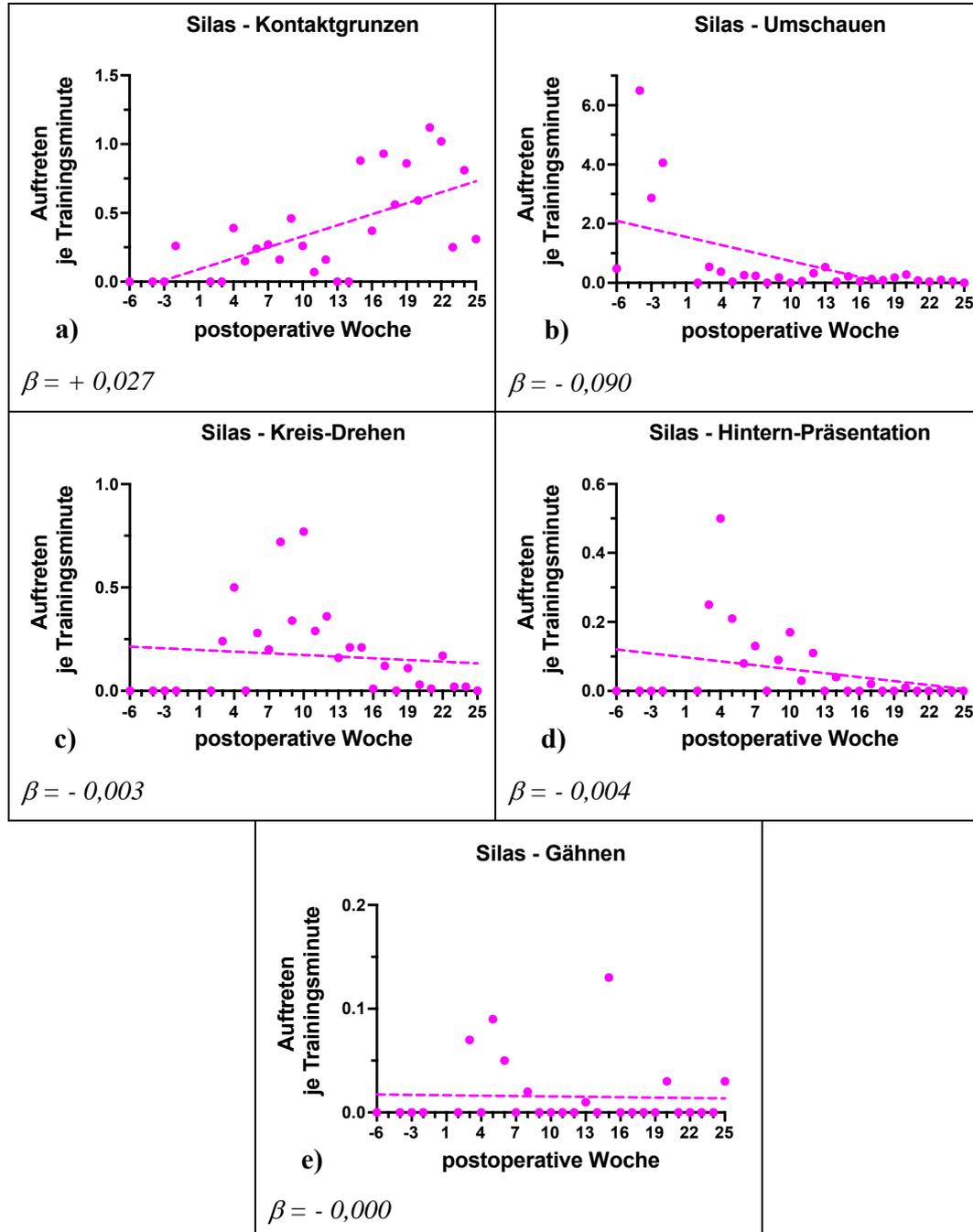


Abbildung IV-28 Entwicklung des Auftretens der Verhaltensweisen Kontaktgrunzen (a), Umschauen (b), Kreis-Drehen (c), Hintern-Präsentation (d) und Gähnen (e) über den Trainingsverlauf des Pavians Silas

Aufgetragen ist das Auftreten der jeweiligen Verhaltensweise je Trainingsminute als Wochenmittelwert auf den prä- und postoperativen Zeitverlauf alle Trainingsziele (im Mittel 11 ± 4 Trainingseinheiten zur Bildung eines Wochenmittelwertes). Die Darstellungen erfolgen als Punktdiagramme mit den zugehörigen linearen Regressionsgeraden (gestrichelt dargestellt, da statistisch nicht sicher) und der Angabe des Steigungskoeffizienten (β).

4.3.5. Quantifizierbare Verhaltensweisen – Vergleich der Time-Outs mit der dazugehörigen Trainingseinheit

Ein Time-Out ist der zeitlich längere Entzug der Möglichkeit, eine Bestärkung zu erlangen. Bei Sid wurden ab POW 5, der 6. Trainingswoche der oralen Medikamenteneinnahme, bis zum Trainingsende (POW 17) in 14 Trainingseinheiten der oralen Medikamenteneinnahme insgesamt 28 Time-Outs per Videoaufnahme ausgewertet. Bei Silas wurden ab POW 3, der 5. Trainingswoche der oralen Medikamenteneinnahme, bis zum Trainingsende (POW 24) in 34 Trainingseinheiten der oralen Medikamenteneinnahme insgesamt 79 Time-Outs ausgewertet. Ein Time-Out dauerte bei Sid im Mittel 123 ± 65 Sekunden und bei Silas im Mittel 122 ± 119 Sekunden.

Während eines Time-Outs wurden quantifizierbare Verhaltensweisen gesondert zur dazugehörigen Trainingseinheit ausgewertet und in ihr Auftreten je Minute umgerechnet (Formel 8). Die errechneten Mediane des Auftretens der verschiedenen Verhaltensweisen je Minute des Time-Outs wurden von den errechneten Medianen des Auftretens der Verhaltensweisen je Trainingsminute der dazugehörigen Trainingseinheit subtrahiert (Differenz der Mediane, Formel 9).

Als deutlichster Unterschied trat bei Sid während der Time-Outs das Kontaktgrunzen seltener auf. Die Differenz der Mediane war im Kontaktgrunzen - 3,1-mal je Minute (Abbildung IV-29).

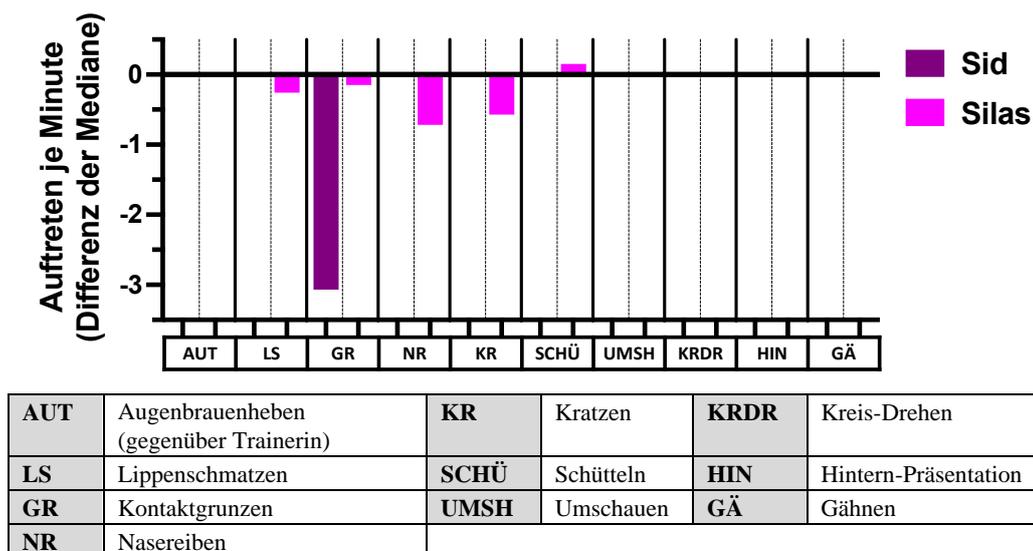


Abbildung IV-29 Unterschied des Auftretens der quantifizierbaren Verhaltensweisen je Minute im Time-Out und je Trainingsminute der dazugehörigen Trainingseinheit der oralen Medikamenteneinnahme der beiden Paviane der Gruppe III (Sid & Silas) Der Unterschied ist als Differenz der Mediane dargestellt. (Sid = 14 Trainingseinheiten und Silas = 34 Trainingseinheiten).

Bei Silas trat während der Time-Outs das Lippenschmatzen, Kontaktgrunzen, Nasereiben und Kratzen im Median -0,3-mal, -0,2-mal, -0,7-mal und -0,6-mal je Minute seltener auf, dagegen trat das Schütteln bei Silas um 0,2-mal je Minute häufiger auf (Abbildung IV-29). In anderen Verhaltensweisen betrug die Differenz der Mediane stets 0.

4.3.6. Binäre Verhaltensweisen

Während des Trainings wurden zudem nicht quantifizierbare Verhaltensweisen binär (mit „Ja“ oder „Nein“) ausgewertet, ohne die Dauer oder Frequenz des Auftretens in die Auswertung miteinzubeziehen.

Sid stand in 51% der Trainingseinheiten überwiegend auf allen vier Füßen (mehr als 90% der Dauer der Trainingseinheit), wohingegen Silas in 70% der Trainingseinheiten überwiegend saß (mehr als 90% der Dauer der Trainingseinheit, Tabelle IV-7). Eine Erektion des Penis war bei Sid in 6%, bei Silas in 55% der Trainingseinheiten zu sehen. Dass während des Trainings ein anderes Zielverhalten vom Tier angeboten wurde als das gerade von der Trainerin gewünschte Zielverhalten (z.B. Apportieren während des Injektionstrainings am Unterarm), kam bei Sid in 7%, bei Silas in 9% der Trainingseinheiten vor. Auffallend war hierbei, dass es sich meist um Zielverhalten handelte, welche die Paviane überaus motiviert trainierten. Am häufigsten kam bei Sid das Apportieren vor (in 5 Trainingseinheiten) und bei Silas das Halten der Karabiner (in 15 Trainingseinheiten). Ein aktives Augenbrauenspiel war bei Sid in 12%, bei Silas in 7% der Trainingseinheiten zu sehen.

Binäre Verhaltensweisen	Sid (Auftreten in ... von ... ausgewerteten TE)	Silas (Auftreten in ... von ... ausgewerteten TE)
Sitzen (>90% der TE)	32 von 173 TE (19%)	184 von 261 TE (70%)
Stehen (>90% der TE)	89 von 173 TE (51%)	23 von 261 TE (9%)
Sitzen und Stehen (ausgewogenes Verhältnis)	52 von 173 TE (30%)	54 von 261 TE (21%)
Erektion Penis	2 von 31 TE (6%)	90 von 164 TE (55%)
Zeigen eines anderen Zielverhaltens	13 von 195 TE (7%)	31 von 357 TE (9%)
Aktives Augenbrauenspiel	22 von 185 TE (12%)	23 von 315 TE (7%)
Schlauch festhalten	73 von 185 TE (39%)	0 von 315 TE (0%)
Handheben ohne Nasereiben	0 von 195 TE (0%)	76 von 270 TE (28%)

Tabelle IV-7 Ergebnisse der Verhaltensbeobachtung der Videoaufnahmen bei den der beiden Paviane der Gruppe III (Sid & Silas) – Binäre Verhaltensweisen
(TE = Trainingseinheit)

Die binären Verhaltensweisen Schlauch festhalten und Handheben ohne Nasereiben traten ausschließlich bei einem Individuum auf. Sid begann ab POD 48 während des Trainings den Aluminiumschlauch des Swivel-Tethering-Systems festzuhalten. Silas machte in 28% der Trainingseinheiten viele kleine Handbewegungen auf Nasenhöhe (Handheben ohne Nasereiben).

4.4. Zwischenzusammenfassung

Der Trainingserfolg von Sid und Silas zeigte sich an den Treffer- und Nietenquoten, den Kooperationsquoten und dem Verlassen der Trainingsposition. Bei Sid und Silas nahm der Trainingserfolg bei den meisten Trainingszielen innerhalb der ersten Trainingswochen zu. Sid stagnierte teilweise im Trainingserfolg und erreichte oft langsamer als Silas die höheren Stufen. Bei Sid gab es zudem einen deutlichen Einbruch des Trainingserfolges um POW 14 herum. Bei Silas war lediglich in POW 24, der letzten Trainingswoche, ein deutlicher Einbruch im Trainingserfolg erkennbar.

Bei den quantifizierbaren und binären Verhaltensweisen während des Trainings gab es große individuelle Unterschiede zwischen den beiden Pavianen. Bei Sid nahm das Kontaktgrunzen, bei Silas das Lippenschmatzen und Kratzen über den Trainingsverlauf statistisch signifikant zu. Als individuelle Besonderheiten zeigte Sid häufig das Festhalten seines Schlauches und Silas spezielle Handbewegungen auf Höhe der Nase. Bei Sid nahm in den Time-Out-Sequenzen das Kontaktgrunzen ab.

5. Gruppe III: Ergebnisse der Videoauswertung von Kontrollbedingung und Präferenztest

Am ersten Trainingstag und vor der ersten Trainingseinheit wurde bei den beiden, zu diesem Zeitpunkt gemeinsam in Haltungssystem gehaltenen Pavianen, Sid und Silas, eine Kontrollbedingung (bittere Tabletten im Mund behalten) und abwechselnd dazu ein Präferenztest (Futterstücke der fünf Geschmackskategorien im Mund behalten) durchgeführt. Sid hatte während der Testphasen des Präferenztests insgesamt 27 und Silas 21 Futterstücke zur Auswahl (Tabelle IV-8).

	PT bitter		PT sauer		PT süß		PT salzig		PT umami		KB	
	Sid	Silas	Sid	Silas	Sid	Silas	Sid	Silas	Sid	Silas	Sid	Silas
Anzahl der Futterstücke zur Auswahl*	4 St	3 St	4 St	3 St	8 St	8 St	8 St	5 St	3 St	2 St	5 Tbl	6 Tbl
Davon Anzahl der Futterstücke in den Mund genommen	2 St	1 St	1 St	0 St	2 St	1 St	3 St	0 St	2 St	0 St	1 Tbl	1 Tbl
Anzahl der Futterstücke > 10 s im Mund behalten	2 St	1 St	0 St	n.b.	1 St	1 St	3 St	n.b.	0 St	n.b.	0 Tbl	0 Tbl

Tabelle IV-8 Ergebnisse des Präferenztests und der Kontrollbedingung der Paviane Sid und Silas

**Es waren nicht alle Testphasen auswertbar, weil die Paviane teilweise vor Ablauf der 10 Sekunden aus dem Blickfeld der Kamera verschwanden. (PT = Präferenztest, KB = Kontrollbedingung, St = Stück, Tbl = Tablette/n, n. b. = nicht beurteilbar)*

Von den fünf Kategorien nahm Sid mindestens je ein Futterstück in den Mund. Davon behielt er alle Futterstücke der bitteren und salzigen Kategorie für mindestens 10 Sekunden im Mund, der süßen Kategorie zu 50%. Die restlichen Futterstücke spuckte Sid innerhalb der 10 Sekunden wieder aus. Silas nahm nur je ein Futterstück der bitteren und süßen Kategorie in den Mund und behielt beide Futterstücke vollständig für mindestens 10 Sekunden im Mund.

Beide Paviane nahmen im Rahmen der Testphasen der Kontrollbedingung jeweils eine bittere Tablette (Sid = 20%, Silas = 17% der zur Auswahl stehenden Tabletten) in den Mund, behielten diese jedoch nicht für 10 Sekunden im Mund.

5.1. Zwischenzusammenfassung

Während Sid teilweise die in den Mund genommenen Futterstücke des Präferenztests wieder ausspuckte, behielt Silas beide in den Mund genommenen Futterstücke im Mund. Die Kontrollbedingung (bittere Tablette im Mund behalten) wurde von beiden Pavianen nicht erfüllt.

V. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe einer ethologischen Studie das im Rahmen des Tierversuches der präklinischen orthotopen Herztransplantation durchgeführte Medical Training begleitet. Hauptziel des Medical Trainings war die verlässliche orale Medikamenteneinnahme, um die Stilllegung des zentralvenösen Katheters und die damit verbundene Rückführung aus dem Einzelkäfig in die Gruppenhaltung zu realisieren. Der Erfolg im Medical Training wurde über die Trefferquoten und die Anzahl der benötigten Trainingseinheiten bis zum Erreichen der Teilerfolge quantifiziert. Dabei wurden Unterschiede je nach Zielverhalten und Individuum festgestellt. Zudem wurde spontan gezeigtes Verhalten während des Trainings ausgewertet und es wurden die Effekte des Trainings und der Time-Outs auf das Verhalten evaluiert. Besonders in Bezug auf den Trainingserfolg gibt es für Paviane wenig vergleichbare Studien und Forschungsergebnisse, weshalb die Ergebnisse teilweise mit anderen Tierarten, überwiegend anderen Primatenspezies, verglichen wurden.

1. Trainingserfolg nach Trainingszielen

Die 14 Teilerfolge im intensivierten Training wurden alle innerhalb des vorgegebenen Trainingszeitraums - durchschnittlich 147 Tage (21 Wochen) - von mindestens einem Pavian erreicht. In den Trainingszielen Abrufsignal „hier“, Zahntarget und Speichelentnahme, Karabinertraining und Sitztargettraining erreichten alle vier Paviane alle gewünschten Teilerfolge. Die Teilerfolge der Trainingsziele Abrufsignal „hier“, Zahntarget und Speichelentnahme, Sitztargettraining und Apportiertraining wurden zudem am schnellsten erreicht. Misserfolge (nicht erreichte Teilerfolge und niedrigere Trefferquoten) betrafen insbesondere die Trainingsziele orale Medikamenteneinnahme, Injektionstraining am Unterarm und Injektionstraining am Oberschenkel.

1.1. Limitierte Trainingszeit

Eine mögliche Erklärung für die nicht erreichten Teilerfolge der oralen Medikamenteneinnahme, des Injektionstrainings am Unterarm und am Oberschenkel ist die versuchsbedingt limitierte Trainingszeit.

Dafür spricht, dass der im intensivierten Training erfolgreichste Pavian Silas, mit 162 Trainingstagen und insgesamt 621 Trainingseinheiten (über alle Trainingsziele hinweg), die meiste Zeit und Übung in den verschiedenen Aufgaben hatte und möglicherweise allein dadurch alle Teilerfolge erreichte. Dagegen spricht, dass auch Luigi mit einer Ausnahme, der Einnahme der kompletten MMF-Tagesdosis (Teilerfolg OME 3), alle Teilerfolge erreichte, obwohl die Trainingszeit, im Gegensatz zu Silas, mit nur 93 Trainingstagen und 381 Trainingseinheiten begrenzter war.

In der Literatur wurde am häufigsten das Training von Rhesusaffen, Schimpansen und anderen Primatenspezies ausgewertet (COLEMAN et al., 2008; GILLIS et al., 2012; MARTIN et al., 2018; REINHARDT & COWLEY, 1992; SAVASTANO et al., 2003; SCHAPIRO et al., 2003). Es sind nur wenige Untersuchungen publiziert, die bei Pavianen die benötigte Trainingszeit für das Erlernen verschiedener Zielverhalten analysierten und die den Trainingszielen der vorliegenden Arbeit ähnelten (BEARMAN, 2010; LEVISON et al., 1964; MUELLER et al., 2011; TURKKAN, 1990). Diese Untersuchungen sind jedoch aufgrund beispielsweise abweichender Haltungsbedingungen und unzureichender Dokumentation nur eingeschränkt mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Beim Training der vorliegenden Studie benötigten die vier intensiviert trainierten Mantelpaviane (*Papio hamadryas*) im Median fünf Trainingseinheiten, bis sie erstmals zügig auf der Zielposition ohne Lockfutter erschienen (Teilerfolg ABS 1). Eine Trainingseinheit dauerte laut Trainingsprotokoll im intensivierten Training durchschnittlich fünf Minuten. In der Studie von BEARMAN (2010), in der die Trainer ein vergleichbares Zielverhalten (Folgen des Trainers auf Kommando) trainierten, waren fünf der sechs Anubispaviane (*Papio anubis*) erfolgreich und benötigten dafür im Mittel zwei Trainingseinheiten je fünf Minuten.

BEARMAN (2010) inkludierte in die Messung des Trainingserfolges jedoch weder die vergangene Zeit zwischen Signalgabe und Erscheinen auf der Zielposition noch wurde in der Studie eine Angabe dazu gemacht, ob der Pavian während des Trainings mit Futter zum Trainer gelockt wurde. Auch die Haltungsbedingungen in der Studie von BEARMAN (2010) unterschieden sich von denen der vorliegenden Arbeit. Während die Anubispaviane dort nicht Versuchstiere waren und über den gesamten Trainingsverlauf in einem zwei Hektar großen Außengehege und in einer Gruppe (ohne Angabe zur Gruppengröße) gehalten wurden, fand das Training der vorliegenden Arbeit überwiegend postoperativ, nach einer Herztransplantation, in Einzelkäfigen statt.

Zudem benötigten beim Training von BEARMAN (2010) fünf der sechs Anubispaviane im Mittel vier Trainingseinheiten je fünf Minuten, um ein Handtarget anzufassen. Nur einer der sechs Paviane lernte nach zwei Trainingseinheiten das Halten des Targets auf Signalgabe. Das Halten des Handtargets auf Signalgabe ist vergleichbar mit dem in mehreren Trainingszielen der vorliegenden Arbeit verlangten Halten von verschiedenen Handtargets auf Signalgabe. Beispielsweise wurde im Injektionstraining am Unterarm das längere Halten des Metallgriffs in der Armschiene (Stufe 2) trainiert oder im Karabinertraining das Halten von zwei Karabinern (Stufe 2). In diesen Stufen waren alle vier intensiviert trainierten Mantelpaviane Laszlo, Luigi, Sid und Silas der vorliegenden Arbeit erfolgreich. Für das gleichzeitige Halten von zwei Karabinern an zwei aufeinanderfolgenden Trainingseinheiten (Teilerfolg KAT 1) benötigten die vier Paviane im Median sechs Trainingseinheiten, die im Schnitt laut Trainingsprotokoll fünf Minuten andauerten.

Ein systematisches Medical Training zur Medikamenteneinnahme wurde bei Pavianen bisher nicht beschrieben. In der pharmakologischen Studie von TURKKAN und HIENZ (1990) nahmen fünf in Einzelkäfigen gehaltene männliche Paviane (*Papio ssp.*) das in einer Banane versteckte Medikamenten-Pulver (Nifedipin) in drei verschiedenen Dosierungen ein. Die Paviane nahmen das Medikament innerhalb von fünf Minuten, nachdem es ihnen angeboten wurde, ein und es erfolgte hierauf keine positive Bestärkung (operante Konditionierung) der erfolgreichen Einnahme.

Dies ist ähnlich zur Methode 1 des einfachen Trainings der oralen Medikamenteneinnahme der vorliegenden Arbeit, in welcher Medikamentenpulver oder -sirup in Saft versteckt wurde und zwei der vier Paviane (Firmin und Hector) hiermit mehrere Medikamente erfolgreich einnahmen. Allerdings wurden die Paviane hinterher für die erfolgreiche Einnahme mit purem Fruchtsaft positiv bestärkt. Zudem wurde im einfachen Training der vorliegenden Arbeit nicht die Zeit dokumentiert, die für die Einnahme des Saftgemisches benötigt wurde. Ein direkter Vergleich der benötigten Trainingszeit ist demnach nicht möglich.

In einer weiteren pharmakologischen Studie von MUELLER et al. (2011) zur oralen Verstoffwechslung des Wirkstoffes 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (MDMA) nahmen vier Paviane (*Papio ssp.*) das in den Saft gemischte MDMA-Pulver erfolgreich 21 Tage lang ein und wurden nach jeder Verabreichung mit purem Fruchtsaft positiv bestärkt. Bevor MUELLER et al. (2011) dem Saft das Medikament beimischten, gewöhnten sie die Paviane schrittweise an den bitteren Geschmack des Medikaments (im Sinne einer Desensibilisierung), indem sie dem Saft in steigenden Dosen den Bitterstoff Chininsulfat hinzufügten. MUELLER et al. (2011) machten jedoch weder eine Angabe zu der Trainingszeit, die die Paviane benötigten, bis sie das Saft-Bitterstoff oder Saft-Medikamenten-Gemisch erfolgreich einnahmen, noch zu der Haltungsform der Paviane. Diese Trainingsmethode ist mit der Methode 4 des intensivierten Trainings der vorliegenden Arbeit vergleichbar, in welcher die Paviane Sid und Silas trainiert wurden, bewusst auch schlecht schmeckende Flüssigkeiten einzunehmen.

KLAIBER-SCHUH und WELKER (1997) untersuchten das Training der Medikamenteneinnahme an Javaneraffen (*Macaca fascicularis*). Die Medikamente wurden in einer breiigen Mixtur versteckt und die Affen wurden für die erfolgreiche Einnahme der Mixtur positiv bestärkt. Der Trainingszeitraum betrug sechs Monate, wovon an 81 Tagen trainiert wurde, und trotzdem nahmen die Javaneraffen bis zum Trainingsende das bitter-schmeckende Metronidazol nicht erfolgreich ein. Demgegenüber wurden die beiden anderen Medikamente (Panacur und Tetrazyklin) von den Javaneraffen innerhalb des genannten Trainingszeitraumes erfolgreich eingenommen. KLAIBER-SCHUH und WELKER (1997) verdeutlichen mit ihren Untersuchungsergebnissen, dass das Training der erfolgreichen Einnahme mancher Medikamente in der vorgegebenen Zeit (81 Trainingstage) möglich ist, jedoch nicht im Falle des bitter-schmeckenden Medikaments Metronidazol.

Diese Ergebnisse sind, mit Ausnahme der abweichenden Spezies, vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Alle vier intensiviert trainierten Paviane nahmen nach im Median 52 Trainingseinheiten und innerhalb der vorgegebenen Zeit (im Mittel ein Trainingszeitraum von 147 Tagen (21 Wochen), von denen an 114 Tagen trainiert wurde) erfolgreich ein beliebiges Medikament ein (Teilerfolg OME 1). Das immunsuppressive, bitter schmeckende MMF wurde dahingegen lediglich von einem Pavian (Silas) nach 109 Trainingseinheiten an drei aufeinanderfolgenden Tagen in ausreichender Dosierung eingenommen (Teilerfolg OME 3).

Ein Pavian (*Papio ssp.*) benötigte zum Training der erfolgreichen Injektion in den Oberarm drei Wochen Trainingszeit mit Trainingseinheiten, welche je eine Stunde dauerten (LEVISON et al., 1964). Es wird jedoch nicht erwähnt, an wie vielen Tagen der drei Wochen und wie oft am Tag trainiert wurde. Zudem wurde die Futtermenge des Individuums für eine bessere Trainingsmotivation herabgesetzt. In der vorliegenden Arbeit konnten bei zwei von vier intensiviert trainierten Pavianen, nach im Median 29 Trainingseinheiten, die im Mittel fünf Minuten dauerten, erfolgreich wiederholte Punktionen (oder Injektionen) der Oberschenkelmuskulatur durchgeführt werden (Teilerfolg IOS 3), ohne dabei Futterdeprivation anzuwenden.

In der Studie von TURKKAN (1990) wurden zehn in Einzelkäfigen gehaltene Paviane (*Papio ssp.*) erfolgreich trainiert, mit der Hand durch eine Öffnung hindurch ein Target außerhalb vom Käfig festzuhalten und infolgedessen die auskultatorische Blutdruckmessung am Oberarm zu tolerieren. Für das erfolgreiche Training benötigten sie im Mittel 12 Trainingswochen, allerdings ohne Angabe dazu, wie viele Trainingseinheiten während dieses Trainingszeitraums absolviert wurden. Im Vergleich dazu lernten die vier intensiviert trainierten Paviane der vorliegenden Studie im Injektionstraining am Unterarm erfolgreich, ihren Arm in eine Armschiene zu legen und dort einen Metallgriff festzuhalten, während Reize gesteigerter Intensität am Unterarm toleriert wurden (Stufe 4, siehe Tabelle XIII-5). Den Teilerfolg des Tolerierens von spitzen und nassen Berührungen am Unterarm mit einer 100-prozentigen Trefferquote (Teilerfolg IUA 1) erreichten alle vier Paviane nach im Median 30 Trainingseinheiten und über einen Trainingszeitraum von im Mittel 21 Trainingswochen.

In einer Studie von COLEMAN et al. (2008) wurden in ähnlicher Weise mit der Benutzung einer Armschiene acht Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) und vier Schimpansen (*Pan troglodytes*) zur venösen Blutabnahme am Unterarm trainiert. Hierbei ließen sechs der acht Rhesusaffen und alle vier Schimpansen den Arm ruhig in der Armschiene liegen, während am Unterarm eine Blutabnahme durchgeführt wurde. Die Anzahl der hierzu benötigten Trainingseinheiten war bei den Rhesusaffen höher als bei den Schimpansen (im Mittel 50 versus 31 Trainingseinheiten). Allerdings hatten die Schimpansen möglicherweise den entscheidenden Vorteil, dass sie bereits Trainingserfahrung in einem anderen Injektionstraining hatten. In der vorliegenden Arbeit waren zwei von vier intensiviert trainierten Pavianen im Injektionstraining am Unterarm erfolgreich und benötigten im Median 51 Trainingseinheiten zum Erreichen des Teilerfolges IUA 3. Im Teilerfolg IUA 3 wurde jedoch lediglich die Kooperation während eines Injektions-/Punktionsversuches mit einer Kanüle bewertet und nicht eine tatsächlich erfolgreiche Blutabnahme. Dennoch ist der benötigte Trainingsaufwand für das Ausführen des Zielverhaltens bei Rhesusaffen vergleichbarer mit dem des Pavians. Auch die Quote (in der vorliegenden Arbeit zwei von vier, bei COLEMAN et al. (2008) sechs von acht) ist vergleichbarer zwischen Rhesusaffen und Pavianen als zwischen Schimpansen und Pavianen. Eine Erklärungsmöglichkeit für die kürzere Trainingszeit der Schimpansen könnte in ihren kognitiven Fähigkeiten liegen. Eine andere Erklärungsmöglichkeit ist die vorherige Trainingserfahrung der Schimpansen, jedoch nicht der Rhesusaffen. Auch die Paviane der vorliegenden Arbeit hatten zu Beginn des Trainings keinerlei Trainingserfahrung. Es ist als wahrscheinlich zu erachten, dass vorherige Trainingserfahrung für den schnelleren Erfolg im Training von Vorteil ist.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen die Vermutung zu, dass die limitierte Trainingszeit einen einschränkenden Effekt auf den Erfolg, zumindest der komplexeren Trainingsziele hatte, insbesondere jedoch auf die orale Medikamenteneinnahme. Die anderen Teilerfolge des intensivierten Trainings wurden jeweils von mindestens zwei Pavianen in der vorgegebenen Zeit - einem Trainingszeitraum von durchschnittlich 147 Tagen (21 Wochen) - erreicht. Ein direkter Vergleich mit anderen Studien ist nicht möglich, weil oftmals eine oder mehrere Rahmenbedingungen (Spezies, Haltungsbedingungen, Trainingsmethodik, Angaben zur Trainingszeit, etc.) von der vorliegenden Studie abwichen.

1.2. Aversive Reizausübung

Die Kooperationsquote war bei der oralen Medikamenteneinnahme, dem Injektionstraining am Unterarm und am Oberschenkel schlechter als im Zahntarget-Training, Karabinertraining und Apportiertraining. Auch das Verlassen der Trainingsposition trat in den Injektionstrainings häufiger auf als im Training der anderen Trainingsziele. Die eingeschränkte Mitarbeit (niedrige Kooperationsquote und häufiges Verlassen der Trainingsposition) verweist auf die herabgesetzte Trainingsmotivation im Training, das mit der Ausübung von aversiven Reizen verbunden ist, wie es bei den beiden Injektionstrainings und der Medikamenteneinnahme der Fall war.

Es ist aus der Humanmedizin bekannt, dass MMF bitter im Geschmack ist (PRANZATELLI et al., 2009). In den Injektionstrainings wurden die Paviane für den Aufbau der Berührungstoleranz mit verschiedenen spitzen, teilweise auch nassen und kalten Gegenständen und mit variierendem Druck am Unterarm und Oberschenkel berührt. Das einzige Trainingsziel mit Berührungen am Tier, in der alle vier Paviane den Teilerfolg erreichten und gut mitarbeiteten, war das Zahntargettraining. Um Speichelproben zu entnehmen, wurde die Toleranz einer Berührung mit einem Wattetupfer im Mundinnenraum trainiert. Möglicherweise ist diese Berührung, verglichen mit den spitzen und nassen Berührungen während der Injektionstrainings, nicht so aversiv.

Beim Medical Training von GILLIS et al. (2012) mussten die Zielverhalten, welche bei ihnen die meiste Angst hervorriefen und Stress verursachten, am längsten bei den 14 Totenkopffaffen (*Saimiri boliviensis*) trainiert werden. Beispielsweise zeigten die Totenkopffaffen angstvolles Verhalten (Ausweichen, Alarm-Rufe, etc.), wenn sie auf der Trainerhand sitzen sollten. Zwei von vier Totenkopffaffen, welche für eine andere Studie regelmäßig intramuskuläre Injektionen erhielten, zögerten oftmals, ihren Käfig zu verlassen, wenn sie eine solche intramuskuläre Injektion antizipierten. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit dem subjektiven Eindruck der Trainerinnen der vorliegenden Arbeit, dass die Paviane im Training anderer Zielverhalten, beispielsweise im Apportiertraining, motivierter schienen. Die Paviane boten diese teilweise von sich aus an, auch wenn sie gar nicht an der Reihe waren (siehe binäre Verhaltensweisen: „Zeigen eines anderen Zielverhaltens“). Hieraus lässt sich die Vermutung ableiten, dass manche Trainingsaufgaben von den Pavianen als angenehmer empfunden wurden, wohingegen andere Trainingsziele weniger „gerne“ trainiert wurden.

1.3. Orale Medikamenteneinnahme

Die zuverlässige orale Medikamenteneinnahme der acht Paviane war das langfristige Ziel des Medical Trainings der vorliegenden Arbeit, um die Stilllegung des zentralvenösen Katheters zu realisieren. Gemessen an Aufwand und Erfolg, war sie jedoch die schwierigste Übung für Tier und Trainer. Lediglich einer der drei Paviane (Hector), welcher einfach in der oralen Medikamenteneinnahme trainiert wurde, nahm über die Mischung in Fruchtsaft zuverlässig MMF ein. Auch im intensivierten Training war bei Sid und Silas die Trefferquote im intensivierten Training der oralen Medikamenteneinnahme im Vergleich zu den anderen Trainingszielen deutlich niedriger. Obwohl im intensivierten Training die orale Medikamenteneinnahme am häufigsten trainiert wurde, gelang nur Silas, einem von vier Pavianen, die zuverlässige orale Einnahme der kompletten MMF-Tagesdosis an drei aufeinanderfolgenden Tagen (Teilerfolg OME 3), sodass bei ihm die intravenöse Applikation von MMF zeitweise ausgesetzt werden konnte. Nach diesem Teilerfolg wurde Silas jedoch nicht in die Gruppenhaltung der Tierhaltungsräume zurückverlegt, da der Versuch aufgrund einer Abstoßungsreaktion beendet werden musste. Ob bei Silas demnach eine Rückführung in die Gruppenhaltung erfolgreich gewesen wäre, in dem Sinne, dass er mit ausreichender Zuverlässigkeit die gesamte orale Medikation eingenommen hätte, konnte nicht untersucht werden.

Die Einnahme der kompletten MMF-Dosis musste bei einem Pavian zuverlässig funktionieren, bevor das Hauptziel des Trainings der vorliegenden Arbeit erreicht werden konnte. Bei allotransplantierten Patienten in der Humanmedizin war insbesondere die Aufrechterhaltung einer adäquaten MMF-Zufuhr mitbestimmend für ein gutes Kurz- und Langzeitergebnis (BUNNAPRADIST & AMBUHL, 2008). Sowohl in der kardialen als auch in der renalen Xenotransplantation wurde MMF bereits häufig mit guten Langzeitergebnissen eingesetzt (LANGIN et al., 2018a; LU et al., 2020; MOHIUDDIN et al., 2014). Deshalb ist nach aktuellem Wissensstand unter anderem die zuverlässige Einnahme des Medikaments MMF essenziell für ein gutes Langzeitergebnis nach Xenotransplantation.

1.3.1. Problematik des Belohnungszeitpunktes

Ein Grund für die Schwierigkeit des Trainings der oralen Medikamenteneinnahme sind bei Pavianen ihre namensgebenden Backentaschen (Vertreter der Backentaschenaffen - *Cercopithecinae*). So konnten die Paviane die Tablette in den Backentaschen verstecken und zu einem unbeobachteten Zeitpunkt wieder herausnehmen. Für das intensivierete Training der oralen Medikamenteneinnahme wäre der optimale Klick-Zeitpunkt das Schlucken des Medikaments gewesen. Jedoch erschwerte das dichte Fell um den Hals herum, der sogenannte „Mantel“, den Trainerinnen den Schluckprozess des Pavians zu beobachten. Somit war das Abpassen des korrekten Zeitpunktes praktisch nicht umsetzbar.

Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit vielmehr das Im-Mund-Behalten des Medikamentes oder das hörbare Zerkauen der Tabletten belohnt. Manche Paviane spuckten im Laufe des Trainings das Medikament nach dem Klick wieder vollständig oder anteilig aus. Um auf der einen Seite das Fehlverhalten des Ausspuckens nicht mit einem Futterstück positiv zu bestärken und auf der anderen Seite die klassische Konditionierung des Markersignals nicht zu „löschen“, wurde bei diesen Individuen schließlich kein Klicker mehr verwendet, sondern kontinuierlich, verbal gelobt und mit Futter bestärkt, solange das Medikament im Mund blieb oder dieses zerkaut wurde.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam das Training der Javaneraffen (*Macaca fascicularis*) von KLAIBER-SCHUH und WELKER (1997), in welchem die Einnahme von Medikamenten trainiert wurde. Die Trainer der Studie bestärkten anfänglich auch das Anfassen oder die anteilige Einnahme einer Mixtur (mit oder ohne Medikament), wonach die Individuen die Mixtur eher im Käfig verteilten, anstatt sie vollständig einzunehmen. Auch wenn es einige Unterschiede zu dem Training der vorliegenden Arbeit gab, z.B. bei KLAIBER-SCHUH und WELKER (1997) eine andere Spezies und das freiwillige Separieren von der Gruppenhaltung in eine vorübergehende Einzelhaltung vor Beginn einer Trainingseinheit, kamen sie doch zu einem ähnlichen Fazit: Die Bestärkung des Verhaltens war erst sinnvoll, wenn das Medikament vollständig eingenommen worden war.

Das Weglassen des Markersignals betraf im Training der vorliegenden Arbeit nur das Trainingsziel der oralen Medikamenteneinnahme und unterschied sich somit vom Training der anderen Trainingsziele des intensivierten Trainings. Vermutlich war die fehlende Kontinuität in der Trainingsmethodik jedoch nicht störend für den Trainingserfolg. DOREY und COX (2018) nehmen an, dass die sekundäre Bestärkung, welche die primäre Bestärkung ankündigt, gegenüber der alleinstehenden primären Bestärkung keine Vorteile für den Lernprozess bietet. In vier von fünf analysierten Studien wurde kein schnelleres Lernen oder eine bessere Leistung durch die Verwendung von konditionierter Bestärkung gezeigt. Allerdings sind DOREY und COX (2018) der Meinung, dass zum sicheren Treffen dieser Aussage noch weitere Studien notwendig sind.

1.3.2. Vor- und Nachteile der verschiedenen Trainingsmethoden

Eine weitere Schwierigkeit für das Training der oralen Medikamenteneinnahme war die Identifikation einer zum Individuum passenden Trainingsmethode.

Im einfachen Training der oralen Medikamenteneinnahme der Gruppe I war das Beimischen der meisten Medikamente (Ondansetron, ASS, etc.) in Saft (Methode 1) bei zwei der vier Paviane (Hector und Firmin) erfolgreich. Ein Pavian der Gruppe I (Helmund) trank puren Fruchtsaft nicht reproduzierbar und wurde deshalb nicht mit der Methode 1 trainiert. Auch Little Joe trank das Saft-Medikamentengemisch nicht immer erfolgreich. Daraufhin wurde Little Joe zusätzlich zu der Methode 1, mit der Methode 2, dem Schlucken von nicht versteckten Tabletten, trainiert. Erfolgreich war die Einnahme von MMF mit der Methode 1 nur bei Hector. Von den anderen beiden trainierten Pavianen (Firmin und Little Joe) wurde dieses Medikament oftmals im Laufe des Trainings herausgeschmeckt und das Saftgemisch oder die Tablette verweigert.

Im intensivierten Training wurden bei Laszlo und Luigi die Trainingsmethoden 2 und 5 angewandt, bei Sid und Silas die Methoden 2, 3, 4 und 5. Sie wurden stets nach den individuellen Vorlieben und dem jeweiligen Trainingserfolg eingesetzt. Trotz dieser Vielfalt an Trainingsmethoden und der stetigen Anpassung, erreichte nur Silas die zuverlässige orale Einnahme der kompletten MMF-Tagesdosis (Teilerfolg OME 3).

Ein Vorteil der Methoden 1 und 4 war, dass Flüssigkeiten direkt geschluckt und nicht in den Bäcktaschen versteckt, bzw. wieder ausgespuckt werden konnten. Ein Nachteil der Methode 1 war, dass die einfach trainierten Paviane der vorliegenden Arbeit teilweise anfangen, gewisse Medikamente, insbesondere MMF, herauszuschmecken und diese Saftgemische dann zu verweigern.

Im Training von TURKKAN und HIENZ (1990) gelang bei fünf Pavianen (*Papio ssp.*) die Einnahme des Medikamentes Nifedipin durch das Verstecken des Medikamentenpulvers in einer Banane. Dieses Vorgehen ähnelt der Methode 1 des einfachen Trainings der oralen Medikamenteneinnahme, mit dem einzigen Unterschied, dass das Medikament anstatt in Saft in festem Futter versteckt wurde. In der Studie zur MDMA-Verstoffwechslung nach oraler Verabreichung von MUELLER et al. (2011) funktionierte das Verstecken in Saft bei allen vier Pavianen. Hier wurde ähnlich der Methode 4 der vorliegenden Arbeit dem Orangensaft schrittweise ein imitierender Bitterstoff (Chininsulfat) beigemischt, bevor der Wirkstoff in den Saft gemischt wurde (MUELLER et al., 2011).

Die Erfolge der beiden Studien von MUELLER et al. (2011) sowie von TURKKAN und HIENZ (1990) sowie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im einfachen Training der oralen Medikamenteneinnahme der meisten Medikamente, lassen vermuten, dass die Gewöhnung (im Sinne einer Desensibilisierung) an bittere Geschmäcker oder das Verstecken von schlechten Geschmäckern beispielsweise in Saft beim Training der oralen Medikamenteneinnahme hilfreich sein kann. Allerdings betrafen beide Studien nicht die Einnahme von MMF, dem für die vorliegende Arbeit essenziellen Medikament. Die Einnahme von MMF gelang weder mit der Methode 1 im einfachen Training noch mit der Methode 4 im intensivierten Training zuverlässig bei allen trainierten Pavianen.

Ein weiterer Nachteil der Methoden 1 und 4 war, dass nicht alle Tiere Saft oder Flüssigkeiten aus einer Spritze trinken wollten (Helmund) und damit die Voraussetzung für diese Methoden nicht immer gegeben war. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die Studie von CROUTHAMEL und SACKETT (2004), in welcher von 19 einzeln-gehaltenen südlichen Schweinsaffen (*Macaca nemestrina*) nur vier Individuen direkt am ersten Trainingstag Apfelsaft aus der Spritze tranken und dies bei den weiteren 15 Individuen trainiert werden musste.

Als einziges Tier der Gruppe I nahm Little Joe im gesamten Trainingszeitraum Tabletten pur (Methode 2) ein. Unter anderem ermutigte dieser Fund die Trainerinnen, im darauffolgenden intensivierten Tiertraining die Medikamente nicht mehr zu verstecken, sondern auch die Einnahme von nicht versteckten, unveränderten und schlecht schmeckenden Medikamenten zu trainieren (Methoden 2 und 5). Die Nachteile dieser Methoden waren, neben der Backentaschen-Problematik und dem Anteiligen Ausspucken, dass beispielsweise ein sehr bitteres Medikament im Geschmack genauso aversiv blieb.

Bei Sid und Silas wurde das Problem des Anteiligen Ausspuckens mit der Methode 3, der Produktion von Gummibärchen mit Wirkstoff, angegangen. Die Produktion von Gummibärchen erwies sich jedoch gemessen am hohen Aufwand und dem geringen Trainingserfolg bei diesen zwei Pavianen als wenig praktikable Methode.

Ein entscheidender Vorteil des im intensivierten Training angewandten Methodenkomplexes (Methoden 2, 3, 4 und 5) war die „ehrliche Kommunikation“. Den Pavianen wurde ein ankündigendes Signal gegeben, und die Spritzen, welche die einzunehmende Flüssigkeit enthielten, wurden andersartig gestaltet, um diese vom gewöhnlichen Safttrinken abzugrenzen. Die Paviane wurden im Training nicht „überlistet“, sondern gezielt darauf vorbereitet, auch Futterobjekte einzunehmen, die einen schlechten Geschmack hatten, indem sie schrittweise an diese herangeführt wurden.

Es bleibt festzuhalten, dass es eine Herausforderung war, für die Paviane der vorliegenden Arbeit die passende Trainingsmethode der oralen Medikamenteneinnahme zu finden. Auch wenn das Mischen der Medikamente in Saft eine wenig komplexe und einfach anzuwendende Trainingsmethode darstellte, scheiterte die Methode oftmals an dem schlecht schmeckenden Medikament MMF. Vorteil des im intensivierten Training angewandten Methodenkomplexes war dagegen die „ehrliche Kommunikation“ mit dem Tier. Nachteil der Methoden war, dass sie deutlich arbeitsintensiver waren und auch dann nur bei einem intensiviert trainierten Pavian, mit dem längsten Trainingszeitraum, zur zuverlässigen Einnahme von MMF führten.

1.3.3. Geschmacksaversionen

Die bei den Tieren der Gruppe III durchgeführte und nicht erfüllte Kontrollbedingung demonstriert, dass die orale Medikamenteneinnahme bei beiden Tieren trainiert werden musste, da die bittere Kautablette nicht ohne Weiteres im Mund behalten wurde. Es ist wahrscheinlich, dass der schlechte, meist bittere Geschmack vieler Medikamente zu deren Verweigerung führte. Die Misserfolge im Training der vorliegenden Arbeit in der MMF-Einnahme unterstützen diese These. MMF ist auch in der Humanmedizin bekannt ist für seinen bitteren Geschmack (PRANZATELLI et al., 2009). Auch in der Untersuchung an Javaneraffen (*Macaca fascicularis*) wurde das bittere Medikament Metronidazol öfter verweigert als die anderen Medikamente Tetrazyklin und Panacur (KLAIBER-SCHUH & WELKER, 1997).

Das Geschmackssystem gilt im Körper eines Säugetieres als natürliche Schutzbarriere gegen die Aufnahme von schädigenden Substanzen (SCHIER & SPECTOR, 2019). Da viele Medikamente überdosiert toxisch sein können, kann so der bittere Geschmack vieler Medikamente erklärt werden (MENNELLA et al., 2013). Der schlechte Geschmack ist demnach möglicherweise ein Schutzmechanismus für den Körper gegen die Aufnahme von Medikamenten, die überdosiert toxisch sein können. Möglicherweise ist das Fressen von etwas Bitterem oder Unangenehmen evolutiv gesehen also schwerer zu überwinden als die aversiven Reize der anderen Trainingsziele.

Die Medikamente ASS und Ondansetron wurden im Training der oralen Medikamenteneinnahme der vorliegenden Arbeit überwiegend problemlos eingenommen, vermutlich, da sie im Gegensatz zum MMF geschmacklich wenig aversiv sind. ASS ist bekannt als geruchlose Substanz, welche lediglich im hydrolysierten Zustand den Geruch von Essigsäure annimmt (O'NEILL, 2006). Das eigentlich intensiv bitterere Antiemetikum Ondansetron wird als Schmelztablette (z.B. Zofran®) oft mit Süßstoffen und Geschmacksverstärkern maskiert, sodass auch von Übelkeit betroffene Patienten das Medikament gut einnehmen können (KHAN et al., 2007). Hinzu kommt, dass die Schmelztablette sich im Mundinnenraum schnell auflöst und der Pavian sie nicht mehr ausspucken kann, sobald sie einmal in den Mundinnenraum genommen wurde.

Zwar wurde während der Kontrollbedingung die bittere Kautablette von Sid und Silas wieder ausgespuckt, dennoch behielten beide Paviane während des Präferenztests das Futterstück der bitteren Kategorie, das Tonic-Wassereis, länger als 10 Sekunden im Mund. Dies kann auf der einen Seite mit dem Erkundungsverhalten, dem Kosten neuer Futtersorten, zusammenhängen oder dem interessanten Geschmack und verglichen mit den Tabletten der neuartigen Konsistenz des Tonic-Wassereises. Auf der anderen Seite ist es möglich, dass neben der Bitterkeit vieler Medikamente, zusätzlich andere Störfaktoren der oralen Medikamenteneinnahme eine Rolle spielen.

Ein weiterer möglicher Störfaktor kann gewesen sein, dass auf die Einnahme eines Medikamentes hin gastrointestinales Unwohlsein folgte. PEYROT DES GACHONS et al. (2011) fanden heraus, dass die orale Einnahme eines bitteren Stimulus beim Patienten zu Übelkeit führen kann. Zudem führt die Einnahme von beispielsweise MMF beim Menschen häufig zu gastrointestinalen Beschwerden, wie Magenschmerzen, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen (BEHREND, 2001). Im Tierversuch, den die vorliegende Arbeit ethologisch begleitete, wurde täglich das antiemetisch wirksame Medikament Ondansetron verabreicht, um einer möglicherweise durch Medikamente ausgelöste Übelkeit und Erbrechen bei den Pavianen vorbeugend zu behandeln. Trotzdem ist es nicht auszuschließen, dass die Paviane zeitweise von Nebenwirkungen des immunsuppressiven Regimes betroffen waren. Es ist denkbar, dass gerade in möglichen Phasen von Übelkeit die Einnahme eines bitteren, schlecht schmeckenden Medikaments noch schwieriger zu trainieren war.

BERNSTEIN (1978) untersuchte in seiner Studie, dass Kinder, denen ein spezielles Eis vor der Einnahme der Chemotherapie angeboten wurde, dieses Eis mit der durch die Chemotherapie herbeigeführten Übelkeit assoziierten und daraufhin verweigerten. Demnach ist es auch möglich, dass die Paviane die verschiedenen Geschmäcker mit den darauffolgenden gastrointestinalen Symptomen assoziierten und deshalb die Einnahme der Saft-Medikamenten-Mischung oder der Tablette mit der Zeit verweigerten. Hierzu bedarf es jedoch weitergehender Forschung.

Auch wurde es im fortschreitenden Trainingsverlauf bei den intensiviert trainierten Pavianen zunehmend schwieriger die passenden Bestärker für das Individuum zu finden. Es ist denkbar, dass es bei den Pavianen postoperativ aufgrund medikamentöser Nebenwirkungen oder auch aufgrund eines Infekts zu einem Appetitverlust kam. Der Appetitverlust steigerte möglicherweise die Aversionen gegenüber manchen Geschmäckern, die den Trainingserfolg in der oralen Medikamenteneinnahme beeinflussten. Zudem kann es sein, dass durch den Appetitverlust auch die Trainingsmotivation insgesamt abnahm, beispielsweise erkennbar an einer abnehmenden Trefferquote oder des vermehrten Auftretens des Verlassens der Trainingsposition.

In Summe spielen wahrscheinlich die geschmacklichen Aversionen gegenüber insbesondere bitteren Medikamenten, die individuell dennoch abweichend sein können, eine Rolle in den Misserfolgen des Trainings der oralen Medikamenteneinnahme.

1.4. Fazit

Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie, welche den Trainingserfolg und Zeitaufwand für das Medical Training der acht verschiedenen, gleichzeitig trainierten Trainingsziele an herztransplantierten Pavianen analysierte. Zusammenfassend kann man sagen, dass das Training der oralen Medikamenteneinnahme und auch der anderen Trainingsziele im Setting der Xenotransplantation möglich ist. Allerdings stellten sowohl der limitierte Trainingszeitraum, die vielen verschiedenen Trainingsziele mit unterschiedlich aversiven Reizen, als auch in der oralen Medikamenteneinnahme die Menge, Vielfalt und Beschaffenheit der einzunehmenden Medikamente eine große Herausforderung für Tier und Trainer dar. Speziell für die erfolgreiche Einnahme des bitteren Medikaments MMF muss die zu jedem Individuum passende Trainingsmethode gefunden werden und das Training stets an die individuellen Bedürfnisse angepasst werden. Zudem ist das Training der oralen Medikamenteneinnahme zeitaufwendig und komplex, wodurch es womöglich nur situationsabhängig realisierbar ist.

2. Individuelle Einflüsse auf den Trainingserfolg

Zwei Paviane der Gruppen II und III, Luigi und Silas, erreichten eine höhere Anzahl der 14 Teilerfolge als ihre jeweiligen postoperativen Partnertiere Laszlo und Sid. Nicht nur die Gesamt-Trefferquote der Trainingsprotokolle war bei Luigi und Silas höher, sie hatten auch insgesamt im Training mehrerer Trainingsziele eine 100% Trefferquote (Median). Hinzu kommt, dass Luigi und Silas weniger Trainingseinheiten zum Erreichen der Teilerfolge benötigten als ihre Partnertiere Laszlo und Sid.

2.1. Lernen über Nachahmung

Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede im Trainingserfolg ist das Lernen über Nachahmung der Partnertiere. Laszlo und Sid wurden sechs bzw. vier Wochen früher als Luigi und Silas operiert und dementsprechend früher als ihre Partnertiere auf der Intensivstation trainiert (siehe Abbildung IV-2). Es ist möglich, dass Luigi und Silas durch das Zuschauen beim auf der Intensivstation intensivieren und fortgeschritteneren Training ihrer Partnertiere mitlernten und somit schneller und erfolgreicher im Training waren als Laszlo und Sid. Das soziale Lernen – die bewusste Form des Imitierens der Artgenossen – ist nach Ansicht von WATSON et al. (2018) im Tierreich ein bedeutendes Instrument, um schneller und mit weniger Fehlern lernen zu können, wie man am besten mit den Artgenossen und der Umwelt umgeht.

Studien an Primaten zeigen jedoch keine entsprechenden Ergebnisse: TENNIE et al. (2012) untersuchten an untrainierten Schimpansen (*Pan troglodytes schweinfurthii*), ob sie durch Zuschauen während des Trainings eines Artgenossen ihnen bekannte und unbekannte Zielverhalten erlernten und nachahmten. Von 15 Schimpansen imitierte nur ein untrainiertes Individuum, nachdem es dem Training eines Artgenossen zugeschaut hatte, in Ansätzen ein ihm natürlicherweise bekanntes Verhalten (das Präsentieren des Hinterteils). Keiner der Schimpansen imitierte das ihnen unbekannte Zielverhalten (eine bestimmte, gebetsartige Verschränkung der Arme).

Auch andere Studien an Schimpansen wiesen darauf hin, dass keines der Individuen die ihnen unbekanntes Zielverhalten oder Gesten imitierte (TOMASELLO et al., 1997; VIDEAN et al., 2005). In der Gruppe der Javaneraffen, die in der oralen Medikamenteneinnahme trainiert wurden, lernte auch kein Tier die Einnahme des Medikaments über Imitation des Trainings der vor ihnen trainierten Artgenossen (KLAIBER-SCHUH & WELKER, 1997).

Auf der anderen Seite gibt es die Trainingsmethode „Do as I do“, in welcher beispielsweise Hunde und Orang-Utans lernen, auf Kommando ihre Trainer zu imitieren (CALL & TOMASELLO, 1995; TOPÁL et al., 2006). Auch gibt es aus dem Delphintraining verschiedene Berichte dazu, dass die Kälber ihre Mütter im Training imitieren (RAMIREZ, 1999).

Dass im Tierreich voneinander gelernt wird, wird von den allermeisten Experten nicht angefochten. Ob nun auch Paviane das Training ihrer Partnertiere imitieren können und dadurch schneller zum Erfolg kommen, sollte noch genauer untersucht werden.

2.2. Rangunterschiede

Eine mögliche Erklärung für den besseren Trainingserfolg des Pavians Silas ist, dass er rangniedriger war als Sid und deshalb möglicherweise leichter zu trainieren war. Beispielsweise kann es sein, dass rangniedrigere Tiere schlechteren Zugang zu begehrten Leckerbissen haben und daher im Training der bestärkende Wert des Belohnungsfutters für sie höher ist. Außerdem ist es möglich, dass rangniedrige Paviane aufgrund vorhergehender Erfahrungen schwach schmerzhaft Reize besser tolerieren als ranghohe Tiere.

2.2.1. Rangeinteilung

Das Verdrängen und Verdrängtwerden sind geeignete Verhaltensweisen, um die Hierarchie innerhalb einer Gruppe zu bestimmen, und sie wurden hierzu bereits in vielen anderen Studien verwendet (COELHO & BRAMBLETT, 1981; EASLEY & COELHO, 1991; ROWELL, 1966; SAPOLSKY, 1983). Beide Verhaltensweisen konnten im Training der vorliegenden Arbeit nur präoperativ beobachtet werden, da dieses dyadische Verhalten, welches das Verhalten zwischen zwei Individuen beschreibt, in der postoperativen Einzelhaltung nicht mehr möglich war.

Sid und Silas konnten somit deutlich einem Rang zugeteilt werden, da sie vor der Herztransplantation im präoperativen Haltungssystem zusammengehalten und trainiert wurden. Bei Luigi und Laszlo war es nicht möglich, eine eindeutige Aussage über deren Rangordnung zu treffen, da sie sich im Walter-Brendel-Zentrum erst postoperativ auf der Intensivstation in nebeneinander-stehenden Einzelkäfigen begegneten. Sid wurde als ranghöheres Tier zweimal dabei beobachtet, wie er Silas von seinem Platz verdrängte (Platzeinnehmen), jedoch nicht, wie er von Silas von seinem Platz verdrängt wurde (Platzmachen). Dahingegen wurde Silas als rangniedrigeres Tier dreimal beim Platzmachen gegenüber Sid beobachtet, jedoch nicht beim Platzeinnehmen.

Als weiteres Mittel zur Rangbestimmung kann man den grau-silbernen Mantel heranziehen, der sich mit 3,5 bis 4 Jahren beim männlichen Mantelpavian (*Papio hamadryas*) testosterongesteuert entwickelt (BERGMAN et al., 2006; PHILLIPS-CONROY & JOLLY, 1981; ZUCKERMAN & PARKES, 1939). Laszlo und Sid hatten bereits Ansätze eines Mantels, wohingegen Luigi und Silas diese nicht hatten.

Auch anhand des Zugangs zu den Futterstücken während der Kontrollbedingung und des Präferenztests ließ sich der Rang erkennen: Sid hatte insgesamt mehr Zugang zu Futterstücken als Silas, da er immer zuerst am Tablett erschien, um von diesem auszuwählen. Bei dominanten Tieren führt unter anderem der regelmäßige Zugang zu Ressourcen zu einem Vorteil in der Fertilität (ELLIS, 1995). In einer Studie zum Dominanzverhalten männlicher Mantelpaviane (*Papio hamadryas*) von ROMERO und CASTELLANOS (2009) kam es zwar zu einer positiven Korrelation zwischen Dominanz und Anzahl an zugehörigen adulten Weibchen, jedoch zu keiner positiven Korrelation zwischen Dominanz und Futterpriorität. Allerdings wurde oftmals eine klare Reihenfolge eingehalten, in welcher die ranghöheren adulten Männchen den Fütterungsbereich zuerst betraten und das präferierte, nahrhafte Futter zuerst erreichten (ROMERO & CASTELLANOS, 2009).

2.2.2. Futterselktivität

Eine Theorie für den Trainingserfolg von Silas ist, dass er als rangniedrigeres Tier weniger wählerisch in der Futteraufnahme war. Diese Theorie wird bei Silas durch die höhere Bestärkerquote und die Ergebnisse des Präferenztests gestützt. Silas nahm zwar nicht alle fünf Kategorien des Präferenztests in den Mund, behielt jedoch beide probierten Kategorien im Mund. Dass Silas nicht alle fünf Kategorien probierte, liegt vermutlich auch an dem erhöhten Stresslevel, ausgelöst durch das anwesende höherrangige Partnertier Sid und die gemeinsame Fütterungssituation. Sid hingegen nahm alle fünf Kategorien in den Mund, behielt davon jedoch nur zwei zu 100% im Mund. Die Autorin fand keine Studien bei Primaten, die eindeutig belegen, dass der soziale Rang Einfluss auf die Selektivität in der Futteraufnahme hat.

In einer Studie bei freilebenden weiblichen Anubispavianen (*Papio anubis*) wurde lediglich eine positive Korrelation zwischen Ranghöhe und Menge täglicher Futteraufnahme festgestellt (BARTON & WHITEN, 1993). Ebenso wurden in einer Untersuchung in Gefangenschaft lebender Javaneraffen (*Macaca fascicularis*) die höherrangigen Individuen häufiger bei der Futteraufnahme beobachtet als die niederrangigen (BAUER et al., 2012). Im Gegensatz dazu beobachteten WILSON et al. (2008) in einem Experiment an in Gefangenschaft lebenden adulten weiblichen Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) bei den untergeordneten Weibchen eine signifikant höhere Futteraufnahme aus dem Futterautomaten (*ad libitum*) als bei den übergeordneten Weibchen. Die inkonsistenten Ergebnisse beruhen vermutlich auf dem Unterschied in der jeweils zugänglichen Futtermenge (rationierte Menge versus *ad libitum*) (BAUER et al., 2012; WILSON et al., 2008). So unterstützen die Studien indirekt die These, dass rangniedrigere Tiere weniger selektiv fressen, wenn ihnen Futter uneingeschränkt zur Verfügung steht. Es bedarf jedoch eingehender Untersuchungen zu dieser Vermutung.

Wenn rangniedrigere Tiere tatsächlich weniger selektiv fressen, kann dies ein Grund sein für den besseren Trainingserfolg von Silas, da für ihn Belohnungsfutter einen höheren bestärkenden Effekt hatte. Sobald Silas aus der Gruppenhaltung in die Einzelhaltung auf der Intensivstation kam, wurde er während Fütterungssituationen nicht mehr von Sid bedrängt.

Der höhere bestärkende Effekt von Belohnungsfutter hatte damit höchstwahrscheinlich einen positiven Einfluss auf den Trainingserfolg von Silas. Zusätzlich ist mit hoher Wahrscheinlichkeit eine weniger ausgeprägte Futterselektivität gerade in Bezug auf die orale Medikamenteneinnahme von Vorteil.

Entgegen der aufgeführten Argumente für einen besseren Trainingserfolg bei niedrigerem Rang hatten in einer Studie die höherrangigen Rußmangaben (*Cercocebus atys atys*) einen besseren Trainingserfolg im sogenannten „Shiften“, der Bewegung zwischen zwei Haltungsräumen auf Abruf (VEEDER et al., 2009). Das Training fand allerdings in Gruppenhaltung statt, weshalb das Ergebnis nicht vergleichbar ist mit der vorliegenden Arbeit, in welcher die Paviane postoperativ einzeln gehalten wurden. Auch ist das Ergebnis bei genauerer Betrachtung eine indirekte Bestätigung der obigen Theorie, da die höherrangigen Rußmangaben vermutlich mehr Zugang zu bestärkendem Futter hatten und damit einen besseren Trainingserfolg.

2.2.3 Schmerztoleranz

Denkbar ist auch, dass rangniedrigere Tiere erfolgreicher in den Injektionstrainings am Unterarm und am Oberschenkel waren, da sie in der bisherigen Gruppenhaltung als regelmäßige „Verlierer“ der Rankämpfe öfter aversiven Stimuli ausgesetzt waren und sie diesen gegenüber resilienter waren. Es gibt keine Zweifel daran, dass Primaten Schmerzen empfinden können und dass die Schmerztoleranz unter den Individuen variiert (JENNINGS et al., 2009). Die Autorin der vorliegenden Arbeit fand jedoch keine Untersuchungen dazu, die bei Primaten einen Zusammenhang zwischen Schmerztoleranz und Ranghöhe analysierten.

2.2.3. Fazit

In Summe werfen die Ergebnisse dieser Arbeit die Frage auf, inwiefern Rangunterschiede, durch eine etwaige damit einhergehende geringere Futterselektivität und eventuell größere Duldsamkeit gegenüber aversiven Reizen den Trainingserfolg im Medical Training beeinflussen können. Da in der vorliegenden Studie nur eine einzige Dyade (Sid-Silas) bekannt war, kann nicht gesagt werden, ob die beobachteten Unterschiede auf individuelle Faktoren, Nachahmung oder den Rangunterschied zurückgeführt werden können.

3. Verhaltensbeobachtung während des Trainings

Im Verhalten der beiden Mantelpaviane Sid und Silas traten während des Trainings teilweise erhebliche Unterschiede auf. Im Allgemeinen war Silas deutlich aktiver: Er führte eine höhere Variabilität an quantifizierbaren Verhaltensweisen aus als Sid. Zudem führte Silas viele quantifizierbare Verhaltensweisen häufiger aus als Sid. Sid zeigte während des Trainings am häufigsten das Kontaktgrunzen, Silas das Nasereiben. Auch in den binären Verhaltensweisen gab es bei beiden Pavianen deutliche Unterschiede. Sid hielt während des Trainings immer wieder den Aluminiumschlauch des Swivel-Tethering-Systems fest und zeigte häufiger als Silas ein aktives Augenbrauenspiel. Silas führte häufig das Handheben ohne Nasereiben aus und zeigte häufiger als Sid eine Peniserektion.

Diese Ergebnisse überschneiden sich zum einen mit dem Eindruck der drei Trainerinnen, dass Silas im Training insgesamt unruhiger war als Sid und dabei „aufgeregter“ wirkte. Zum anderen stimmen die Ergebnisse auch mit einer Studie von MOLESTI et al. (2020) zu kommunikativen Gesten von Anubispavianen (*Papio anubis*) überein, welche eine hohe Individualität des Verhaltensrepertoires beschreibt. Jedoch ist bei nur zwei analysierten Pavianen eine Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf die Individualität stets anfechtbar.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit kategorisierte die Autorin der vorliegenden Arbeit das beobachtete Verhalten anhand der genannten Literatur wie in Tabelle III-13 beschrieben. Da die meisten Verhaltensweisen jedoch in vielfältigen sozialen Kontexten auftreten (z.B. Lippenschmatzen), ist die vorgenommene Kategorisierung stets kontrovers diskutierbar. Die Verhaltensweisen Umschauen, Kreis-Drehen und ständiger Ortswechsel wurden in der Literatur bisher noch nicht beschrieben und dafür in der vorliegenden Arbeit in eine neue Kategorie „unruhiges Verhalten“ eingeordnet. Gerade in Bezug auf das durchgeführte Training, für welches die Konzentration des Pavians gefordert war, sorgten die Verhaltensweisen dieser Kategorie für Unruhe und damit potenziell für Ablenkung.

Das Gähnen und die Hintern-Präsentation wurden keiner Kategorie zugeteilt. Die Hintern-Präsentation tritt bei Pavianen oftmals stark kontextübergreifend auf, wie bereits ausführlich an anderer Stelle beschrieben wurde (II.5). Auch wurde im Laufe der Videoauswertung von einer Differenzierung zwischen Droh- und Konfliktgähnen abgesehen, da es für die Autorin schwierig war, sie voneinander zu unterscheiden. Nach ihrer subjektiven Einschätzung trat das Gähnen dennoch größtenteils ungerichtet auf (ohne dabei den Blick auf die Trainerinnen oder das Partnertier zu richten) und ist damit eher als Konfliktverhalten zu verstehen. Die Autorin beobachtete, dass das Gähnen oftmals in Trainingssituationen vorkam, in welchen der Pavian im Trainingserfolg stagnierte und nicht wusste, was weiter von ihm erwartet wurde.

3.1. Rückschlüsse des beobachteten Verhaltens auf das Individuum

Abgesehen vom Augenbrauenheben von Sid gegenüber den Trainerinnen kam bei Sid und Silas anderes Droh-, Unterordnung- und Angriffsverhalten gegenüber den Trainerinnen nur selten, weniger als 0,1-mal je Trainingseinheit, vor. Eventuell lässt dies Rückschlüsse auf eine vertrauensvolle Beziehung zwischen Tier und Trainerin zu.

Auch die Droh-, Unterordnungs- und Angriffsverhalten dem Partnertier gegenüber wurden von Sid und Silas nur selten gezeigt. Dies könnte daran liegen, dass der überwiegende Teil des Trainings postoperativ in Einzelhaltung stattfand und Rangauseinandersetzungen dadurch kaum stattfanden.

Bezüglich der Lautäußerungen traten bei beiden Pavianen im Training ausschließlich affiliative Vokalisationen (Lippenschmatzen und Kontaktgrunzen) auf und hiervon, bei beiden, sehr häufig das Kontaktgrunzen. Dies war die bei Sid am häufigsten aufgetretene Verhaltensweise. Das Kontaktgrunzen nahm im Verlauf des Trainings bei beiden Pavianen zu (bei Sid signifikant). Das Lippenschmatzen nahm bei Silas signifikant zu. Das stimmliche Geschnatter, sowie die als agonistisch eingestuften Lautäußerungen Bellen und Kreischen, wurden hingegen im Rahmen der Verhaltensbeobachtung während des Trainings nicht beobachtet. Diese Ergebnisse sprechen für eine vertrauensvolle Beziehung zu den Trainerinnen.

Silas präsentierte häufiger sein Hinterteil und schmatzte häufiger mit den Lippen als Sid. Sid hob demgegenüber öfters trainergerichtet die Augenbrauen. Möglicherweise hängt dies mit dem sozialen Rang der Paviane zusammen. Sowohl die Hintern-Präsentation als auch das Lippenschmatzen haben teilweise einen unterwürfigen Charakter und passen damit zum niedrigen Rangstatus von Silas. Da beide Verhaltensweisen jedoch auch in anderen Kontexten auftreten können, ist eine eindeutige Interpretation nicht möglich. Das Augenbrauenheben von Sid als Drohverhalten gegenüber den Trainerinnen könnte dagegen mit dem hohen Rangstatus in Verbindung gebracht werden.

Das Reiben der Nase, ebenso wie das Handheben ohne Nasereiben, führte Silas sehr häufig aus. Bei Silas traten auch häufiger als bei Sid Verhaltensweisen der Kategorien selbst gerichtetes Verhalten (z.B. Kratzen) und unruhiges Verhalten (z.B. Umschauen) auf. KUMMER (1957) beobachtete das Abwischen der Nase beim Mantelpavian oftmals nach dem Trinken, vermutlich ausgelöst durch Verunreinigung oder Juckreiz. Allerdings sind für das Nasereiben im Trainingskontext wahrscheinlich andere Reize und Befindlichkeiten im Pavian die Auslöser. MARCHANT und MCGREW (1996) haben bei Schimpansen (*Pan troglodytes schweinfurthii*) das auftretende Nasereiben als eine „nervöse“ Angewohnheit beschrieben. Bei Bonobos (*Pan Paniscus*), welche in einer Studie von LAMÉRIS et al. (2022) zwei verschiedene kognitive Aufgaben lösen mussten, wurde das Nasereiben nach einer falschen Antwort häufiger ausgeführt und könnte nach der Meinung der Autoren auch Ausdruck von Frustration gewesen sein.

Das bei Silas ständig auftretende Nasereiben in Kombination mit den häufig aufgetretenen unruhigen und anderen selbst gerichteten Verhaltensweisen, die entweder als Komfortverhalten oder als Konfliktverhalten auftreten können, ist es möglich, dass Silas zeitweise während des Trainings im inneren Konflikt oder in Erregung war. Die Erregung im Training konnte sowohl „positiver“ Natur (Ausdruck von „Freude“ im Training) als auch „negativer“ Natur (Ausdruck von innerem Konflikt im Training) sein.

Der dabei von den vier intensiviert trainierten Pavianen höchste Trainingserfolg von Silas lässt jedoch darauf schließen, dass seine Aufregung den Erfolg und das Erlernen der verschiedenen Zielverhalten zumindest nicht sichtbar behinderte. Sid dagegen, der im Training deutlich ruhiger und weniger aktiv war und damit den Trainerinnen den Eindruck vermittelte, im Training „konzentrierter“ zu sein, erreichte von den vier intensiviert trainierten Pavianen die wenigsten Teilerfolge im Training und hatte eine niedrigere Gesamt-Trefferquote als Silas.

3.2. Entwicklung der Verhaltensweisen im zeitlichen Verlauf

Die Entwicklung der regelmäßig aufgetretenen Verhaltensweisen über den Trainingsverlauf wurde überprüft, um einen etwaigen positiven Effekt des Trainings auf das Pavianverhalten und damit auf den Aufbau von Vertrauen zwischen Tier und Trainerin zu untersuchen.

Die signifikante Zunahme des Kratzens bei Silas und das sich über den Trainingsverlauf nicht signifikant veränderte, dennoch insgesamt sehr häufige, Nasereiben kann nicht eindeutig interpretiert werden. In der Studie von LAMÉRIS et al. (2022) gibt es Hinweise darauf, dass das Kratzen bei Bonobos (*Pan paniscus*) auch mit positiver Erregung verknüpft sein kann. Dies spricht erneut dafür, dass neben dem häufigen Nasereiben von Silas, auch das zunehmende Kratzen nicht nur seine „negative“ Aufregung ausdrückte, sondern möglicherweise auch Ausdruck einer „positiven“ Erregung war.

Ähnlich zu der Studie von O'BRIEN et al. (2008), die auch bei männlichen Mantelpavianen (*Papio hamadryas*) während des Trainings das Auftreten bestimmter Verhaltensweisen und deren Entwicklung analysierten, wurden manche im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Verhaltensweisen in „erwünscht“ und „unerwünscht“ unterteilt (III.7.3.3). Unerwünschte Verhaltensweisen waren diese, die vermutlich für Ablenkung im Training sorgten (z.B. unruhige Verhaltensweisen, Verlassen der Trainingsposition) oder Ausdruck von fehlendem Vertrauen gegenüber den Trainerinnen waren (z.B. Angriffs- oder Drohverhalten gegenüber den Trainerinnen). Erwünschte Verhaltensweisen waren die affiliativen Vokalisationen, da ihr Auftreten als soziopositive Kommunikationsformen möglicherweise Ausdruck von bestehendem Vertrauen gegenüber den Trainerinnen waren.

Signifikant zunehmend war bei Sid das Kontaktgrunzen und bei Silas das Lippenschmatzen. Somit nahm je Pavian eine von zwei erwünschten affiliativen Vokalisationen signifikant zu. Wie auch in der Studie von O'BRIEN et al. (2008) wurde zudem als unerwünschte Verhaltensweise das Verlassen der Trainingsposition während der ersten Trainingswochen seltener und erreichte bei Sid und Silas bis zum Versuchsende nicht mehr dasselbe Niveau wie zu Trainingsbeginn. Die agonistischen Laute Bellen und Kreischen (unerwünschte Verhaltensweisen), welche bei der Untersuchung von O'BRIEN et al. (2008) im Trainingsverlauf seltener wurden, sowie die Angriffsverhalten und die meisten Unterordnungs- und Drohverhalten (unerwünschte Verhaltensweisen), traten im Training der vorliegenden Studie überhaupt nicht oder nur sehr selten auf.

Da die meisten unerwünschten Verhaltensweisen im Training der vorliegenden Arbeit gar nicht auftraten und sich erwünschte Verhaltensweisen zum Teil häuften, stützen die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Verhaltensstudie die These, dass die Trainerinnen von den Pavianen nicht als Bedrohung empfunden wurden und das Medical Training im Trainingsverlauf einen positiven Effekt auf den Aufbau von Vertrauen zwischen Tier und Trainerin hatte.

3.3. Verhalten während der Time-Outs

Das Training der Paviane war zu jedem Zeitpunkt freiwillig, und in den Konsequenzen der operanten Konditionierung wurde stets auf die positive Bestärkung gesetzt. Die Paviane waren auch zu keinem Zeitpunkt futter- oder wasserdepriviert, somit resultierte ihre Mitarbeit auch aus keinem Hunger- oder Durstgefühl heraus.

Time-Outs wurden im intensivierten Training immer dann eingesetzt, wenn der Trainingsfortschritt mehrere Wochen lang stagnierte (z.B. Sid ab der 6. Trainingswoche der oralen Medikamenteneinnahme). Bei beiden Pavianen Sid und Silas, bei denen die Time-Outs über die regelmäßigen Videoaufnahmen ausgewertet werden konnten, trat in den Time-Outs das Kontaktgrunzen im Vergleich zum Training weniger auf, bei Silas ebenfalls das Lippenschmatzen, Nasereiben und Kratzen. Das Schütteln wurde dagegen von Silas in den Time-Outs häufiger gezeigt. Die Abnahme der affiliativen Vokalisationen könnte mit dem Rückzug der Trainerin und dem Entzug der sozialen Interaktionen erklärt werden. Die Zunahme des Schüttelns bei Silas könnte als Übersprungshandlung angesehen werden, aufgrund des Konflikts, dass er weiterhin trainiert werden wollte, um an Belohnung zu gelangen, durch das Time-Out jedoch frustriert war. Bei Silas nahmen in den Time-Outs zudem die Verhaltensweisen Nasereiben und Kratzen ab. Beide Verhaltensweisen können als mögliche Übersprungshandlungen Ausdruck von Aufregung und Konflikt sein. Ein Erklärungsansatz hierfür ist erneut, dass die Verhaltensweisen Nasereiben und Kratzen bei Silas seine Aufregung ausdrückten, an die positiven Bestärker gelangen zu wollen, und mit einer positiven Stimmung in Zusammenhang stehen könnten. Im Time-Out nahm diese positive Aufregung möglicherweise ab, da durch den Rückzug der Trainerin dem Pavian die Möglichkeit entzogen wurde, an Belohnungsfutter zu gelangen.

Time-Outs könnten von den Tieren als frustrierend und daher als unangenehm empfunden werden und sollten deshalb nur mit größter Sorgfalt angewendet werden. Der Effekt der Time-Outs auf das jeweilige Individuum sollte während der Anwendung kontinuierlich beobachtet und die Vor- und Nachteile einer Fortsetzung stets gegeneinander abgewogen werden.

4. Methodendiskussion und Limitationen

4.1. Allgemeine versuchsbedingte Einschränkungen

Für die wiederholte Applikation von Medikamenten ist bei größeren Primaten ein Tether-System mit Jacke und Schlauch eine sinnvolle Alternative zur regelmäßigen Sedation oder Fixierung (JENNINGS et al., 2009). Es ermöglicht neben der kontinuierlichen Zufuhr von Medikamenten über Spritzenpumpen (Perfusoren) auch Blutabnahmen ohne Fixierung. Die Notwendigkeit eines Tether-Systems ist beispielsweise dann gegeben, wenn dem Tier versuchsbedingt sehr regelmäßig, teilweise mehrmals täglich, viele verschiedene Medikamente verabreicht werden müssen. Die Verwendung eines solchen Systems ist jedoch stets streng abzuwiegen, da damit oftmals eine Einzelhaltung einhergeht (JENNINGS et al., 2009). Die Gruppenhaltung ist bei Pavianen laut der „Leitlinien für die Unterbringung und Pflege von Tieren, die für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendet werden“ (2007/526/EG, F., e., 4.) stets der Einzelhaltung vorzuziehen. Die Bedeutung der sozialen Haltung im Vergleich zur Einzelhaltung wurde durch mehrere Studien belegt. So war der mangelnde Zugang zu sozialen Kontakten bei Rhesus Makaken, Schimpansen und Pavianen ein Risikofaktor für Stereotypien oder auch selbst verletzendem Verhalten (LUTZ et al., 2003; LUTZ et al., 2014; NASH et al., 1999). DOYLE et al. (2008) haben bei acht männlichen, paarweise gehaltenen Makaken niedrigere fäkale Kortisol-Werte und Herzfrequenzen gemessen, als bei einzeln gehaltenen Individuen. Direkter Kontakt zu den Artgenossen oder auch zum Menschen, z.B. durch Training, kann durch Einzelhaltung entstehendes abnormales Verhalten (z.B. an den eigenen Haaren ziehen) verringern und damit das Wohlbefinden der Tiere verbessern (BOURGEOIS & BRENT, 2005).

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Swivel-Tethering-System – und damit die Einzelhaltung – war notwendig, weil die Tiere, so wie Menschen nach einer allogenen Herztransplantation, mehrmals täglich immunsuppressive Medikamente (beispielsweise MMF) benötigten, um das Schweineherz nicht abzustößen. In der vorliegenden Arbeit fand durch das Training und Beschäftigungsprogramm auf der Intensivstation eine Form des sozialen Ausgleichs statt.

Eine weitere versuchsbedingte Einschränkung war auch die immunsuppressive Behandlung nach xenogener Herztransplantation. Es ist anzunehmen, dass sich das Wohlbefinden der Paviane – ähnlich wie beim Menschen nach allogener Herztransplantation – aufgrund der Operation und Nebenwirkungen der Immunsuppressiva (Übelkeit, Infektionen) zeitweise verschlechterte und sie dann weniger motiviert im Training mitarbeiteten, beispielsweise erkennbar an einer sinkenden Trefferquote.

Einen Zusammenhang des Trainingserfolges mit postoperativen Infektionsvorgängen herzustellen ist methodisch schwierig, da Infektionen sehr selten eindeutig auftraten. Aufgrund der immunsuppressiven Behandlung blieben typische Symptome wie Fieber und Veränderungen laborchemischer Infektionsparameter (z.B. Interleukin 6, C-reaktives Protein, Leukozytenzahl) häufig aus. Überdies wurden die Versuchstiere bei geringen Hinweisen auf Infektionen frühzeitig und auch vorbeugend antibiotisch und antimykotisch behandelt. Ähnlich wie beim Menschen konnten auch bei Verdacht auf eine Infektion sehr selten Erreger im Blut nachgewiesen werden, was die Abgrenzung zu einer systemischen Entzündungsreaktion, z. B. durch eine Abstoßung, deutlich erschwerte.

Ein Zusammenhang zwischen Infektionen und einer beispielsweise sinkenden Trefferquote im Training konnte somit in der vorliegenden Arbeit nicht belegt werden. In der subjektiven Bewertung der Trainerinnen war die plötzlich abnehmende Trainingsmotivation eines der ersten Zeichen einer beginnenden Infektion, weshalb das Training möglicherweise ein gutes prognostisches Tool sein könnte, um eventuelle Infektionen zu erkennen und frühzeitig zu behandeln. Eine Bestätigung dieser These ist in dieser Arbeit aufgrund der Methodik und der unzureichenden Daten jedoch nicht möglich, sollte jedoch Gegenstand weiterer Studien sein.

4.2. Örtliche Gegebenheiten im Training

Die örtlichen Gegebenheiten im präoperativen Training unterschieden sich deutlich von denen der Intensivstation und beeinflussten die Auswertung sowie möglicherweise den Trainingsfortschritt. Videoaufnahmen, auf der ein Pavian während einer gesamten Trainingseinheit im Blickfeld der Kamera blieb, waren in der präoperativen Haltung durch den großen Bewegungsradius nicht immer möglich. Außerdem beeinflusste möglicherweise die Anwesenheit des Partnertieres in der Gruppenhaltung auch die Aufmerksamkeit und die Konzentration des Pavians im Training.

Die Gegebenheiten auf der Intensivstation wichen hiervon ab. Durch den eingeschränkten Bewegungsradius war eine Videoaufnahme von Trainingsbeginn bis Trainingsende möglich. Auch änderte sich nach der Verlegung auf die Intensivstation das Personal, welches für die Fütterung und Versorgung zuständig war. Insbesondere die Haltung in Einzelkäfigen, in welcher der direkte körperliche Kontakt zum Partnertier nicht möglich war, beeinflusste vermutlich das Training. Im Training profitierten hiervon möglicherweise die rangniedrigeren Tiere, da sie plötzlich unbeschränkten Zugang zum Belohnungsfutter hatten. Zudem hatten die Paviane vermutlich durch die Einzelhaltung eine höhere Motivation zur Interaktion mit dem Personal.

Ein Vergleich zwischen prä- und postoperativem Trainingserfolg sowie zwischen prä- und postoperativem Verhalten während des Trainings wäre erstrebenswert gewesen, jedoch im Fall der vorliegenden Arbeit statistisch nicht aussagekräftig, da präoperativ zu wenig Videoaufnahmen vorhanden waren. Zukünftig könnte ein solcher Vergleich die Hypothese bestätigen, dass die Bedingungen auf der Intensivstation für die Trainingsmotivation und Aufmerksamkeit der Paviane förderlich waren.

4.3. Trainingsmethodik

4.3.1. Nicht-standardisiertes Training

Das erfolgreiche Training der oralen Medikamenteneinnahme war Voraussetzung für die Rückführung in die Gruppenhaltung und somit oberstes Trainingsziel. Im gesamten Training der vorliegenden Arbeit, speziell jedoch in der oralen Medikamenteneinnahme, wurde die Trainingsmethode kontinuierlich an das jeweilige Individuum und dessen Vorlieben angepasst, um den möglichst besten Trainingserfolg zu erzielen. Die Wahl der passenden Methode wurde einer besseren Auswertbarkeit und Einheitlichkeit im Training vorangestellt.

Es wurde vorab auch nicht festgelegt, wie viele Minuten eine Trainingseinheit dauern sollte. Die drei Trainerinnen zogen es vor, den Zeitpunkt zum Beenden einer Trainingseinheit an das Individuum und die jeweilige Trainingseinheit anzupassen, damit das Tier immerzu einen möglichst erfolgreichen und frustrationsfreien Trainingsabschluss hatte. Somit sollte bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu der Anzahl an Trainingseinheiten, die benötigt wurden, um einen Teilerfolg zu erreichen, berücksichtigt werden, dass die Dauer der Trainingseinheiten variieren konnte.

Die vorliegende Arbeit begleitete das Training, wie es stattfand. Es trainierten drei verschiedene Trainerinnen, die zwar gleichzeitig fortgebildet wurden, dennoch individuelle Eigenschaften mit sich brachten. Auch wenn die drei Trainerinnen im regelmäßigen Austausch zum Trainingsfortschritt waren und gemeinsam die Trainingseinheiten reevaluierten, ist es wahrscheinlich, dass jede Trainerin anders trainierte.

Zusätzlich zu der individuellen Trainingsbereitschaft der Tiere sind durch die verschiedenen Eigenschaften der Trainerinnen allgemeingültige Aussagen zu der Trainingsdauer, die benötigt wird, bis ein Pavian ein Trainingsziel erfolgreich ausführt, nicht möglich.

4.3.2. Bestärker

Die bei allen intensiviert trainierten Pavianen beobachtete Abnahme der Bestärkerquote, wenngleich diese nur bei Sid signifikant war, war ein Beleg für die zunehmende Schwierigkeit, im Trainingsverlauf passende hochwertige Bestärker für das Individuum zu finden. Im Training der vorliegenden Arbeit wurde bei der Verwendung des Belohnungsfutters viel variiert (Tabelle XIII-4) und bei Bedarf wurden innerhalb einer Trainingsphase auch nicht mehr gegessene Bestärker ausgetauscht, um die Motivation der Tiere stets möglichst hochzuhalten. Diese fehlende Kontinuität der im Training eingesetzten Bestärker verhinderte jedoch eine Auswertung hinsichtlich der individuell präferierten Geschmacksrichtungen eines jeden Pavians.

Eine Erklärungsmöglichkeit für die notwendige Vielfalt der Bestärker ist, dass der Appetit je nach Befinden des Pavians (z.B. infektionsbedingt) oder abhängig von Medikamentennebenwirkungen (z.B. Übelkeit) wechselte. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ist, dass die Tiere es durch den Wunsch nach Abwechslung lernten, dass ein anderes, möglicherweise hochwertigeres Belohnungsfutter bald folgen würde, wenn sie einen Bestärker nicht mehr aßen. Allerdings gibt es hierzu keine vergleichbaren Studien, die diese These stützen oder widerlegen.

4.4. Dokumentation und Auswertung

4.4.1. Trainingsprotokolle

Eine Limitation der Dokumentation war, dass bei den Pavianen der Gruppe I nicht zu jeder Trainingseinheit des einfachen Trainings Trainingsprotokolle vorhanden waren. Zusätzlich zum Trainingsprotokoll wurde die Medikamenteneinnahme jedoch auch auf dem Tagesprotokoll dokumentiert. Schriftlich festgehalten wurde auf beiden Protokollen das einzunehmende Medikament, dessen Darreichungsform (Tablette oder Suspension, mit oder ohne Fruchtsaft) und die davon tatsächlich eingenommene Menge. Anhand beider Protokolle konnte so der eingenommene Anteil jeder verabreichter Medikamenten-Dosis in Prozent und die angewandte Trainingsmethode (Mischen in Saft oder pure Tablette) ausgewertet werden. Auf beiden Protokollen wurde jedoch nicht dokumentiert, wie lange eine Trainingseinheit andauerte oder welcher Bestärker für die erfolgreiche Einnahme verabreicht wurde.

Das andere Trainingsprotokoll für das intensivierte Training der Paviane der Gruppen II und III enthielt neben der Dokumentation der Treffer und Nieten für jedes Trainingsziel auch die in einer Trainingsphase eingesetzten Bestärker, deren Akzeptanz beim Pavian, als auch die Dokumentation der Dauer einer Trainingseinheit oder Trainingsphase.

4.4.2. Videoauswertung

Da nur von zwei Pavianen Videoaufnahmen gemacht werden konnten, handelt es sich in der vorliegenden ethologischen Studie nur um Einzeltierbeschreibungen, die keine Verallgemeinerung zulassen.

In der präoperativen Haltungssituation waren die Paviane Sid und Silas (Gruppe III) durch die große Bewegungsfreiheit auf manchen Videoaufnahmen nicht während der gesamten Trainingseinheit sichtbar. Die Stufenauswertung konnte in diesen Fällen stets vorgenommen werden, da die Tiere in dieser Zeit keine Treffer erzielen konnten, sondern Nieten bekamen. Dies gilt für alle Trainingsziele, außer dem Trainingsziel Abrufsignal „hier“, in welchem die Tiere in Bewegung das Zielverhalten ausführten. In der Zeit, in welcher die Paviane nicht im Blickfeld der Kamera waren, musste die Verhaltensbeobachtung jedoch pausiert werden.

4.4.3. Vergleich zwischen Protokoll- und Videoauswertung

In der Literatur werden verschiedene Methoden beschrieben, um die Effizienz und den Erfolg im Training zu quantifizieren. Zum einen kann die Anzahl der benötigten Trainingseinheiten, bis eine gewisse Aufgabe erfüllt wird, herangezogen werden (DEMANT et al., 2011). Oftmals wird dazu zusätzlich die Summe an absolvierten Trainingsminuten angegeben, bis eine Aufgabe erfüllt wurde (SCHAPIRO et al., 2003; VIDEAN et al., 2005). In der vorliegenden Arbeit wurde die Dauer der einzelnen Trainingseinheiten von den drei Trainerinnen auf den Protokollen nicht genau genug dokumentiert, sodass lediglich die Anzahl der Trainingseinheiten bestimmt wurde. In die Dauer einer Trainingseinheit oder Trainingsphase wurden beispielsweise kurze Trainingspausen zwischen den Trainingseinheiten miteinberechnet, in welchen die Trainerin etwa die zu Neige gehenden Bestärker auffüllte, die Kamera neu ausrichtete oder für die nächste Trainingseinheit das spezifische Trainingsobjekt vorbereitete. Die Summe der absolvierten Trainingsminuten konnte in der vorliegenden Arbeit bei Sid und Silas auch über die Videoaufnahmen nicht ermittelt werden, da nicht jedes Training mittels Videoaufnahme aufgezeichnet wurde (mindestens zweimal wöchentlich).

Die Videoauswertung ist vermutlich der Protokollauswertung in Bezug auf Genauigkeit und Objektivität überlegen, da der Videobeobachter zum Auswerten eines Videos unbegrenzt Zeit zur Verfügung hat, da er es jederzeit pausieren und Passagen wiederholen kann. Gleichzeitig ist zu bedenken, dass eine Auswertung von Videoaufnahmen sehr zeitaufwendig und möglicherweise nicht immer realisierbar ist. Auch bei der vorliegenden Arbeit wurden die Trainingseinheiten eines Trainingszieles, abhängig von der verfügbaren Anzahl und Bildqualität der jeweiligen Videoaufnahme, lediglich ein- bis zweimal pro Woche ausgewertet, um den zeitlichen Aufwand in einem zu bewältigenden Rahmen zu halten.

Final lässt sich das Fazit ziehen, dass die Auswertung des Trainingserfolges mittels eines schriftlichen Protokolls zwar vermutlich die ungenauere Methode ist, sich unter Umständen aber als die praktikablere Alternative darstellt. Entscheidet man sich für die Protokollauswertung, sollte dabei, wenn möglich, die protokollarische Dokumentation zeitgleich zum Training durch eine zweite anwesende Person vollzogen werden, damit Treffer, Nieten und Dauer der Trainingseinheit direkter (zeitgleich) erfasst werden können.

4.5. Punktionsversuche

Punktionsversuche (Treffer der Stufe 4 bzw. 5 des Injektionstrainings am Oberschenkel bzw. am Unterarm) wurden nur trainiert, wenn die Mitarbeit und die Trefferquoten der vorherigen Stufe (Reize mit gesteigerter Intensität) hoch waren und über mehrere Trainingseinheiten stabil gehalten wurden und daher eine hohe Erfolgswahrscheinlichkeit bestand. Dies diente dazu, Frustration und Aversionen gegenüber dem auf Freiwilligkeit basierenden Training der vorliegenden Arbeit zu vermeiden.

Wiederholte Punktionsversuche waren im Training jeweils nur bei den Pavianen Luigi und Silas erfolgreich, wohingegen Laszlo und Sid diese Teilerfolge nicht erreichten. Dies ergab sich bei Laszlo und Sid wahrscheinlich nicht nur durch einen ausbleibenden Trainingsfortschritt, sondern auch aufgrund der fehlenden Punktionsversuche insgesamt. Sid kooperierte zwar während eines Punktionsversuches am Unterarm, allerdings gab es danach aufgrund der mangelnden Mitarbeit und niedrigen Trefferquote keinen erneuten Punktionsversuch. Zudem fanden bei Sid keine Punktionsversuche am Oberschenkel statt, da seine Mitarbeit und die Trefferquoten hierfür zu niedrig waren. Laszlo kooperierte während eines Punktionsversuches am Oberschenkel, jedoch gab es hier danach, aufgrund des näher rückenden Trainingsendes, keinen erneuten Punktionsversuch.

Es ist denkbar, dass auch bei Sid und Laszlo ein größerer Erfolg möglich gewesen wäre, wenn Punktionsversuche öfter mit ihnen trainiert worden wären. Da jedoch von den Trainerinnen ein frustrationsfreies Training angestrebt wurde und keine Aversionen dem Trainingsziel gegenüber aufgebaut werden sollten, wurden Punktionsversuche nur dann durchgeführt, wenn eine hohe Erfolgswahrscheinlichkeit bestand.

4.6. Kontrollbedingung und Präferenztest

Die Paviane wurden für die Kontrollbedingung und den Präferenztest nicht separiert, da das Separieren eines Tieres von der Gruppe Stress auslösen kann (LAULE & WHITTAKER, 2007). Es existierte in dem präoperativen Haltungssystem keine Möglichkeit, die untrainierten Paviane stressfrei voneinander zu separieren, z.B. über einen transpondergesteuerten Zugang zum Trainingsraum, der von jeweils nur einem Individuum jederzeit betreten und wieder verlassen werden könnte. Auch sollten die Kontrollbedingung und der Präferenztest am untrainierten Pavian stattfinden, sodass ein Separieren vorab nicht trainiert werden konnte.

Die gemeinsame Testsituation war von Nachteil, da das ranghöhere Tier in der Kontrollbedingung und im Präferenztest immer zuerst vom Tablett auswählte und für das rangniedrigere Tier nur eine Restauswahl zurückblieb. Um trotzdem zu gewährleisten, dass das rangniedrigere Tier mindestens ein Futterstück jeder Kategorie probieren konnte, wurden beiden Pavianen die zu testenden Futterstücke jeweils vier Testphasen hintereinander angeboten, bis auch das rangniedrigere Tier zu jedem Futterstück mindestens einmal Zugang bekommen hatte.

Ein weiterer Nachteil war, dass beide Paviane jederzeit aus dem Blickfeld der Kamera verschwinden konnten. Dies behinderte die Verhaltensauswertung per Video. Die vollständige Einnahme- und der Schluckprozess konnten nicht beurteilt werden. Es ist denkbar, dass das für 10 Sekunden im Mund behaltene Futterstück vom Pavian nach Ablauf der Zeit und an einem anderen Aufenthaltsort wieder ausgespuckt oder aus der Backentasche genommen wurde.

Die Kontrollbedingung diente als Test, ob ein Medikament auch ohne Training eingenommen worden wäre. Eine weitere Limitation der Kontrollbedingung war, dass es nicht möglich war, den Pavianen vor der Herztransplantation die später einzunehmenden Medikamente mit Wirkstoff zu verabreichen. Daher konnten zu diesem Zeitpunkt nur Aussagen über ähnlich schmeckende, aber wirkstofffreie Tabletten gemacht werden.

Bei vier weiteren Pavianen, welche nicht Teil der Arbeit darstellten, wurde ebenfalls die Kontrollbedingung durchgeführt. Unsystematische Beobachtungen ergaben, dass einer der Paviane wiederholte Male die bittere Kautablette, die als Kontrollbedingung im Mund behalten werden sollte, schnell zwischen den Händen verrieb und scheinbar gerne aß. Die bittere Kautablette (Urbitter® Bio Kautablette), welche aus vielen verschiedenen bitteren Kräutern (z.B. Löwenzahnkrautpulver) besteht, ist vielleicht durch ihren kräftigeren Geschmack und die vielfältigen Gerüche für manche Individuen sehr reizvoll, da sie in der reizarmen Umgebung eine ausgeprägte Motivation zum Erkunden empfinden. Möglicherweise ist damit die für die Kontrollbedingung verwendete bittere Kautablette nicht optimal für diesen Test.

5. Gesamtdiskussion

Das Hauptziel des in dieser Studie untersuchten Medical Trainings bei Pavianen im präklinischen orthotopen Herztransplantationsversuch war die zuverlässige orale Einnahme der lebenswichtigen Medikamente. Nach der Transplantation mussten die Paviane auf der Intensivstation in Einzelkäfigen gehalten werden, weil sie die immunsuppressiven Medikamente durch den zentralvenösen Katheter und das Swivel-Tethering-System erhalten mussten. Das Hauptziel des Medical Trainings bestand daher darin, die Verabreichung der Medikamente durch eine sichere orale Einnahme zu ermöglichen und den zentralvenösen Katheter stillzulegen, um so die Rückführung der transplantierten Tiere in die geräumige Gruppenhaltung zu ermöglichen.

Dieses Ziel wurde mit Methoden 1 (Mischen in Saft) und II (feste Tabletten) des einfachen Trainings der oralen Medikamenteneinnahme für die Medikamente Ondansetron, ASS, Ramipril und Bisoprolol sicher bei drei von vier Pavianen der Gruppe I (Hector, Firmin, Little Joe) erreicht. Das Medikament MMF wurde nur von einem Pavian der Gruppe I (Hector) zuverlässig eingenommen. Auch im intensivierten Training wurden mit dem Methodenkomplex (Methoden 2, 3, 4 und 5), welcher auf „ehrliche“ Kommunikation setzte, bei drei der vier Paviane der Gruppen II (Laszlo und Luigi) und III (Sid) keine zuverlässige orale Einnahme von MMF erreicht. Ein Pavian (Silas) nahm nach 109 Trainingseinheiten der oralen Medikamenteneinnahme sicher MMF ein, sodass dessen venöse Applikation im Einzelkäfig ausgesetzt werden konnte. Ob dies auch in der Gruppenhaltung, im geräumigen Käfigsystem möglich gewesen wäre, konnte nicht untersucht werden, da der Pavian aufgrund einer Abstoßungsreaktion an POD 169 euthanasiert wurde. Weitere Trainingsziele des intensivierten Trainings, wie Abrufsignal „hier“, Zahntarget und Speichelentnahme, Injektionstraining am Unterarm und Oberschenkel, Sitztargettraining, Karabinertraining und Apportiertraining wurden zufriedenstellend erreicht, was unter anderem an der hohen Trefferquote zu sehen war. Außerdem wurde durch das Medical Training ein Vertrauensverhältnis zu den Trainerinnen aufgebaut.

Die vorliegende Dissertation untersuchte das Medical Training, das im Rahmen des Transplantationsversuches bei den Pavianen durchgeführt wurde. Es handelte sich also nicht um eine experimentelle Arbeit, sondern um die ethologische Begleitung des stattfindenden, behördlich genehmigten Tierversuches. Das Medical Training erfolgte nicht standardisiert, sondern wurde immer individuell an die Tiere und die aktuellen versuchsabhängigen Bedingungen angepasst. So wurde das Training immer wieder abgeändert und weiterentwickelt und auch von den drei Trainerinnen nicht immer exakt gleich ausgeführt.

Durch die begrenzte Anzahl an untersuchten Pavianen sowie die unterschiedlichen Trainingsbedingungen ist daher keine Verallgemeinerung der Ergebnisse möglich. Es handelt sich vielmehr um aussagekräftige Einzelfallbeschreibungen, die die großen individuellen Unterschiede der einzelnen Paviane widerspiegeln. Tiertraining sollte nicht nach einem starren Schema standardisiert erfolgen, sondern immer individuell an die Eigenschaften und Lernfortschritte des Einzeltiers angepasst werden. Diese Individualisierung ist essenziell für den Erfolg des Trainings. Flexibel zu sein und sich individuell an die Erfordernisse anzupassen, spricht daher für eine hohe Qualität des Tiertrainings. Im vorliegenden Fall waren diese Erfordernisse zum einen durch die Individualität der Paviane gegeben, zum anderen durch die speziellen Versuchsbedingungen (Intensivtherapie nach Herztransplantation). Berücksichtigt man diese versuchsbedingten Erschwernisse, ist das Medical Training der Paviane in der vorliegenden Arbeit insgesamt als sehr erfolgreich zu betrachten.

6. Beantwortung der Haupt- und Nebenfragen

6.1. Beantwortung der Hauptfrage

Ist es möglich die Paviane im Rahmen der präklinischen orthotopen Herztransplantation in der vorgegebenen Zeit und trotz der versuchsbedingten Erschwernisse erfolgreich im Medical Training, insbesondere der verlässlichen Einnahme der Medikamente, zu trainieren?

Bei einem von vier Pavianen der Gruppe I (Hector) war die zuverlässige orale Einnahme von MMF über ein Medikamenten-Saft-Gemisch möglich. Während ein Pavian der Gruppe I (Helmund) nicht in der oralen Medikamenteneinnahme trainiert werden konnte, da er keinen Fruchtsaft trank, nahmen zwei Paviane der Gruppe I (Firmin und Little Joe) die anderen verabreichten Medikamente zuverlässig über Saft oder auch als feste Tabletten ein, jedoch nicht MMF.

Im intensivierten Training wurden alle Teilerfolge in der vorgegebenen Zeit und trotz der Erschwernisse von mindestens einem Pavian erreicht. Nicht jeder Teilerfolg wurde jedoch von allen vier Pavianen erreicht. Misserfolge (nicht erreichte Teilerfolge und niedrigere Trefferquoten) betrafen insbesondere die Trainingsziele orale Medikamenteneinnahme, Injektionstraining am Unterarm und Injektionstraining am Oberschenkel. Die Gesamt-Trefferquote war bei allen vier Pavianen hoch. Bei Sid und Silas nahm die Trefferquote teilweise gegen Versuchsende wieder ab. Vermutlich gab es eine erhebliche Beeinträchtigung des Trainingserfolgs der oralen Medikamenteneinnahme durch die vielen verschiedenen, teilweise schlecht schmeckenden Medikamente. Nur bei einem von vier intensiviert trainierten Pavianen konnte die intravenöse Applikation von MMF durch dessen vollständige orale Einnahme ersetzt werden.

Es ist demnach möglich die Paviane im Rahmen der präklinischen orthotopen Herztransplantation erfolgreich im Medical Training zu trainieren. Jedoch ist die zuverlässige orale Medikamenteneinnahme des bitteren Medikaments MMF, möglicherweise auch durch die versuchsbedingten Erschwernisse, in der vorgegebenen Zeit nicht bei jedem Pavian realisierbar.

6.2. Beantwortung der Nebenfragen

1. Gibt es bestimmte Trainingsziele, bei denen über alle Individuen hinweg bessere Trainingserfolge erreicht wurden (z.B. höhere Anzahl von Pavianen, die die Teilerfolge eines Trainingszieles erreichen, schnelleres Erreichen der Teilerfolge des Trainingszieles, etc.)? Zeigt der Pavian im Training dieser Trainingsziele auch eine höhere Kooperationsbereitschaft (z.B. längeres Verbleiben auf der Trainingsposition)?

Im Allgemeinen hatten das Training der oralen Medikamenteneinnahme, das Injektionstraining am Unterarm sowie das Injektionstraining am Oberschenkel mehr Misserfolge, niedrigere Trefferquoten und eine schlechtere Mitarbeit als das Training der anderen Zielverhalten. Vermutlich führten insbesondere die verschiedenen aversiven Reize dieser Trainingsziele dazu, dass die Paviane weniger motiviert mitarbeiteten.

2. Muss die orale Medikamenteneinnahme trainiert werden, oder nehmen die Paviane die Tabletten auch ohne Training ein?

Es war nicht möglich, präoperativ zu testen, ob die Paviane die Tabletten mit Wirkstoff auch ohne Training eingenommen hätten. Die bitteren Kautabletten ohne Wirkstoff jedoch, die als Kontrollbedingung von Sid und Silas im Mund behalten werden sollten, wurden von beiden Pavianen nicht ohne Training eingenommen.

3. Welche Faktoren können die Trainingserfolge der einzelnen Paviane beeinflussen?

Die Erfolge der zwei jeweils zweiten Paviane im Training (Luigi und Silas) lassen vermuten, dass die beiden Paviane über Imitation ihres Partnertieres lernten. Allerdings muss diese These durch weitere Untersuchungen mit höheren Fallzahlen belegt werden.

Die Ergebnisse des Pavians Silas lassen die Vermutung zu, dass einzeln gehaltene rangniedrigere Tiere eine höhere Motivation haben, an Leckerbissen zu gelangen und aufgrund vorhergehender Erfahrungen eine größere Duldsamkeit gegenüber unangenehmen Manipulationen besitzen. Medical Training könnte deshalb bei rangniedrigeren Tieren in Einzelhaltung einfacher und erfolgreicher sein. Auch diese Vermutung sollte in weiteren Studien untersucht werden.

4. Welche tierindividuellen Unterschiede treten während des Trainings im Verhalten der Tiere auf?

Es traten erhebliche individuelle Unterschiede im gezeigten Verhalten während des Trainings der Paviane Sid und Silas auf. Während Silas im Training unruhiger und aufgeregter wirkte, wirkte Sid währenddessen ruhiger.

5. Wie entwickelt sich erwünschtes und unerwünschtes Verhalten im Laufe des Trainings?

Da die meisten unerwünschten Verhaltensweisen (z.B. aggressives Verhalten oder agonistische Vokalisationen) im Training der vorliegenden Arbeit bei Sid und Silas gar nicht oder nur sehr selten auftraten und sich erwünschte Verhaltensweisen (affiliative Vokalisationen) bei beiden Pavianen häuften, stützen die Ergebnisse der durchgeführten Verhaltensstudie die These, dass die Paviane die Trainerinnen nicht als Bedrohung sahen und, dass das Training einen positiven Effekt auf den Vertrauensaufbau zwischen Tier und Trainerin hatte.

6. Welche Auswirkungen haben Time-Outs auf das Verhalten?

Unter Anderem nahmen bei Sid und Silas affiliative Vokalisationen in den Time-Outs ab und bei Silas das Schütteln zu. Schütteln kann beim Pavian als Konfliktverhalten auftreten. Es ist möglich, dass die Unterbrechung des Trainings und der Möglichkeit Leckerbissen zu bekommen frustrierend war für Silas. Es gilt darauf zu achten, dass Time-Outs im Training von den Tieren als unangenehm empfunden werden könnten. Sie sollten nur mit größter Sorgfalt und nur, wenn notwendig, angewendet werden.

7. Empfehlungen (für die Praxis)

- Es empfiehlt sich ein großes Spektrum an verschiedensten Bestärkern bereitzuhalten, um flexibel auf die Präferenzen des Pavians eingehen zu können und den Trainingsprozess dadurch zu beschleunigen.
- Bevor man den Pavian intensiv in der oralen Medikamenteneinnahme trainiert, sollte man testen, ob der Pavian das Medikament in Saft (oder Futter) gemischt annimmt, da diese Methode weniger zeitaufwendig ist und mit einigen Medikamenten auch zum Erfolg führen kann. Man sollte hierbei jedoch weiterhin „ehrlich“ kommunizieren, sodass der Pavian nicht überlistet wird und das Vertrauensverhältnis nicht beeinträchtigt wird.
- Man kann die Paviane mittels Desensibilisierung an schlecht schmeckende Medikamente heranzuführen, um Aversionen gegenüber dem Geschmack zu reduzieren.
- Die parenterale Applikation von Medikamenten über subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Injektionen sollte neben der oralen Medikamenteneinnahme intensiv trainiert werden, um eine Alternative zu haben, wenn der Pavian in der Gruppenhaltung die Einnahme *per os* verweigert.
- Es empfiehlt sich während einer Trainingsphase das mit verschiedenen aversiven Reizen verbundene Medical Training zwischendurch mit anderen nicht-aversiven Trainingseinheiten (z.B. Apportiertraining) aufzulockern.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der präklinischen Xenotransplantation eines Schweineherzens in einen Pavian ist die kontinuierliche Versorgung mit immunsuppressiven Medikamenten notwendig, um eine Abstoßung des Herzens zu verhindern. Üblicherweise werden den Pavianen hierzu zentralvenöse Zugänge implantiert und diese dann zum Eigenschutz einzeln gehalten. Für Langzeitversuche (> 180 Tage) ist die Rückführung der Paviane in die Gruppenhaltung erforderlich, wofür jedoch eine verlässliche Einnahme der Medikamente *per os* unabdingbar ist. Ein vorrangiges Ziel des Medical Trainings war demnach, den Versuchstieren die orale Medikamenteneinnahme beizubringen. Die vorliegende ethologische Studie begleitete den Tierversuch wissenschaftlich und untersuchte, ob die Paviane in der vorgegebenen Zeit und trotz der versuchsbedingten Erschwernisse erfolgreich trainiert werden konnten.

Hierfür wurde von acht herztransplantierten, männlichen Pavianen (*Papio anubis* und *Papio hamadryas*) das Training der oralen Medikamenteneinnahme untersucht. Vier der acht Paviane wurden zusätzlich, sowohl prä- als auch postoperativ, in sieben weiteren Trainingszielen intensiviert trainiert, beispielsweise dem Injektionstraining am Oberschenkel, dem Injektionstraining am Unterarm oder dem Zahntargettraining zur Speichelentnahme. Der Trainingserfolg der acht Paviane wurde insbesondere anhand schriftlicher Trainingsprotokolle quantifiziert. Bei zwei Individuen des intensivierten Trainings wurden zudem während des Trainings Videoaufnahmen angefertigt. Die Videoaufnahmen wurden neben dem Trainingserfolg auch hinsichtlich des Pavianverhaltens während des Trainings analysiert.

Die zuverlässige Einnahme aller Medikamente *per os* stellte die größte Herausforderung für Tier und Trainer dar. Zwei der drei Paviane, die einfach, überwiegend über das Mischen der Medikamente in Saft, trainiert wurden, verweigerten am häufigsten das bittere Medikament MMF. Die Medikamente Ondansetron, ASS, Ramipril und Bisoprolol wurden dagegen über das Mischen in Saft von den drei Pavianen zuverlässig eingenommen. Einer von vier einfach trainierten Pavianen trank nicht zuverlässig genug Saft, sodass dem Saft keine Medikamente beigemischt wurden.

Auch im intensivierten Training konnte, trotz im Mittel 21 Wochen Trainingszeit, nur bei einem von vier intensiviert trainierten Pavianen die intravenöse Verabreichung von MMF vollständig substituiert werden. Die anderen sieben angestrebten Trainingsziele wurden alle, trotz verschiedener versuchsbedingter Erschwernisse, in der vorgegebenen Zeit von mindestens zwei der vier intensiviert trainierten Paviane erreicht. So konnten beispielsweise bei zwei Pavianen wiederholte intramuskuläre Punktionen bzw. Injektionen am Oberschenkel durchgeführt werden. Auch die Trefferquote war bei den vier intensiviert trainierten Pavianen über alle Trainingsziele hinweg stets sehr hoch.

Das individuell gezeigte Verhaltensrepertoire der beiden Paviane, welches durch die Videoaufnahmen ausgewertet wurde, unterschied sich erheblich voneinander. Da sich das Verhalten im Sinne des Trainings positiv entwickelte – das Verlassen der Trainingsposition nahm ab, soziopositives Verhalten (z.B. Kontaktgrunzen) nahm zu – kann bei beiden Pavianen von einem positiven Effekt des Trainings auf das Vertrauen der Tiere gegenüber den Trainerinnen ausgegangen werden.

Das im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgewertete Medical Training ist grundsätzlich als erfolgreich zu bewerten. Jedoch ist die orale Medikamenteneinnahme, insbesondere die zuverlässige Einnahme des bitteren Medikaments MMF, möglicherweise auch durch die versuchsbedingten Erschwernisse, nicht bei jedem Pavian in der vorgegebenen Zeit realisierbar.

VII. SUMMARY

Medical training of baboons in a preclinical cardiac xenotransplantation model

In preclinical xenotransplantation of a pig heart into a baboon, immunosuppressive drugs must be administered continuously to prevent rejection of the heart. Typically, central venous catheters are implanted into the baboons for this purpose, and the animals are then housed individually for their own protection. For long-term experiments (> 180 days), the baboons must be returned to their group housing, which requires a reliable intake of the medication *per os*. Therefore, the primary objective of the medical training was to teach the laboratory animals the oral intake of drugs. This ethological study accompanied the experiment scientifically and examined whether baboons could be successfully trained despite the allotted time and experimental challenges.

For this purpose, the training of oral medication intake was analyzed in eight heart transplanted, male baboons (*papio anubis* and *papio hamadryas*). Additionally, four of the eight baboons were trained intensively, both pre- and postoperatively, to achieve seven other training goals, including injection training into the thigh, injection training into the forearm, and teeth target training to collect saliva. Training success of eight baboons was specifically quantified by using written training protocols. During the intensive training of two individuals, video recordings were made. Based on the video recordings, training success and baboon behavior during training was analyzed.

Reliable intake of all medications *per os* presented the greatest challenge to both animal and trainer. Two of three baboons, that were trained simply, predominantly via mixing the drugs in juice, most often refused the bitter drug MMF. In contrast, the drugs ondansetron, ASS, ramipril and bisoprolol were reliably taken by the three baboons via mixing in juice. One of four simply trained baboons did not reliably drink juice, so no medication was added to the juice.

Even in the intensified training, despite an average of 21 weeks of training, the intravenous administration of MMF could only be completely substituted in one of four intensively trained baboons. The other seven training goals were all achieved in the given time by at least two of the four intensively trained baboons, despite various experimental difficulties. For example, in two baboons, repeated intramuscular punctures or injections could be performed on the thigh. The hit rate was also consistently high for the four intensively trained baboons across all training targets.

The individually shown behavioral repertoire of the two baboons, which was evaluated by the video recordings, differed considerably from each other. Since the behavior developed positively in terms of the training – leaving the training position decreased, socio-positive behavior (e. g. contact grunts) increased – a positive effect of the training on the trust of the animals towards the trainers can be assumed for both baboons.

The medical training evaluated in the present thesis can be considered successful in principle. However, possibly also due to the experiment-related complications, oral drug intake, especially the reliable intake of the bitter drug MMF, is not feasible in every baboon in the given time.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- AISSAOUI, N., JOUAN, J., GOURJAULT, M., DIEBOLD, B., ORTUNO, S., HAMDAN, A., LATREMOUILLE, C., PIRRACCHIO, R., & MORSHUIS, M. (2018). Understanding Left Ventricular Assist Devices. *Blood Purif*, 46(4), 292-300. doi:10.1159/000491872
- APPEL, J. Z., BUHLER, L., & COOPER, D. K. (2001). The pig as a source of cardiac xenografts. *Journal of Cardiac Surgery*, 16(5), 345-356.
- BAILEY, L. L., NEHLSSEN-CANNARELLA, S. L., CONCEPCION, W., & JOLLEY, W. B. (1985). Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA*, 254(23), 3321-3329.
- BALCOMBE, J. P., BARNARD, N. D., & SANDUSKY, C. (2004). Laboratory routines cause animal stress. *Contemp Top Lab Anim Sci*, 43(6), 42-51.
- BARNARD, C. J. (2004). *Animal behaviour: mechanism, development, function and evolution*: Pearson Education.
- BARNARD, C. N. (1967). Human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *South African Medical Journal*, 41(48), 1271-1274.
- BARTON, R. A., & WHITEN, A. (1993). Feeding competition among female olive baboons, *Papio anubis*. *Animal Behaviour*, 46(4), 777-789. doi:10.1006/anbe.1993.1255
- BASSETT, L., BUCHANAN-SMITH, H. M., MCKINLEY, J., & SMITH, T. E. (2003). Effects of training on stress-related behavior of the common marmoset (*Callithrix jacchus*) in relation to coping with routine husbandry procedures. *J Appl Anim Welf Sci*, 6(3), 221-233. doi:10.1207/S15327604JAWS0603_07
- BATESON, M., & MARTIN, P. (2007). *Measuring behaviour: an introductory guide* (3rd ed.): Cambridge university press.

- BAUER, S. A., PEARL, D. L., LESLIE, K. E., FOURNIER, J., & TURNER, P. V. (2012). Causes of obesity in captive cynomolgus macaques: influence of body condition, social and management factors on behaviour around feeding. *Lab Anim*, 46(3), 193-199. doi:10.1258/la.2012.011120
- BEARMAN, R. (2010). Protocol for Training Select Individuals from a Large Group of Socially Housed Anubis Baboons (*Papio Anubis*). *Animal keepers' forum*, 37(10), 442-447.
- BEHREND, M. (2001). Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil. *Drug Safety*, 24(9), 645-663.
- BENTSON, K. L., CAPITANIO, J. P., & MENDOZA, S. P. (2003). Cortisol responses to immobilization with Telazol or ketamine in baboons (*Papio cynocephalus/anubis*) and rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *J Med Primatol*, 32(3), 148-160. doi:10.1034/j.1600-0684.2003.00018.x
- BERGMAN, T. J., BEEHNER, J. C., CHENEY, D. L., SEYFARTH, R. M., & WHITTEN, P. L. (2006). Interactions in male baboons: the importance of both males' testosterone. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 59(4), 480-489. doi:10.1007/s00265-005-0072-1
- BERNSTEIN, I. L. (1978). Learned taste aversions in children receiving chemotherapy. *Science*, 200(4347), 1302-1303. doi:10.1126/science.663613
- BIORENDER.COM. (o.D.). Macaque (with infusion jacket). Retrieved from <https://biorender.com/icon/species/mammals/macaque-with-infusion-jacket/> (aufgerufen am 31.01.2023)
- BLOOMSMITH, M., NEU, K., FRANKLIN, A., GRIFFIS, C., & MCMILLAN, J. (2015). Positive reinforcement methods to train chimpanzees to cooperate with urine collection. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 54(1), 66-69.
- BLOOMSMITH, M. A., BRENT, L. Y., & SCHAPIRO, S. J. (1991). Guidelines for developing and managing an environmental enrichment program for nonhuman primates. *Lab Anim Sci*, 41(4), 372-377.

- BLOOMSMITH, M. A., LAULE, G. E., ALFORD, P., & THURSTON, R. H. (1994). Using training to moderate chimpanzee aggression during feeding. *Zoo Biology*, 13(6), 557-566.
- BOURGEOIS, S., & BRENT, L. (2005). Modifying the behaviour of singly caged baboons: evaluating the effectiveness of four enrichment techniques. *Animal Welfare*, 14(1), 71-81.
- BRENNER, D. A. (2017). Thomas E. Starzl: Transplantation pioneer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(41), 10808-10809. doi:10.1073/pnas.1714008114
- BUCHANAN-SMITH, H. M. (2011). Environmental enrichment for primates in laboratories. *Advances in Science and Research*, 5(1), 41-56. doi:10.5194/asr-5-41-2010
- BUNNAPRADIST, S., & AMBUHL, P. M. (2008). Impact of gastrointestinal-related side effects on mycophenolate mofetil dosing and potential therapeutic strategies. *Clin Transplant*, 22(6), 815-821. doi:10.1111/j.1399-0012.2008.00892.x
- BYRNE, G. W., & MCGREGOR, C. G. (2012). Cardiac xenotransplantation: progress and challenges. *Curr Opin Organ Transplant*, 17(2), 148-154. doi:10.1097/MOT.0b013e3283509120
- CALL, J., & TOMASELLO, M. (1995). Use of social information in the problem solving of orangutans (*Pongo pygmaeus*) and human children (*Homo sapiens*). *J Comp Psychol*, 109(3), 308-320. doi:10.1037/0735-7036.109.3.308
- CALNE, R. Y. (1970). Organ transplantation between widely disparate species. *Transplant Proc*, 2(4), 550-556.
- CAMBIAGHI, M., & SACCHETTI, B. (2015). Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936). *J Neurol*, 262(6), 1599-1600. doi:10.1007/s00415-015-7743-2
- CARREL, A., & GUTHRIE, C. C. (1905). Functions of a Transplanted Kidney. *Science*, 22(563), 473. doi:10.1126/science.22.563.473

- CARREL, A., & LINDBERGH, C. A. (1935). The Culture of Whole Organs. *Science*, 81(2112), 621-623. doi:10.1126/science.81.2112.621
- CASSU, R. N., MELCHERT, A., CANOA, J. T., & MARTINS, P. D. (2014). Sedative and clinical effects of the pharmacopuncture with xylazine in dogs. *Acta Cir Bras*, 29(1), 47-52. doi:10.1590/s0102-86502014000100007
- CASTLES, D. L., & WHITEN, A. (1998). Post-conflict behaviour of wild olive baboons. II. Stress and self-directed behaviour. *Ethology*, 104(2), 148-160.
- CEDERWALL, M. (2014). *Positive reinforcement training for laboratory mice*. (Degree Project in Veterinary Medicine). Swedish University of Agricultural Science, Uppsala. Retrieved from https://stud.epsilon.slu.se/6521/7/cedervall_m_140319.pdf (aufgerufen am 24.02.23)
- CIFARELLI, P. S. (1985). Baby fae. *West J Med*, 142(3), 401-402.
- CLARK, R. E. (2004). The classical origins of Pavlov's conditioning. *Integrative Physiological & Behavioral Science*, 39, 279-294.
- COELHO, A. M., Jr., & BRAMBLETT, C. A. (1981). Effects of rearing on aggression and subordination in papio monkeys. *Am J Primatol*, 1(4), 401-412. doi:10.1002/ajp.1350010405
- COELHO JR, A. M., & BRAMBLETT, C. A. (1981). Interobserver agreement on a molecular ethogram of the genus Papio. *Animal Behaviour*, 29(2), 443-448.
- COLEMAN, K., PRANGER, L., MAIER, A., LAMBETH, S. P., PERLMAN, J. E., THIELE, E., & SCHAPIRO, S. J. (2008). Training rhesus macaques for venipuncture using positive reinforcement techniques: a comparison with chimpanzees. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 47(1), 37-41.
- COOPER, D. K. (2012). A brief history of cross-species organ transplantation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 25(1), 49-57. doi:10.1080/08998280.2012.11928783
- COOPER, D. K., GOLLACKNER, B., & SACHS, D. H. (2002). Will the pig solve the transplantation backlog? *Annu Rev Med*, 53(1), 133-147. doi:10.1146/annurev.med.53.082901.103900

- COOPER, D. K., KEOGH, A. M., BRINK, J., CORRIS, P. A., KLEPETKO, W., PIERSON, R. N., SCHMOECKEL, M., SHIRAKURA, R., WARNER STEVENSON, L., XENOTRANSPLANTATION ADVISORY COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR, H., & LUNG, T. (2000). Report of the Xenotransplantation Advisory Committee of the International Society for Heart and Lung Transplantation: the present status of xenotransplantation and its potential role in the treatment of end-stage cardiac and pulmonary diseases. *J Heart Lung Transplant*, 19(12), 1125-1165. doi:10.1016/s1053-2498(00)00224-2
- COOPER, D. K. C., EKSER, B., & TECTOR, A. J. (2015a). A brief history of clinical xenotransplantation. *Int J Surg*, 23(Pt B), 205-210. doi:10.1016/j.ijssu.2015.06.060
- COOPER, D. K. C., EKSER, B., & TECTOR, A. J. (2015b). Immunobiological barriers to xenotransplantation. *Int J Surg*, 23(Pt B), 211-216. doi:10.1016/j.ijssu.2015.06.068
- COWAN, P. J., & ROBSON, S. C. (2015). Progress towards overcoming coagulopathy and hemostatic dysfunction associated with xenotransplantation. *Int J Surg*, 23(Pt B), 296-300. doi:10.1016/j.ijssu.2015.07.682
- CROUTHAMEL, B., & SACKETT, G. (2004). Oral medication administration: Training monkeys to take juice from a syringe. *Laboratory Primate Newsletter*, 43(1), 14-15.
- DANDEL, M., LEHMKUHL, H. B., KNOSALLA, C., & HETZER, R. (2010). Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation. *Transplant Immunology*, 23(3), 93-103. doi:10.1016/j.trim.2010.04.007
- DEMANT, H., LADEWIG, J., BALSBY, T. J. S., & DABELSTEEN, T. (2011). The effect of frequency and duration of training sessions on acquisition and long-term memory in dogs. *Applied Animal Behaviour Science*, 133(3), 228-234. doi:10.1016/j.applanim.2011.05.010

- DESCHAMPS, J. Y., ROUX, F. A., SAI, P., & GOUIN, E. (2005). History of xenotransplantation. *Xenotransplantation*, 12(2), 91-109. doi:10.1111/j.1399-3089.2004.00199.x
- DESMOND, T., & LAULE, G. (1994). Use of positive reinforcement training in the management of species for reproduction. *Zoo Biology*, 13(5), 471-477.
- DIAMOND, L. E., QUINN, C. M., MARTIN, M. J., LAWSON, J., PLATT, J. L., & LOGAN, J. S. (2001). A human CD46 transgenic pig model system for the study of discordant xenotransplantation. *Transplantation*, 71(1), 132-142.
- DIBARDINO, D. J. (1999). The history and development of cardiac transplantation. *Texas Heart Institute Journal*, 26(3), 198.
- DIMARTINI, A. F., DEW, M. A., & TRZEPACZ, P. T. (2005). Organ transplantation. *Focus*, 3(2), 280-303.
- DOMJAN, M. P. (2014). *The principles of learning and behavior*: Cengage Learning.
- DOREY, N. R., & COX, D. J. (2018). Function matters: a review of terminological differences in applied and basic clicker training research. *PeerJ*, 6, e5621. doi:10.7717/peerj.5621
- DOYLE, L. A., BAKER, K. C., & COX, L. D. (2008). Physiological and behavioral effects of social introduction on adult male rhesus macaques. *American journal of primatology*, 70(6), 542-550. doi:10.1002/ajp.20526
- DSO, D. S. O. (2021). Jahresbericht - Organspende und Transplantation in Deutschland 2020. Retrieved from <https://www.dso.de/organspende/statistiken-berichte/jahresbericht> (aufgerufen am 04.02.2023)
- DSO, D. S. O. (2022a). Entscheidung zur Organspende. Retrieved from <https://www.dso.de/DSO-Infografiken/Entscheidung.png> (aufgerufen am 29.01.2023)

- DSO, D. S. O. (2022b). Indikationen für eine Herztransplantation. Retrieved from https://www.dso.de/DSO-Infografiken/Indikationen_HerzTX.png (aufgerufen am 04.02.2023)
- DSO, D. S. O. (2022c). Indikationen für eine Herztransplantation bei Kindern unter 16 Jahren - Deutschland 2021. Retrieved from https://www.dso.de/DSO-Infografiken/Indikat_Herz_Kinder.png (aufgerufen am 04.02.2023)
- DSO, D. S. O. (2022d). Jahresbericht - Organspende und Transplantation in Deutschland 2021. Retrieved from <https://www.dso.de/organspende/statistiken-berichte/jahresbericht> (aufgerufen am 04.02.2023)
- DSO, D. S. O. (2022e). Warteliste Herz - Deutschland 2021. Retrieved from https://www.dso.de/DSO-Infografiken/WL_Herz.PNG (aufgerufen am 04.02.2023)
- EASLEY, S. P., & COELHO, A. M. (1991). Is Lipsmacking an Indicator of Social Status in Baboons? *Folia Primatologica*, 56(4), 190-201. doi:10.1159/000156547
- ELLIS, L. (1995). Dominance and reproductive success among nonhuman animals: a cross-species comparison. *Ethology and sociobiology*, 16(4), 257-333.
- FEHLMANN, G., O'RIAIN, M. J., HOPKINS, P. W., O'SULLIVAN, J., HOLTON, M. D., SHEPARD, E. L., & KING, A. J. (2017). Identification of behaviours from accelerometer data in a wild social primate. *Animal Biotelemetry*, 5(1), 1-11.
- FENG, L. C., HOWELL, T. J., & BENNETT, P. C. (2016). How clicker training works: Comparing Reinforcing, Marking, and Bridging Hypotheses. *Applied Animal Behaviour Science*, 181, 34-40. doi:10.1016/j.applanim.2016.05.012
- FRIEDMAN, S. G. (2009). What's wrong with this picture? Effectiveness is not enough. *Journal of Applied Companion Animal Behavior*, 3(1), 41-45.
- FRIEDMAN, S. G. (2013). Hierarchy Road Map - German. Retrieved from https://www.behaviorworks.org/files/downloadable_art/Hierarchy-Road-Map-curve-german_R1.png (aufgerufen am 06.02.2023)

- FUGAZZA, C., & MIKLÓSI, Á. (2015). Social learning in dog training: The effectiveness of the Do as I do method compared to shaping/clicker training. *Applied Animal Behaviour Science*, 171, 146-151. doi:10.1016/j.applanim.2015.08.033
- GALILI, U., SHOHET, S., KOBRIN, E., STULTS, C., & MACHER, B. (1988). Man, apes, and Old World monkeys differ from other mammals in the expression of alpha-galactosyl epitopes on nucleated cells. *Journal of Biological Chemistry*, 263(33), 17755-17762.
- GIBSON, T. (1955). Zoografting: a curious chapter in the history of plastic surgery. *Br J Plast Surg*, 8(3), 234-242. doi:10.1016/s0007-1226(55)80040-9
- GILLIS, T. E., JANES, A. C., & KAUFMAN, M. J. (2012). Positive reinforcement training in squirrel monkeys using clicker training. *American journal of primatology*, 74(8), 712-720.
- GOCK, H., NOTTLE, M., LEW, A. M., D'APICE, A. J., & COWAN, P. (2011). Genetic modification of pigs for solid organ xenotransplantation. *Transplantation reviews*, 25(1), 9-20.
- GREEN, C. J., KNIGHT, J., PRECIOUS, S., & SIMPKIN, S. (1981). Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience. *Lab Anim*, 15(2), 163-170. doi:10.1258/002367781780959107
- GRIFFITH, B. P., GOERLICH, C. E., SINGH, A. K., ROTHBLATT, M., LAU, C. L., SHAH, A., LORBER, M., GRAZIOLI, A., SAHARIA, K. K., HONG, S. N., JOSEPH, S. M., AYARES, D., & MOHIUDDIN, M. M. (2022). Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. *New England Journal of Medicine*, 387(1), 35-44. doi:10.1056/NEJMoa2201422
- HAHNENKAMP, K., SÖFFKER, G., RICKELS, E., ABEL, W., & MIDDEL, C.-D. (2021). *Praxisleitfaden Organspende. Umsetzung der BfK-Richtlinie Spendererkennung in der Praxis.*

- HARDY, J. D., KURRUS, F. D., CHAVEZ, C. M., NEELY, W. A., ERASLAN, S., TURNER, M. D., FABIAN, L. W., & LABECKI, T. D. (1964). Heart Transplantation in Man. Developmental Studies and Report of a Case. *JAMA*, *188*, 1132-1140.
- HARIRI, I. M., DARDAS, T., KANWAR, M., COGSWELL, R., GOSEV, I., MOLINA, E., MYERS, S. L., KIRKLIN, J. K., SHAH, P., PAGANI, F. D., & COWGER, J. A. (2022). Long-term survival on LVAD support: Device complications and end-organ dysfunction limit long-term success. *J Heart Lung Transplant*, *41*(2), 161-170. doi:10.1016/j.healun.2021.07.011
- HATZINGER, M., STASTNY, M., P., G., & SOHN, M. (2016, 12.08.2016). Die Geschichte der Nierentransplantation. *Der Urologe*(10/2016), 7.
- HUBBARD, L. L. (1987). The Baby Fae case. *Med. & L.*, *6*, 385.
- IGLESIAS-ÁLVAREZ, D., & PATHANIA, V. (2021). LVAD as a bridge to decision complicated with pump thrombosis and infection. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, *37*(3), 341-344. doi:10.1007/s12055-020-01082-0
- IMMELMANN, K. (1982). *Wörterbuch der Verhaltensforschung*. Berlin & Hamburg: Parey.
- IMMELMANN, K. (1983). *Einführung in die Verhaltensforschung [Introduction to ethology]*: Berlin, Germany: Paul Parey Verlag.
- JANSSENS, U., MICHELS, G., KARAGIANNIDIS, C., RIESSEN, R., BUSCH, H.-J., WELTE, T., WERDAN, K., BUERKE, M., JOHN, S., & KLUGE, S. (2020). Widerspruchslösung bei der Organspende? *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*, *115*(3), 239-244.

- JENNINGS, M., PRESCOTT, M. J., BUCHANAN-SMITH, H. M., GAMBLE, M. R., GORE, M., HAWKINS, P., HUBRECHT, R., HUDSON, S., JENNINGS, M., KEELEY, J. R., MORRIS, K., MORTON, D. B., OWEN, S., PEARCE, P. C., PRESCOTT, M. J., ROBB, D., RUMBLE, R. J., WOLFENSOHN, S., & BUIST, D. (2009). Refinements in husbandry, care and common procedures for non-human primates: Ninth report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. *Laboratory animals*, 43(1_suppl), 1-47. doi:10.1258/la.2008.007143
- JENSEN, P. (2007). *The behavioural biology of dogs*. Oxfordshire, UK and Cambridge, USA: CAB International.
- KATOPODIS, A. G., WARNER, R. G., DUTHALER, R. O., STREIFF, M. B., BRUELISAUER, A., KRETZ, O., DOROBEK, B., PERSOHN, E., ANDRES, H., & SCHWEITZER, A. (2002). Removal of anti-Gal α 1, 3Gal xenoantibodies with an injectable polymer. *The Journal of clinical investigation*, 110(12), 1869-1877.
- KELLEHER, R. T., & GOLLUB, L. R. (1962). A review of positive conditioned reinforcement. *J Exp Anal Behav*, 5(4 Suppl), 543-597. doi:10.1901/jeab.1962.5-s543
- KEMP, C., REY, A., LEGOU, T., BOË, L.-J., BERTHOMMIER, F., BECKER, Y., & FAGOT, J. (2017). Vocal Repertoire of Captive Guinea Baboons (*Papio papio*). *Origins of Human Language: Continuities and Discontinuities with Nonhuman Primates*, 15.
- KHAN, S., KATARIA, P., NAKHAT, P., & YEOLE, P. (2007). Taste masking of ondansetron hydrochloride by polymer carrier system and formulation of rapid-disintegrating tablets. *AAPS PharmSciTech*, 8(2), Article 46. doi:10.1208/pt0802046
- KLAIBER-SCHUH, A., & WELKER, C. (1997). Crab-eating monkeys (*Macaca fascicularis*) can be trained to cooperate in non-invasive oral medication without stress. *Primate Report*, 11-30.

- KOBASHIGAWA, J. A., MILLER, L. W., RUSSELL, S. D., EWALD, G. A., ZUCKER, M. J., GOLDBERG, L. R., EISEN, H. J., SALM, K., TOLZMAN, D., GAO, J., FITZSIMMONS, W., FIRST, R., & STUDY, I. (2006). Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant*, 6(6), 1377-1386. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01290.x
- KUMMER, H. (1957). *Soziales Verhalten einer Mantelpavian-Gruppe*. Bern, Schweiz: Hans Huber.
- KUMMER, H. (1968). *Social organization of hamadryas baboons*: Karger Publishers.
- LAMBETH, S. P., HAU, J., PERLMAN, J. E., MARTINO, M., & SCHAPIRO, S. J. (2006). Positive reinforcement training affects hematologic and serum chemistry values in captive chimpanzees (*Pan troglodytes*). *American Journal of Primatology: Official Journal of the American Society of Primatologists*, 68(3), 245-256.
- LAMÉRIS, D. W., VERSPEEK, J., SALAS, M., STAES, N., TORFS, J. R., EENS, M., & STEVENS, J. M. (2022). Evaluating Self-Directed Behaviours and Their Association with Emotional Arousal across Two Cognitive Tasks in Bonobos (*Pan paniscus*). *Animals*, 12(21), 3002.
- LANGIN, M., KONRAD, M., REICHART, B., MAYR, T., VANDEWIELE, S., POSTRACH, J., MOKELKE, M., RADAN, J., BRENNER, P., BAUER, A., & ABICHT, J. M. (2020). Hemodynamic evaluation of anesthetized baboons and piglets by transpulmonary thermodilution: Normal values and interspecies differences with respect to xenotransplantation. *Xenotransplantation*, 27(5), e12576. doi:10.1111/xen.12576

- LANGIN, M., MAYR, T., REICHART, B., MICHEL, S., BUCHHOLZ, S., GUETHOFF, S., DASHKEVICH, A., BAEHR, A., EGERER, S., BAUER, A., MIHALJ, M., PANELLI, A., ISSL, L., YING, J., FRESCH, A. K., BUTTGEREIT, I., MOKELKE, M., RADAN, J., WERNER, F., LUTZMANN, I., STEEN, S., SJOBERG, T., PASKEVICIUS, A., QIUMING, L., SFRISO, R., RIEBEN, R., DAHLHOFF, M., KESSLER, B., KEMTER, E., KUROME, M., ZAKHARTCHENKO, V., KLETT, K., HINKEL, R., KUPATT, C., FALKENAU, A., REU, S., ELLGASS, R., HERZOG, R., BINDER, U., WICH, G., SKERRA, A., AYARES, D., KIND, A., SCHONMANN, U., KAUP, F. J., HAGL, C., WOLF, E., KLYMIUK, N., BRENNER, P., & ABICHT, J. M. (2018a). Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature*, *564*(7736), 430-433. doi:10.1038/s41586-018-0765-z
- LANGIN, M., PANELLI, A., REICHART, B., KIND, A., BRENNER, P., MAYR, T., & ABICHT, J. M. (2018b). Perioperative Telemetric Monitoring in Pig-to-Baboon Heterotopic Thoracic Cardiac Xenotransplantation. *Ann Transplant*, *23*, 491-499. doi:10.12659/AOT.909522
- LAULE, G., & WHITTAKER, M. (2007). Enhancing nonhuman primate care and welfare through the use of positive reinforcement training. *J Appl Anim Welf Sci*, *10*(1), 31-38. doi:10.1080/10888700701277311
- LAULE, G. E., BLOOMSMITH, M. A., & SCHAPIRO, S. J. (2003). The use of positive reinforcement training techniques to enhance the care, management, and welfare of primates in the laboratory. *J Appl Anim Welf Sci*, *6*(3), 163-173. doi:10.1207/S15327604JAWS0603_02
- LEIDINGER, C., HERRMANN, F., THÖNE-REINEKE, C., BAUMGART, N., & BAUMGART, J. (2017). Introducing Clicker Training as a Cognitive Enrichment for Laboratory Mice. *J Vis Exp*(121). doi:10.3791/55415
- LEVISON, P., FERSTER, C., NIEMANN, W., & FINDLEY, J. (1964). A method for training unrestrained primates to receive drug injections. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *7*(3), 253.

- LEWIS, A. (2021). A Biosemiotic Perspective on Reward-Based Animal Training Techniques. *Biosemiotics*, 14. doi:10.1007/s12304-021-09447-7
- LOWER, R., STOFER, R. C., & SHUMWAY, N. E. (1961). Homovital transplantation of the heart. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 28(1), 98.
- LU, T., YANG, B., WANG, R., & QIN, C. (2020). Xenotransplantation: current status in preclinical research. *Frontiers in immunology*, 10, 3060.
- LUND, L. H., EDWARDS, L. B., DIPCHAND, A. I., GOLDFARB, S., KUCHERYAVAYA, A. Y., LEVVEY, B. J., MEISER, B., ROSSANO, J. W., YUSEN, R. D., & STEHLIK, J. (2016). The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult heart transplantation report—2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *The Journal of heart and lung transplantation*, 35(10), 1158-1169.
- LUTTRELL, L., ACKER, L., URBEN, M., & REINHARDT, V. (1994). Training a large troop of rhesus macaques to co-operate during catching: analysis of the time investment. *Animal Welfare*, 3(2), 135-140.
- LUTZ, C., WELL, A., & NOVAK, M. (2003). Stereotypic and self-injurious behavior in rhesus macaques: a survey and retrospective analysis of environment and early experience. *Am J Primatol*, 60(1), 1-15. doi:10.1002/ajp.10075
- LUTZ, C. K., WILLIAMS, P. C., & SHARP, R. M. (2014). Abnormal behavior and associated risk factors in captive baboons (*Papio hamadryas* spp.). *Am J Primatol*, 76(4), 355-361. doi:10.1002/ajp.22239
- MARCHANT, L. F., & MCGREW, W. C. (1996). Laterality of limb function in wild chimpanzees of Gombe National Park: comprehensive study of spontaneous activities. *Journal of Human Evolution*, 30(5), 427-443.
- MARTIN, A. L., FRANKLIN, A. N., PERLMAN, J. E., & BLOOMSMITH, M. A. (2018). Systematic assessment of food item preference and reinforcer effectiveness: Enhancements in training laboratory-housed rhesus macaques. *Behavioural processes*, 157, 445-452.

- MASON, J. W. (1972). Corticosteroid response to chair restraint in the monkey. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 222(5), 1291-1294.
- MCCARTNEY, S. L., PATEL, C., & DEL RIO, J. M. (2017). Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*, 31(2), 237-248.
- MCGREEVY, P. D., & MCLEAN, A. N. (2007). Roles of learning theory and ethology in equitation. *Journal of Veterinary Behavior*, 2(4), 108-118. doi:10.1016/j.jveb.2007.05.003
- MEIJER, M., SPRUIJT, B., VAN ZUTPHEN, L., & BAUMANS, V. (2006). Effect of restraint and injection methods on heart rate and body temperature in mice. *Laboratory animals*, 40(4), 382-391.
- MELFI, V. (2013). Is training zoo animals enriching? *Applied Animal Behaviour Science*, 147(3), 299-305. doi:10.1016/j.applanim.2013.04.011
- MENNELLA, J. A., SPECTOR, A. C., REED, D. R., & COLDWELL, S. E. (2013). The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste. *Clin Ther*, 35(8), 1225-1246. doi:10.1016/j.clinthera.2013.06.007
- MENZEL, E. W. (1991). Chimpanzees (*Pan troglodytes*): Problem seeking versus the bird-in-hand, least-effort strategy. *Primates*, 32(4), 497-508. doi:10.1007/BF02381940
- MILLS, D. S. (2005). What's in a word? A review of the attributes of a command affecting the performance of pet dogs. *Anthrozoös*, 18(3), 208-221.
- MOHIUDDIN, M. M., SINGH, A. K., CORCORAN, P. C., HOYT, R. F., THOMAS III, M. L., AYARES, D., & HORVATH, K. A. (2014). Genetically engineered pigs and target-specific immunomodulation provide significant graft survival and hope for clinical cardiac xenotransplantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 148(3), 1106-1114.
- MOLESTI, S., MEGUERDITCHIAN, A., & BOURJADE, M. (2020). Gestural communication in olive baboons (*Papio anubis*): repertoire and intentionality. *Animal Cognition*, 23(1), 19-40.

- MOU, L., CHEN, F., DAI, Y., CAI, Z., & COOPER, D. K. C. (2015). Potential alternative approaches to xenotransplantation. *Int J Surg*, 23(Pt B), 322-326. doi:10.1016/j.ijssu.2015.06.085
- MUELLER, M., GOODWIN, A. K., ATOR, N. A., MCCANN, U. D., & RICAURTE, G. A. (2011). Metabolism and disposition of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") in baboons after oral administration: comparison with humans reveals marked differences. *J Pharmacol Exp Ther*, 338(1), 310-317. doi:10.1124/jpet.111.180612
- NASH, L. T., FRITZ, J., ALFORD, P. A., & BRENT, L. (1999). Variables influencing the origins of diverse abnormal behaviors in a large sample of captive chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Am J Primatol*, 48(1), 15-29. doi:10.1002/(SICI)1098-2345(1999)48:1<15::AID-AJP2>3.0.CO;2-R
- NAZARETH, A. (2021). The Animal Behavior Management Alliance's Glossary of Behavior and Training Terms. Retrieved from <https://www.theabma.org/glossary> (aufgerufen am 27.12.2021)
- NING, Z., DONG, G., TANG, H., LAN, D., & HU, H. (2017). Behavioral diversity of semi-captive hamadryas baboons (*Papio hamadryas*) on the basis of the PAE coding system. *Biodiversity Science*, 25(9), 1008.
- NIU, D., WEI, H. J., LIN, L., GEORGE, H., WANG, T., LEE, I. H., ZHAO, H. Y., WANG, Y., KAN, Y., SHROCK, E., LESHAN, E., WANG, G., LUO, Y., QING, Y., JIAO, D., ZHAO, H., ZHOU, X., WANG, S., WEI, H., GUELL, M., CHURCH, G. M., & YANG, L. (2017). Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science*, 357(6357), 1303-1307. doi:10.1126/science.aan4187
- O'BRIEN, J., HEFFERNAN, S., THOMSON, P., & MCGREEVY, P. (2008). Effect of positive reinforcement training on physiological and behavioural stress responses in the hamadryas baboon (*Papio hamadryas*). *Animal Welfare*, 17(2), 125-138.
- O'NEILL, M. (2006). The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. Whitehouse Station, New Jersey: Merck Research Laboratories, Division of Merck and Co. In (pp. 140): Inc.

- OBLASSER-MIRTL, A., & GLATZ, B. (2019). *Medical Training für Hunde: Körperpflege und Tierarztbesuche vertrauensvoll meistern* (2. Auflage ed.). München: Cadmos Verlag.
- ONIONS, D., COOPER, D. K., ALEXANDER, T. J., BROWN, C., CLAASSEN, E., FOWERAKER, J. E., HARRIS, D. L., MAHY, B. W., MINOR, P. D., OSTERHAUS, A. D., PASTORET, P. P., & YAMANOUCHI, K. (2000). An approach to the control of disease transmission in pig-to-human xenotransplantation. *Xenotransplantation*, 7(2), 143-155. doi:10.1034/j.1399-3089.2000.00047.x
- PATIENCE, C., TAKEUCHI, Y., & WEISS, R. A. (1997). Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat Med*, 3(3), 282-286. doi:10.1038/nm0397-282
- PAVLOV, I. P. (1927). *Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activities of the cerebral cortex*.
- PETERSON, G. B. (2004). A day of great illumination: BF Skinner's discovery of shaping. *Journal of the experimental analysis of behavior*, 82(3), 317-328.
- PEYROT DES GACHONS, C., BEAUCHAMP, G. K., STERN, R. M., KOCH, K. L., & BRESLIN, P. A. (2011). Bitter taste induces nausea. *Curr Biol*, 21(7), R247-248. doi:10.1016/j.cub.2011.02.028
- PFALLER-SADOVSKY, N., HURTADO-PARRADO, C., CARDILLO, D., MEDINA, L. G., & FRIEDMAN, S. G. (2020). What's in a Click? The Efficacy of Conditioned Reinforcement in Applied Animal Training: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Animals (Basel)*, 10(10). doi:10.3390/ani10101757
- PHELPS, C. J., KOIKE, C., VAUGHT, T. D., BOONE, J., WELLS, K. D., CHEN, S. H., BALL, S., SPECHT, S. M., POLEJAEVA, I. A., MONAHAN, J. A., JOBST, P. M., SHARMA, S. B., LAMBORN, A. E., GARST, A. S., MOORE, M., DEMETRIS, A. J., RUDERT, W. A., BOTTINO, R., BERTERA, S., TRUCCO, M., STARZL, T. E., DAI, Y., & AYARES, D. L. (2003). Production of alpha 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs. *Science*, 299(5605), 411-414. doi:10.1126/science.1078942

- PHILLIPS-CONROY, J. E., & JOLLY, C. J. (1981). Sexual dimorphism in two subspecies of Ethiopian baboons (*Papio hamadryas*) and their hybrids. *American Journal of Physical Anthropology*, 56(2), 115-129.
- PLATT, J. L., & CASCALHO, M. (2013). New and old technologies for organ replacement. *Curr Opin Organ Transplant*, 18(2), 179-185. doi:10.1097/MOT.0b013e32835f0887
- PRANZATELLI, M. R., TATE, E. D., TRAVELSTEAD, A. L., BAUMGARDNER, C. A., GOWDA, N. V., HALTHORE, S. N., KERSTAN, P., KOSSAK, B. D., MITCHELL, W. G., & TAUB, J. W. (2009). Insights on chronic-relapsing opsoclonus-myoclonus from a pilot study of mycophenolate mofetil. *J Child Neurol*, 24(3), 316-322. doi:10.1177/0883073808324217
- PRESCOTT, M. J., & BUCHANAN-SMITH, H. M. (2003). Training nonhuman primates using positive reinforcement techniques. *J Appl Anim Welf Sci*, 6(3), 157-161. doi:10.1207/S15327604JAWS0603_01
- PRYOR, K. (1999). *Don't shoot the dog. Revised edition*: New York: Bantam.
- RAMIREZ, K. (1999). *Animal training: successful animal management through positive reinforcement*. Waltham, USA: Karen Pryor Clicker Training.
- RAMIREZ, K. (2020). *The Eye of the Trainer: Animal Training, Transformation, and Trust*: Sunshine Books, Incorporated.
- REEMTSMA, K., MCCRACKEN, B. H., SCHLEGEL, J. U., PEARL, M. A., PEARCE, C. W., DEWITT, C. W., SMITH, P. E., HEWITT, R. L., FLINNER, R. L., & CREECH, O., Jr. (1964). Renal Heterotransplantation in Man. *Ann Surg*, 160(3), 384-410. doi:10.1097/00000658-196409000-00006
- REINHARDT, V. (1994). Caged rhesus macaques voluntarily work for ordinary food. *Primates*, 35(1), 95-98. doi:10.1007/bf02381490
- REINHARDT, V. (2003). Working with rather than against macaques during blood collection. *J Appl Anim Welf Sci*, 6(3), 189-197. doi:10.1207/S15327604JAWS0603_04

- REINHARDT, V., & COWLEY, D. (1992). In-homecage blood collection from conscious stumptailed macaques. *Animal Welfare*, 1(4), 249-255.
- REINHARDT, V., LISS, C., & STEVENS, C. (2023). Restraint Methods of Laboratory Non-Human Primates: A Critical Review. *Animal Welfare*, 4(3), 221-238. doi:10.1017/s0962728600017814
- RENDALL, D., NOTMAN, H., & OWREN, M. J. (2009). Asymmetries in the individual distinctiveness and maternal recognition of infant contact calls and distress screams in baboons. *J Acoust Soc Am*, 125(3), 1792-1805. doi:10.1121/1.3068453
- RITHALIA, A., MCDALD, C., SUEKARRAN, S., MYERS, L., & SOWDEN, A. (2009). Impact of presumed consent for organ donation on donation rates: a systematic review. *Bmj*, 338, a3162. doi:10.1136/bmj.a3162
- RITTER, N. C. (2010). Human-headed winged bull („Aladlammu“). *Iconography of Deities and Demons / Electronic Pre-Publication*, 1/6.
- ROMERO, T., & CASTELLANOS, M. A. (2009). Dominance relationships among male hamadryas baboons (*Papio hamadryas*). *Journal of Ethology*, 28(1), 113-121. doi:10.1007/s10164-009-0162-z
- ROUX, F. A., SAI, P., & DESCHAMPS, J. Y. (2007). Xenotransfusions, past and present. *Xenotransplantation*, 14(3), 208-216. doi:10.1111/j.1399-3089.2007.00404.x
- ROWELL, T. E. (1966). Hierarchy in the organization of a captive baboon group. *Anim Behav*, 14(4), 430-443. doi:10.1016/s0003-3472(66)80042-8
- ROWELL, T. E., & HINDE, R. A. (1963). Responses of rhesus monkeys to mildly stressful situations. *Animal Behaviour*, 11(2-3), 235-243. doi:10.1016/s0003-3472(63)80105-0
- RUYS, J. D., MENDOZA, S. P., CAPITANIO, J. P., & MASON, W. A. (2004). Behavioral and physiological adaptation to repeated chair restraint in rhesus macaques. *Physiol Behav*, 82(2-3), 205-213. doi:10.1016/j.physbeh.2004.02.031

- SADE, R. M. (2005). Transplantation at 100 years: Alexis Carrel, pioneer surgeon. *Ann Thorac Surg*, 80(6), 2415-2418. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.08.074
- SAPOLSKY, R. M. (1983). Endocrine aspects of social instability in the olive baboon (*Papio anubis*). *Am J Primatol*, 5(4), 365-379. doi:10.1002/ajp.1350050406
- SAVASTANO, G., HANSON, A., & MCCANN, C. (2003). The development of an operant conditioning training program for New World primates at the Bronx Zoo. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 6(3), 247-261.
- SCHAPIRO, S. J., BLOOMSMITH, M. A., & LAULE, G. E. (2003). Positive reinforcement training as a technique to alter nonhuman primate behavior: quantitative assessments of effectiveness. *J Appl Anim Welf Sci*, 6(3), 175-187. doi:10.1207/S15327604JAWS0603_03
- SCHAPIRO, S. J., PERLMAN, J. E., THIELE, E., & LAMBETH, S. (2005). Training nonhuman primates to perform behaviors useful in biomedical research. *Lab Anim (NY)*, 34(5), 37-42. doi:10.1038/labam0505-37
- SCHIER, L. A., & SPECTOR, A. C. (2019). The Functional and Neurobiological Properties of Bad Taste. *Physiol Rev*, 99(1), 605-663. doi:10.1152/physrev.00044.2017
- SCHINO, G., TROISI, A., PERRETTA, G., & MONACO, V. (1991). Measuring anxiety in nonhuman primates: effect of lorazepam on macaque scratching. *Pharmacol Biochem Behav*, 38(4), 889-891. doi:10.1016/0091-3057(91)90258-4
- SIDMAN, M. (2006). The distinction between positive and negative reinforcement: some additional considerations. *Behav Anal*, 29(1), 135-139. doi:10.1007/BF03392126
- SKINNER, B. (1953). *Science and human behavior*. New York: Macmillan.
- SKINNER, B. (1979). The shaping of a behaviorist (Particulars of my life, part 2). *New York: New York*.

- SPRINGER, D. A., & BAKER, K. C. (2007). Effect of ketamine anesthesia on daily food intake in *Macaca mulatta* and *Cercopithecus aethiops*. *Am J Primatol*, 69(10), 1080-1092. doi:10.1002/ajp.20421
- STARZL, T. E., GROTH, C. G., BRETTSCHEIDER, L., PENN, I., FULGINITI, V. A., MOON, J. B., BLANCHARD, H., MARTIN JR, A. J., & PORTER, K. A. (1968). Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Annals of surgery*, 168(3), 392.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., & WADDELL, W. R. (1963). The Reversal of Rejection in Human Renal Homografts with Subsequent Development of Homograft Tolerance. *Surg Gynecol Obstet*, 117, 385-395.
- STEEN, S., PASKEVICIUS, A., LIAO, Q., & SJOBERG, T. (2016). Safe orthotopic transplantation of hearts harvested 24 hours after brain death and preserved for 24 hours. *Scand Cardiovasc J*, 50(3), 193-200. doi:10.3109/14017431.2016.1154598
- TANIGUCHI, S., & COOPER, D. K. (1997). Clinical xenotransplantation: past, present and future. *Ann R Coll Surg Engl*, 79(1), 13-19.
- TENNIE, C., CALL, J., & TOMASELLO, M. (2012). Untrained chimpanzees (*Pan troglodytes schweinfurthii*) fail to imitate novel actions. *PLoS One*, 7(8), e41548. doi:10.1371/journal.pone.0041548
- Tierschutzbericht der Bundesregierung 2007*. (2008). Retrieved from https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/DE/Tiere/Tierschutz/Tierversuche/Tierschutzbericht_2007.html (aufgerufen am 24.02.2023)
- TODD, Z. (2018). Barriers to the adoption of humane dog training methods. *Journal of Veterinary Behavior*, 25, 28-34.
- TOMASELLO, M., CALL, J., WARREN, J., FROST, G. T., CARPENTER, M., & NAGELL, K. (1997). The ontogeny of chimpanzee gestural signals: a comparison across groups and generations. *Evolution of communication*, 1(2), 223-259.

- TOPÁL, J., BYRNE, R. W., MIKLÓSI, A., & CSÁNYI, V. (2006). Reproducing human actions and action sequences: "Do as I Do!" in a dog. *Animal cognition*, 9(4), 355-367.
- TROISI, A. (2002). Displacement activities as a behavioral measure of stress in nonhuman primates and human subjects. *Stress*, 5(1), 47-54.
- TURKKAN, J. S. (1990). New methodology for measuring blood pressure in awake baboons with use of behavioral training techniques. *J Med Primatol*, 19(5), 455-466.
- TURKKAN, J. S., & HIENZ, R. D. (1990). Behavioral performance effects of nifedipine in normotensive and renovascular hypertensive baboons. *Psychopharmacology (Berl)*, 100(1), 124-129. doi:10.1007/BF02245802
- UNIVERSITÄT CHICAGO - ORIENTALISCHES INSTITUT. (o.D.). Ausstellungsstück Lamassu. Retrieved from <https://oidb.uchicago.edu/id/10443a90-e395-4a2f-a81f-75a3b2312c1c> (aufgerufen am 29.01.2023)
- VAN SANDWIJK, M. S., BEMELMAN, F. J., & TEN BERGE, I. J. (2013). Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. *Neth J Med*, 71(6), 281-289.
- VEEDER, C. L., BLOOMSMITH, M. A., MCMILLAN, J. L., PERLMAN, J. E., & MARTIN, A. L. (2009). Positive reinforcement training to enhance the voluntary movement of group-housed sooty mangabeys (*Cercocebus atys atys*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 48(2), 192-195.
- VIDEAN, E. N., FRITZ, J., MURPHY, J., BORMAN, R., SMITH, H. F., & HOWELL, S. (2005). Training captive chimpanzees to cooperate for an anesthetic injection. *Lab Anim (NY)*, 34(5), 43-48. doi:10.1038/labanim0505-43
- VON WIETERSHEIM, A. L. (2006). *Lerntraining bei Laborhunden zur Verminderung der Belastung bei versuchsähnlichen Manipulationen*. (Dissertation). Ludwig-Maximilians-Universität München, München.
- WALLIS, C., & HOLMES, S. (1984). Baby Fae stuns the world. *Time*, 124(20), 70-72.

- WATSON, S. K., BOTTING, J., WHITEN, A., & WAAL, E. v. d. (2018). Culture and selective social learning in wild and captive primates. In *Evolution of primate social cognition* (pp. 211-230): Springer.
- WEISS, B., & LATIES, V. G. (1961). Behavioral Thermoregulation: Behavior is a remarkably sensitive mechanism in the regulation of body temperature. *Science*, *133*(3461), 1338-1344.
- WESTLUND, K. (2012). Can conditioned reinforcers and Variable-Ratio Schedules make food-and fluid control redundant? A comment on the NC3Rs Working Group's report. *Journal of neuroscience methods*, *204*(1), 202-205.
- WESTLUND, K. (2014). Training is enrichment—And beyond. *Applied Animal Behaviour Science*, *152*, 1-6. doi:10.1016/j.applanim.2013.12.009
- WHITHAM, J. C., & MAESTRIPIERI, D. (2003). Primate rituals: the function of greetings between male Guinea baboons. *Ethology*, *109*(10), 847-859.
- WHITTAKER, M., LAULE, G., PERLMAN, J., SHAPIRO, S., & KEELING, M. (2001). A behavioral management approach to caring for great apes. *The apes: challenges for the 21st century*. Chicago, IL.: Brookfield Zoo, 131-134.
- WILSON, M. E., FISHER, J., FISCHER, A., LEE, V., HARRIS, R. B., & BARTNESS, T. J. (2008). Quantifying food intake in socially housed monkeys: social status effects on caloric consumption. *Physiol Behav*, *94*(4), 586-594. doi:10.1016/j.physbeh.2008.03.019
- WOLF, E., KEMTER, E., KLYMIUK, N., & REICHART, B. (2019). Genetically modified pigs as donors of cells, tissues, and organs for xenotransplantation. *Anim Front*, *9*(3), 13-20. doi:10.1093/af/vfz014
- YOUNG, R. J. (2013). *Environmental enrichment for captive animals*: John Wiley & Sons.
- ZUCKERMAN, S., & PARKES, A. (1939). Observations on secondary sexual characters in monkeys. *Journal of Endocrinology*, *1*(1), 430-439.

IX. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung II-1 Indikationen für eine Herztransplantation in Deutschland 2021 ...</i>	3
<i>Abbildung II-2 Anmeldungen und Abgänge von der Warteliste für Herzen in Deutschland 2021</i>	4
<i>Abbildung II-3 Hybridwesen „Lamassu“</i>	6
<i>Abbildung II-4 Konkordante kardiale Xenotransplantation vom Pavian zum Menschen</i>	8
<i>Abbildung II-5 Diskordante kardiale Xenotransplantation vom Schwein zum Menschen</i>	8
<i>Abbildung II-6 Skinner-Box</i>	14
<i>Abbildung II-7 Hierarchie der Verfahren zur Verhaltensänderung (operante Konditionierung) für die positivste, am wenigsten eingreifende, effektive Intervention.....</i>	16
<i>Abbildung II-8 Training des Zielverhaltens „Handtarget“</i>	21
<i>Abbildung III-1 Präklinische orthotope Herztransplantation von Schwein zu Pavian</i>	33
<i>Abbildung III-2 Mantelpavian - Papio hamadryas</i>	34
<i>Abbildung III-3 Anubispavian - Papio anubis</i>	34
<i>Abbildung III-4 Swivel-Tethering-System zum Schutz des zentralen Venenkatheters bei der Unterbringung im Einzelkäfig</i>	37
<i>Abbildung III-5 Schematische Zeichnung der Haltungsräume zur präoperativen Unterbringung der Paviane</i>	39
<i>Abbildung III-6 Enrichment-Wochenplan für die postoperative Haltung auf der Intensivstation mit den fünf Enrichment-Kategorien: „food, social, sensory, cognitive, cage“</i>	42
<i>Abbildung III-7 Fingerzeig als Signal für Abrufsignal "hier"</i>	48
<i>Abbildung III-8 Target-Stick mit roter Kugel</i>	49
<i>Abbildung III-9 Signal für Mundöffnung</i>	49
<i>Abbildung III-10 Orale Medikamenten-einnahme – Methode 2</i>	52
<i>Abbildung III-11 Medikamentendispenser mit vier Vertiefungen – Methode 5</i>	53
<i>Abbildung III-12 Trainingsobjekte des Injektionstrainings am Unterarm: Nicht in Armschiene befestigter Metallgriff (a), Armschiene mit befestigtem Metallgriff (b) und Training der Stufe 4 (c).....</i>	55
<i>Abbildung III-13 Schemazeichnung zum Injektionstraining am Oberschenkel</i>	56

<i>Abbildung III-14 Sitztarget</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung III-15 Handzeichen des "Ende"-Signals.....</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung III-16 Kontrollbedingung</i>	<i>77</i>
<i>Abbildung IV-1 Trainingszeiträume der sieben in der oralen Medikamenteneinnahme trainierten Paviane der Gruppen I (Hector & Firmin & Little Joe), II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas).....</i>	<i>83</i>
<i>Abbildung IV-2 Postoperative Haltungszeit auf der Intensivstation in Wochen der acht herztransplantierten und trainierten Paviane Hector, Firmin, Helmund, Little Joe, Laszlo, Luigi, Sid und Silas.....</i>	<i>85</i>
<i>Abbildung IV-3 Eingenommene Anteile der verabreichten Wochenmedikation mit Darstellung der Trainingsmethoden 1 und 2 im Trainingsverlauf der drei Paviane Hector (a), Firmin (b) und Little Joe (c)</i>	<i>87</i>
<i>Abbildung IV-4 Eingenommene Anteile der MMF-Wochenmedikation (a) und der anderen verabreichten Medikamente einer Trainingswoche (b) im Trainingsverlauf der drei Paviane Hector, Firmin und Little Joe</i>	<i>88</i>
<i>Abbildung IV-5 Anzahl der absolvierten Trainingseinheiten nach Trainingsziel der vier intensiviert trainierten Paviane der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas).....</i>	<i>91</i>
<i>Abbildung IV-6 Bestärkerquote im Trainingsverlauf der vier Paviane der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas) über alle Trainingsziele</i>	<i>92</i>
<i>Abbildung IV-7 Anzahl der verschiedenen in einer Trainingsphase eingesetzten Bestärker über den Trainingsverlauf der vier Paviane der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas).....</i>	<i>93</i>
<i>Abbildung IV-8 Die Gesamt-Trefferquote der Paviane der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas) über alle Trainingstage und Trainingsziele hinweg.....</i>	<i>94</i>
<i>Abbildung IV-9 Die Trefferquoten aller Trainingstage je Trainingsziel und Pavian Laszlo, Luigi, Sid und Silas.....</i>	<i>95</i>
<i>Abbildung IV-10 Die Anzahl der benötigten Trainingseinheiten für das Erreichen der Teilerfolge der vier Paviane der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas).....</i>	<i>97</i>
<i>Abbildung IV-11 Treffer- und Nietenquoten des Trainingszieles Abrufsignal „hier“ im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b)</i>	<i>100</i>

<i>Abbildung IV-12 Treffer- und Nietenquoten des Trainingszieles Zahntarget und Speichelentnahme im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b).....</i>	<i>101</i>
<i>Abbildung IV-13 Treffer- und Nietenquoten des Trainingszieles orale Medikamenteneinnahme im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b).....</i>	<i>102</i>
<i>Abbildung IV-14 Treffer- und Nietenquoten des Injektionstrainings am Unterarm im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b).....</i>	<i>103</i>
<i>Abbildung IV-15 Treffer- und Nietenquoten des Injektionstrainings am Oberschenkel im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b).....</i>	<i>104</i>
<i>Abbildung IV-16 Treffer- und Nietenquoten des Karabinertrainings im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b).....</i>	<i>105</i>
<i>Abbildung IV-17 Treffer- und Nietenquoten des Sitztargettrainings im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b).....</i>	<i>106</i>
<i>Abbildung IV-18 Treffer- und Nietenquoten des Apportiertrainings im Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b).....</i>	<i>107</i>
<i>Abbildung IV-19 Kooperationsquote über den Trainingsverlauf der der beiden Paviane der Gruppe III (Sid & Silas).....</i>	<i>108</i>
<i>Abbildung IV-20 Kooperationsquote (Zeitanteil des Verbleibens auf Trainingsposition während der Trainingseinheit in Prozent) je Trainingsziel der der beiden Paviane der Gruppe III (Sid & Silas).....</i>	<i>109</i>
<i>Abbildung IV-21 Verlassen der Trainingsposition je Trainingsziel der der beiden Paviane der Gruppe III (Sid & Silas).....</i>	<i>110</i>
<i>Abbildung IV-22 Unterscheidung der beiden Absichten des Verlassens der Trainingsposition der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b).....</i>	<i>110</i>
<i>Abbildung IV-23 Verlassen der Trainingsposition über den Trainingsverlauf der beiden Paviane Sid (a) und Silas (b).....</i>	<i>111</i>
<i>Abbildung IV-24 Übersichtsgraph zur Verhaltensbeobachtung während des Trainings bei den beiden Pavianen Sid (a) und Silas (b) – quantifizierbare Verhaltensweisen.....</i>	<i>113</i>
<i>Abbildung IV-25 Entwicklung des Auftretens der Verhaltensweise Kontaktgrunzen über den Trainingsverlauf des Pavians Sid.....</i>	<i>114</i>

<i>Abbildung IV-26 Entwicklung des Auftretens der Verhaltensweisen Lippenschmatzen (a), Nasereiben (b), Kratzen (c) und Schütteln (d) über den Trainingsverlauf des Pavians Silas.....</i>	<i>115</i>
<i>Abbildung IV-27 Entwicklung des Auftretens der Verhaltensweisen Augenbrauenheben (gegenüber Trainerin) (a), Nasereiben (b), Kratzen (c), Schütteln (d) und Kreis-Drehen (e) über den Trainingsverlauf des Pavians Sid.....</i>	<i>116</i>
<i>Abbildung IV-28 Entwicklung des Auftretens der Verhaltensweisen Kontaktgrunzen (a), Umschauen (b), Kreis-Drehen (c), Hintern- Präsentation (d) und Gähnen (e) über den Trainingsverlauf des Pavians Silas.....</i>	<i>117</i>
<i>Abbildung IV-29 Unterschied des Auftretens der quantifizierbaren Verhaltensweisen je Minute im Time-Out und je Trainingsminute der dazugehörigen Trainingseinheit der oralen Medikamenteneinnahme der der beiden Paviane der Gruppe III (Sid & Silas)</i>	<i>118</i>
<i>Abbildung XIII-1 Tagesprotokoll - Seite 1</i>	<i>208</i>
<i>Abbildung XIII-2 Tagesprotokoll - Seite 2</i>	<i>209</i>
<i>Abbildung XIII-3 Schriftliches Trainingsprotokoll des einfachen Trainings der oralen Medikamenteneinnahme.....</i>	<i>210</i>
<i>Abbildung XIII-4 Schriftliches Trainingsprotokoll des intensivierten Trainings</i>	<i>211</i>

X. FORMELVERZEICHNIS

<i>Formel 1 Berechnung des eingenommenen Anteils der Wochenmedikation eines oder mehrerer Medikamente in Prozent je Pavian.....</i>	<i>64</i>
<i>Formel 2 Berechnung der Dauer einer Trainingseinheit im Tagesdurchschnitt..</i>	<i>64</i>
<i>Formel 3 Berechnung der Bestärkerquote in Prozent je Trainingsphase (Vor- oder Nachmittagstraining, mit mehreren Trainingseinheiten hintereinander) und Pavian.....</i>	<i>65</i>
<i>Formel 4 Berechnung der Tages-Trefferquote eines Trainingszieles in Prozent aufgrund der Protokollauswertung je Pavian</i>	<i>65</i>
<i>Formel 5 Berechnung der Trefferquote in Prozent für jede Stufe einer Trainingseinheit aufgrund der Videoauswertung</i>	<i>69</i>
<i>Formel 6 Berechnung der Nietenquote in Prozent für jede Stufe einer Trainingseinheit aufgrund der Videoauswertung</i>	<i>69</i>
<i>Formel 7 Berechnung der Kooperationsquote in Prozent (Kooperationszeit = Verbleiben auf der Trainingsposition in Sekunden)</i>	<i>72</i>
<i>Formel 8 Berechnung des Auftretens einer Verhaltensweise je Trainingsminute</i>	<i>72</i>
<i>Formel 9 Auftreten einer quantifizierbaren Verhaltensweise im Time-Out (im Median) minus das Auftreten der Verhaltensweise derselben Trainingseinheit (im Median) der oralen Medikamenteneinnahme, in welcher das Time-Out angewandt wurde</i>	<i>76</i>

XI. TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle II-1 Definitionen der vier verschiedenen Konsequenzen der operanten Konditionierung.....</i>	<i>15</i>
<i>Tabelle III-1 Aufstellung der transplantierten und trainierten Paviane.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle III-2 Ablauf des Tierversuches der präklinischen orthotopen Herztransplantation und Haltungsformen.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle III-3 Einteilung der Paviane in einfaches und intensiviertes Training und die dazugehörigen Trainingsziele der vorliegenden Arbeit</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle III-4 Begriffsdefinitionen im Tiertraining</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle III-5 Fünf angewandte Trainingsmethoden der oralen Medikamenteneinnahme bei den sieben in der oralen Medikamenteneinnahme trainierten Pavianen.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle III-6 Einteilung der einzunehmenden Futterobjekte oder Flüssigkeiten in die Stufen 1 bis 3 der im intensivierten Training angewandten Trainingsmethoden 2 bis 5.....</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle III-7 Punktwert, mit dem die Akzeptanz jedes in einer Trainingsphase verwendeten Bestärkers bewertet wurde</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle III-8 Teilerfolge, die auf den schriftlichen Trainingsprotokollen des intensivierten Trainings dokumentiert wurden.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle III-9 Anzahl der ausgewerteten Trainingseinheiten per Video je Trainingsziel bei Sid und Silas</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle III-10 Einteilung der Stufen und Definitionen der Treffer für das Trainingsziel Abrufsignal „hier“</i>	<i>70</i>
<i>Tabelle III-11 Einteilung der Stufen und Definitionen der Treffer (Zielverhalten und für dessen Ausführung angesetztes Zeitintervall) für das Trainingsziel Zahntarget und Speichelentnahme, die orale Medikamenteneinnahme und das Injektionstraining am Unterarm</i>	<i>70</i>
<i>Tabelle III-12 Einteilung der Stufen und Definitionen der Treffer (Zielverhalten und für dessen Ausführung angesetztes Zeitintervall) für das Injektionstraining am Oberschenkel, Karabinertraining, Sitztargettraining und das Apportiertraining</i>	<i>71</i>

<i>Tabelle III-13 Bezeichnungen, Definitionen, Abkürzungen und Einheiten der ausgewerteten Verhaltensweisen der drei Auswertungskategorien: Mitarbeit, quantifizierbare Verhaltensweisen und binäre Verhaltensweisen</i>	75
<i>Tabelle III-14 Im Präferenztest eingesetzte Futterobjekte der fünf verschiedenen Geschmackskategorien (bitter, sauer, süß, salzig, umami)</i>	77
<i>Tabelle III-15 Reihenfolge der insgesamt acht aufeinanderfolgenden, bei den Pavianen Sid und Silas durchgeführten, Testphasen der Kontrollbedingung (Test, ob eine bittere Tablette ohne Training geschluckt wurde) und des Präferenztests (Evaluation der geschmacklichen Präferenzen)</i>	78
<i>Tabelle III-16 Gruppeneinteilung nach Trainingsgrad, Dokumentation und weiteren Untersuchungen zur Darstellung der Ergebnisse</i>	80
<i>Tabelle IV-1 Übersicht über Versuchsdauer, Grund für Versuchsende, die prä- und postoperativen Trainingszeiträume und den Trainingsgrad der acht Paviane der Gruppen I (Hector & Firmin & Helmund & Little Joe), II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas)</i>	84
<i>Tabelle IV-2 Häufigkeit und Dauer des intensivierten Trainings der Paviane der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas) unabhängig von den einzelnen Trainingszielen</i>	90
<i>Tabelle IV-3 Anzahl der zum Erreichen der Teilerfolge benötigten Trainingseinheiten oder der insgesamt im jeweiligen Trainingsziel absolvierten Trainingseinheiten (wenn ein Teilerfolg nicht erreicht wurde) der vier Paviane der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas)</i>	96
<i>Tabelle IV-4 Punktionsversuche mit oder ohne Injektion von Flüssigkeiten bei den vier Pavianen der Gruppen II (Laszlo & Luigi) und III (Sid & Silas)</i>	98
<i>Tabelle IV-5 Dauer der mittels Videoaufnahme ausgewerteten Trainingseinheiten der beiden Paviane der Gruppe III (Sid & Silas)</i>	99
<i>Tabelle IV-6 Ergebnisse der Verhaltensbeobachtung der Videoaufnahmen bei den beiden Pavianen der Gruppe III (Sid & Silas) – Quantifizierbare Verhaltensweisen</i>	112
<i>Tabelle IV-7 Ergebnisse der Verhaltensbeobachtung der Videoaufnahmen bei den beiden Paviane der Gruppe III (Sid & Silas) – Binäre Verhaltensweisen</i>	119
<i>Tabelle IV-8 Ergebnisse des Präferenztests und der Kontrollbedingung der Paviane Sid und Silas</i>	121

<i>Tabelle XIII-1 Ab der Intensivierung des Tiertrainings eingesetzte Enrichment-Materialien</i>	<i>205</i>
<i>Tabelle XIII-2 Übersicht des parenteralen medikamentösen Regimes</i>	<i>207</i>
<i>Tabelle XIII-3 Übersicht der im Training oral verabreichten Medikamente</i>	<i>207</i>
<i>Tabelle XIII-4 Anzahl der ausgewerteten Trainingsphasen, in der ein Bestärker gefüttert wurde, des intensivierten Trainings der Paviane Laszlo, Luigi, Sid und Silas.....</i>	<i>213</i>
<i>Tabelle XIII-5 Einteilung der verschiedenen Manipulationen nach Reizintensität während der Injektionstrainings am Unterarm und am Oberschenkel</i>	<i>214</i>
<i>Tabelle XIII-6 Quartil-Tabelle.....</i>	<i>215</i>
<i>Tabelle XIII-7 Prä- oder postoperativer Tag, an welchem ein Teilerfolg von den vier Pavianen Laszlo, Luigi, Sid und Silas erreicht wurde.....</i>	<i>216</i>
<i>Tabelle XIII-8 Verbrauchsmaterialien.....</i>	<i>220</i>

XII. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

α Gal	Galaktose- α 1,3-Galaktose
ABS	Abrufsignal „hier“
Ak	Antikörper
ANP	Angriff (gegenüber Partnertier)
ANT	Angriff (gegenüber Trainerin)
APP	Apportiertraining
ASS	Acetylsalicylsäure
ATG	Antithymozytenglobulin
AUGR	Autogrooming
AUP	Augenbrauen (gegenüber Partnertier)
AUT	Augenbrauen (gegenüber Trainerin)
β	Regressionskoeffizient
BE	Bellen
CR	Conditional Response
CS	Conditional Stimulus
DPZ	Deutsches Primatenzentrum
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
FG	Fear-Grimace
GÄ	Gähnen
GGTA1	α 1,3-Galaktosyltransferase
GR	Kontakt-Grunzen
HIN	Hintern-Präsentation
hTBM	Humanes Thrombomodulin
i. m.	intramuskulär
IOS	Injektionstraining am Oberschenkel
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
IUA	Injektionstraining am Unterarm
i. v.	intravenös
KAT	Karabinertraining
KB	Kontrollbedingung
KR	Kratzen
KRDR	Kreis-Drehen
KRS	Kreischen

LRS	Least Reinforcing Stimulus
LS	Lippenschmatzen
LVAD	Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem
MMF	Mycophenolat Mofetil
N	Niete
Neu5Gc	N-Glyocolylneuraminsäure
NR	Nasereiben
o. D.	Ohne Datum
OME	Orale Medikamenteneinnahme
PLRH	Platzeinnehmen
PLRN	Platzmachen
p. o.	<i>per os</i>
POD	Postoperativer Tag (postoperative day)
POW	Postoperative Woche (postoperative week)
PT	Präferenztest
Q1	Unteres Quartil
Q2	Median
Q3	Oberes Quartil
s. k.	subkutan
SCHÜ	Schütteln
SIT	Sitztargettraining
STG	Stimmliches Geschnatter
STOW	Ständiger Ortswechsel
T	Treffer
TE	Trainingseinheit
UCR	Unconditional Response
UCS	Unconditional Stimulus
UMSH	Umschauen
ZAT	Zahntarget und Speichelentnahme

XIII. ANHANG

1. Enrichment-Materialien

mit Futter verbunden	sozial	sensorisch	kognitiv	physisch (die Umgebung betreffend)
Futter im Jutesack / Papiertüte / Päckchen aus Karton versteckt	Sichtkontakt zu Artgenossen	Aroma Diffuser mit Farbspiel	Jutesack / Papiertüte / Päckchen aus Karton zum Auspacken	Manzanita-Hölzer
Futter in Kanister	Geruch aus Pavianhaltung	Gewürze und Gerüche (divers)	Kanister zum Verbiegen	Jutesäcke
unbekanntes Futter (divers)	Geräusche aus Pavianhaltung (Babyphon)	Triangel	Fusselmatte	Triangel
Kunstrasen mit Futter	Spiegel	Brei aus Schmelzflocken	Kunstrasen mit Futter	Spiegel
Algenpapier-Päckchen	Kuscheltier	Brei aus Lebensmittelstärke	Spielzeug mit Futter	Stoffe (divers)
Reispapier-Päckchen	Musik / Radio	Musik / Radio	Tablet	Ventilator
Gräser	Grooming mit Personal	ferngesteuertes Auto	ferngesteuertes Auto	ferngesteuertes Auto
Crumble Disk	Grooming mit Partnertier	Gräser	PVC-Rohr mit Futter	Tageslichtlampe
Ganze Kokosnuss	Tierdokumentationen (TV)	Tierdokumentationen (TV)	Ganze Kokosnuss	Rotlichtlampe
Futterkette am Käfig befestigt	Training	Kräuter	Training	Futterkette am Käfig befestigt
schwimmendes Futter in Wasserschale	Bürsten (divers)	schwimmendes Futter in Wasserschale	neue Trainingseinheit	Bürsten (divers)
Temperiertes Futter (warm / kalt)		temperiertes Futter (warm / kalt)	neues Spielzeug	
Shake-a-treat		Seifenblasen	Shake-a-treat	
Wire feeder		Geräusche machendes Spielzeug (divers)	Wire feeder	

Tabelle XIII-1 Ab der Intensivierung des Tiertrainings eingesetzte Enrichment-Materialien

Die Materialien sind eingeteilt in die fünf Enrichment-Kategorien: mit Futter verbunden, sozial, sensorisch, kognitiv und physisch. Viele der Materialien können mehr als einer Kategorie zugeordnet werden (z.B. Spiegel als soziales und physisches Enrichment).

2. Medikamentöses Regime

2.1. Parenterales medikamentöses Regime

Wirkstoff	Dosis	Applikation	Zeitpunkt	Handelsname, Firma
Induktionstherapie				
Anti-CD20 Ak	19 mg/kg	i. v. Kurzinfusion	POD -7, 0, 7 und 14	MabThera, Roche Pharma AG, Grenzach-Whylen, DE
Antithymozytenglobulin (ATG)	5 mg/kg	i. v. kontinuierlich	POD -2 und -1	Thymoglobuline, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Frankfurt am Main, DE
Immunsuppressive und wachstumshemmende Therapie				
Anti-CD40 monoklonaler Ak	50 mg/kg	i. v. Kurzinfusion	POD -1, 0, 3, 7, 10, 14, 19, dann 1-mal wöchentlich	2C10R4, Mass Biologics, Boston, MA, US
Anti-CD40L Ak	20 mg/kg	i. v. Kurzinfusion	POD -1, 0, 3, 7, 10, 14, 19, dann 1-mal wöchentlich	Humanisierter Anti-CD40L PASylierter Fab, XL-Protein GmbH, Freising, DE
Mycophenolat Mofetil (MMF)	40 mg/kg	i. v. kontinuierlich	1-mal täglich ab POD -2	CellCept, Roche Pharma AG, Grenzach-Whylen, DE
Methylprednisolon	10mg/kg Ab POD 19: 0,1 mg/kg	i. v. Bolusgabe	1-mal täglich ab POD 0	Methylprednisolut, mibe GmbH Arzneimittel, Brehna, DE
Temsirolimus	Nach Bedarf	i. v. Kurzinfusion	1-mal täglich	Torisel®, PFIZER PHARMA GmbH, Brüssel, BE
Metoprolol	nach Bedarf	i. v. kontinuierlich	1-mal täglich	Beloc®, Recordati Pharma GmbH, Ulm, DE
Enalapril	nach Bedarf	i. v. kontinuierlich	1-mal täglich	EnaHEXAL®, HEXAL AG, Holzkirchen, DE
Antiphlogistische Therapie				
IL6-Rezeptor-antagonist	8 mg/kg	i. v. Kurzinfusion	1-mal monatlich	RoActemra®, Roche Pharma AG, Grenzach-Whylen, DE
TNFα-Inhibitor	0,7 mg/kg	s. k.	1-mal wöchentlich	Enbrel®, PFIZER PHARMA GmbH, Brüssel, BE
IL1-Rezeptor-antagonist	1,3 mg/kg	s. k. oder i. v. Bolusgabe	1-mal täglich	Kineret®, Swedish Orphan Biovitrum AB, Bratislava, SK
Zusätzliche supportive Therapie				
Acetylsalicylsäure (ASS)	2 mg/kg	i. v. Bolusgabe	1-mal täglich	Aspirin®, Bayer AG, Leverkusen, DE

Heparin-Natrium	20-40 U/kg/h	i. v. kontinuierlich	1-mal täglich ab POD 5	Heparin-natrium-25000-ratiopharm®, ratiopharm GmbH, Ulm, DE
C1-Esterase-Hemmer	17,5 U/kg	i. v. Kurzinfusion	POD 0, 1, 7 und 14	Berinert®, CSL Behring GmbH, Marburg, DE
Ganciclovir	5 mg/kg	i. v. kontinuierlich	1-mal täglich	Cymevene®, Roche Pharma AG, Grenzach-Whylen, DE
Cefuroxim	50 mg/kg	i. v. kontinuierlich	POD 0, 1, 2, 3, 4, 5	Ceruforxim Hikma, HIKMA Pharma GmbH, Martinsried, DE
Epoetin Beta	2000 U	s. k. oder i. v. Bolusgabe	POD -7, 0 und dann bei Bedarf	NeoRecormon®, Roche Pharma AG, Grenzach-Whylen, DE
Ondansetron	4 mg	i. v. Bolusgabe	2-mal täglich	Ondansetron Hexal®, HEXAL AG, Holzkirchen, DE
Pantoprazol	10 mg	i. v. Bolusgabe	2-mal täglich	Pantoprazol Hikma®, HIKMA Pharma GmbH, Martinsried, DE

Tabelle XIII-2 Übersicht des parenteralen medikamentösen Regimes
(Ak = Antikörper; i. v. = intravenös; s. k. = subkutan;)

2.2. Oral verabreichte Medikamente

Wirkstoff	Galenik	Handelsname, Firma
Mycopheonlat Mofetil (MMF)	Suspension	CellCept®, Roche Pharma AG, Grenzach-Whylen, DE
Mycopheonlat Mofetil (MMF)	Filmtabletten	Myfenax®, Teva B.V., Haarlem, NL
Bisoprolol (anstelle von Metoprolol i.v.)	Filmtabletten	BisoHEXAL®, Hexal AG, Holzkirchen, DE
Ramipril (anstelle von Enalapril i.v.)	Tabletten	Delix®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, DE
Acetylsalicylsäure (ASS)	Tabletten	ASPIRIN®, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, DE
Ondansetron	Schmelztabletten	Zofran® Zydis® Lingual Novartis AG, Basel, SZ
Pantoprazol	Magensaftresistente Tabletten	Pantoprazol®, I A Pharma GmbH, Oberhaching, DE

Tabelle XIII-3 Übersicht der im Training oral verabreichten Medikamente
(i. v. = intravenös)

3. Schriftliche Protokolle

3.1. Tagesprotokoll

Version 01.10.2021

Überwachungsprotokoll Pavian __

Name [Tiernummer _____] Geb.-Datum: _____

Datum der Untersuchung: __.__.____ POD: __

Gewicht präop: ___ kg
 aktuell: ___ kg

Status <small>(bei Anwesenheit Team C8)</small>	8 ⁰⁰	14 ⁰⁰	(20 ⁰⁰)	(0 ⁰⁰)
Allgemein				
Neuro				
oHTX	HF [min ⁻¹] RR [mmHg]	___/___ ()	___/___ ()	___/___ ()
Lunge	AF [min ⁻¹]			
Temperatur [°C]				
Flüssigkeitsaufnahme				
Nahrungsaufnahme				
Niere (Urin)				
Abdomen (Stuhl)				
Sonstiges				
Enrichment				
Blutgas				
Sauerstoff				
Nierenschutz	<input type="checkbox"/> Jutesack <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> mittig			
Nahrungsangebot	<input type="checkbox"/> Pellets <input type="checkbox"/> Kernobst <input type="checkbox"/> _____			
Medical Training	Trainer	Trainierte Verhaltensweisen	Dauer	Unterschrift
Besonderheiten				
Interventionen				
Echokardiographie				

Abbildung XIII-1 Tagesprotokoll - Seite 1

Dokumentation mehrerer klinischer Parameter sowie tagesaktueller Besonderheiten

Version 01.10.2021

Pavian __

POD __ (Datum)

Medikation	6	8 ⁰⁰	10	12 ⁰⁰	14	16 ⁰⁰	18	20 ⁰⁰	22	0 ⁰⁰	0-6
Immunsuppressiva											
MDT-Therapeutika											
Antihistaminika											
Antiinfektiva / Antiphlogistika											
Analgetika / Sedierung											
Antihypertensiva											
Infusionen											
Bedarfsmedikation											

Abbildung XIII-2 Tagesprotokoll - Seite 2
 Dokumentation der an diesem Tag verabreichten Medikamenten-Dosen mit Uhrzeit, Dosierung und der gewählten Applikationsroute (i. v. / i. m. / s. k. / p. o.).

3.2. Schriftliches Trainingsprotokoll des einfachen Trainings der oralen Medikamenteneinnahme

PAV _____

POD: _____ date _____

oral medication - morning

drug	dose	galenic	juice	intake	compl.	notes
		(TB, MD, SYR)	(PO, LY, RH)	(0-1)	(0-6)	
hydrocortison						
ondansetron						
bisoprolol						
ramipril						
ASS						
MMF						
voriconazol						

Sign: _____

oral medication - evening

drug	dose	galenic	juice	intake	compl.	notes
		(TB, MD, SYR)	(PO, LY, RH)	(0-6)	(0-6)	
hydrocortison						
ondansetron						
bisoprolol						
ramipril						
ASS						
MMF						
voriconazol						

Sign: _____

ver25.08.2018

Abbildung XIII-3 Schriftliches Trainingsprotokoll des einfachen Trainings der oralen Medikamenteneinnahme

4. Verwendete Bestärker

Bestärker	Laszlo Anzahl der TP	Luigi Anzahl der TP	Sid Anzahl der TP	Silas Anzahl der TP	Anzahl an Tieren	Summe Anzahl der TP
Trockenfrüchte						
Bananenchips	33 TP	30 TP	38 TP	76 TP	4 Paviane	177 TP
Apfelchips	10 TP	8 TP	7 TP	42 TP	4 Paviane	67 TP
Dattel	9 TP	8 TP	9 TP	37 TP	4 Paviane	63 TP
Rosine	6 TP	16 TP	12 TP	22 TP	4 Paviane	56 TP
getr. Cranberrys	3 TP	5 TP	5 TP	39 TP	4 Paviane	52 TP
getr. Ananas	10 TP	4 TP	11 TP	20 TP	4 Paviane	45 TP
getr. Aprikose	4 TP	5 TP	8 TP	22 TP	4 Paviane	39 TP
getr. Feige	2 TP	/	7 TP	27 TP	3 Paviane	36 TP
Kokoschips	6 TP	5 TP	6 TP	9 TP	4 Paviane	26 TP
Softpflaume	1 TP	4 TP	1 TP	1 TP	4 Paviane	7 TP
getr. Physalis	1 TP	1 TP	1 TP	/	3 Paviane	3 TP
Nüsse und Kerne						
Mandel	12 TP	18 TP	21 TP	39 TP	4 Paviane	90 TP
Haselnuss	3 TP	11 TP	14 TP	25 TP	4 Paviane	53 TP
Kerne	12 TP	24 TP	2 TP	12 TP	4 Paviane	50 TP
Walnuss	12 TP	7 TP	14 TP	16 TP	4 Paviane	49 TP
Paranuss / Pekannuss	4 TP	1 TP	15 TP	15 TP	4 Paviane	35 TP
Cashew	3 TP	13 TP	7 TP	4 TP	4 Paviane	27 TP
Pistazie	5 TP	6 TP	5 TP	3 TP	4 Paviane	19 TP
Erdnuss	3 TP	6 TP	4 TP	3 TP	4 Paviane	16 TP
Frisches Obst						
Banane	17 TP	30 TP	7 TP	1 TP	4 Paviane	55 TP
Weintraube	10 TP	23 TP	2 TP	3 TP	4 Paviane	38 TP
Mango	9 TP	8 TP	6 TP	9 TP	4 Paviane	32 TP
Blaubeere	8 TP	6 TP	3 TP	7 TP	4 Paviane	24 TP
Kirsche	3 TP	7 TP	2 TP	3 TP	4 Paviane	15 TP
Apfel	3 TP	/	6 TP	2 TP	3 Paviane	11 TP
Melone	6 TP	3 TP	1 TP	/	3 Paviane	10 TP
Pfirsich	2 TP	2 TP	2 TP	1 TP	4 Paviane	7 TP
Lychee	2 TP	4 TP	/	/	2 Paviane	6 TP
Cocktailfrüchte	/	2 TP	/	1 TP	2 Paviane	3 TP
Brombeere	1 TP	1 TP	/	/	2 Paviane	2 TP
Säfte						
Traubensaft	8 TP	9 TP	/	1 TP	3 Paviane	18 TP
Apfelsaft	3 TP	4 TP	2 TP	7 TP	4 Paviane	16 TP
Bananensaft	1 TP	5 TP	1 TP	4 TP	4 Paviane	11 TP

Karotte – Apfelsaft	/	2 TP	2 TP	1 TP	3 Paviane	5 TP
Brei						
Apfelmus	3 TP	2 TP	/	9 TP	3 Paviane	14
Brei (süß)	9 TP	3 TP	/	/	2 Paviane	12
Sonstiges						
Nudel (trocken)	16 TP	41 TP	36 TP	54 TP	4 Paviane	147 TP
Keks (süß)	1	2 TP	36 TP	43 TP	4 Paviane	82 TP
Bananenpellet	10 TP	14 TP	6 TP	33 TP	4 Paviane	63 TP
Salzstange	11 TP	16 TP	3 TP	8 TP	4 Paviane	38 TP
Tortilla-Chips (salzig)	7 TP	18 TP	3 TP	1 TP	4 Paviane	29 TP
Gebäck	/	3 TP	7 TP	17 TP	3 Paviane	27 TP
Backerbse	/	6 TP	2 TP	7 TP	3 Paviane	15 TP
Playmais	/	1 TP	6 TP	8 TP	3 Paviane	15 TP
Cornflakes	/	/	9 TP	4 TP	2 Paviane	13 TP
getr. Gräser	9 TP	4 TP	/	/	2 Paviane	13 TP
Masiwaffel (neutral)	2 TP	6 TP	1 TP	3 TP	4 Paviane	12 TP
Müsliball	2 TP	2 TP	/	/	2 Paviane	4 TP
Kartoffel (gekocht)	/	1 TP	1 TP	1 TP	3 Paviane	3 TP

Tabelle XIII-4 Anzahl der ausgewerteten Trainingsphasen, in der ein Bestärker gefüttert wurde, des intensivierten Trainings der Paviane Laszlo, Luigi, Sid und Silas
Es sind zur Vereinfachung nur die Bestärker aufgeführt, welche bei mehr als einem Pavian in einer Trainingsphase des intensivierten Trainings gefüttert und ausgewertet wurden.
(TP = Trainingsphase, getr. = getrocknet, / = keine ausgewertete Trainingsphase)

5. Einteilung der Reizintensität der verschiedenen Manipulationen während der Injektionstrainings am Unterarm und am Oberschenkel

Reiz geringer Intensität (stumpf)	Reiz gesteigerter Intensität (spitz)
schnelle Bewegungen mit den Händen der Trainerin ohne Berührung	berühren oder zwicken mit Pinzette
sanfte Berührungen mit den Händen der Trainerin	berühren oder zwicken mit Backhaus-Klemme
Berührung mit Essstäbchen, stumpfen Winkel, Spritze mit aufgesetzter Kanüle und Kanülendeckel	Berührung mit aufgebogener Büroklammer (befestigt auf Spritze)
Berührung mit trockener Kompresse	Berührung mit nasser Kompresse
einen leeren Plastikschlauch (Infusionsleitung) über den Arm legen	Eincremen mit Betäubungssalbe
2. Person sitzt dabei und übt eventuell auch Reize geringer Intensität aus	2. Person sitzt mit dabei und übt auch Reize gesteigerter Intensität aus
zwei oder mehr Reize hintereinander (beide von geringer Intensität)	zwei oder mehr Reize hintereinander (davon mind. einmal von gesteigerter Intensität)

Tabelle XIII-5 Einteilung der verschiedenen Manipulationen nach Reizintensität während der Injektionstrainings am Unterarm und am Oberschenkel

6. Quartil-Tabelle

Gesamt-Trefferquote (berechnet aus Tages-Trefferquoten) in Prozent								
	Laszlo		Luigi		Sid		Silas	
Q1	77%		83%		65%		69%	
Median	86%		90%		75%		82%	
Q3	93%		100%		84%		90%	
Verteilung der Tages-Trefferquoten der Trainingsprotokolle in Prozent								
Trainingsziel	Abrufsignal „hier“				Zahntarget und Speichelentnahme			
Pavian	Laszlo	Luigi	Sid	Silas	Laszlo	Luigi	Sid	Silas
Q1	75%	100%	50%	67%	70%	80%	83%	86%
Median	100%	100%	100%	100%	88%	100%	100%	100%
Q3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Trainingsziel	Orale Medikamenteneinnahme				Injektionstraining am Unterarm			
Pavian	Laszlo	Luigi	Sid	Silas	Laszlo	Luigi	Sid	Silas
Q1	67%	93%	38%	50%	71%	88%	72%	69%
Median	83%	100%	50%	67%	91%	100%	86%	82%
Q3	100%	100%	75%	100%	100%	100%	100%	100%
Trainingsziel	Injektionstraining am Oberschenkel				Karabinertraining			
Pavian	Laszlo	Luigi	Sid	Silas	Laszlo	Luigi	Sid	Silas
Q1	80%	67%	63%	56%	38%	63%	63%	73%
Median	91%	100%	83%	79%	82%	82%	83%	100%
Q3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Trainingsziel	Sitztargettraining				Apportiertraining			
Pavian	Laszlo	Luigi	Sid	Silas	Laszlo	Luigi	Sid	Silas
Q1	67%	100%	16%	67%	80%	61%	63%	77%
Median	100%	100%	50%	100%	100%	74%	80%	100%
Q3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Verteilung der Kooperationsquoten in Prozent								
Trainingsziel	ABS		ZAT		OME		IUA	
Pavian	<i>Keine Messung der Kooperationszeit möglich</i>		Silas	Sid	Silas	Sid	Silas	Silas
Q1			100%	100%	73%	64%	65%	78%
Median			100%	100%	100%	87%	90%	98%
Q3			100%	100%	100%	100%	100%	100%
Trainingsziel	IOS		KAT		SIT		APP	
Pavian	Sid	Silas	Sid	Silas	Sid	Silas	Sid	Silas
Q1	74%	94%	100%	100%	100%	78%	98%	84%
Median	97%	100%	100%	100%	100%	87%	100%	100%
Q3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tabelle XIII-6 Quartil-Tabelle

Die Verteilung der Prozentwerte sind in Quartilen angegeben. (Q1 = Unteres Quartil, Q3 = Oberes Quartil, ABS = Abrufsignal „hier“, ZAT = Zahntarget und Speichelentnahme, OME = Orale Medikamenteneinnahme, IUA = Injektionstraining am Unterarm, IOS = Injektionstraining am Oberschenkel, KAT = Karabinertraining, SIT = Sitztargettraining, APP = Apportiertraining)

7. Ergänzende Tabelle zu den Ergebnissen der Teilerfolge

Teilerfolg: Definition des Teilerfolges	Laszlo	Luigi	Sid	Silas
Abrufsignal „hier“				
ABS 1: 1. zügiges Erscheinen auf Zielposition	POD -16	POD 6	POD 23	POD -19
Zahntarget und Speichelentnahme				
ZAT 1: 1. erfolgreiche Speichelprobenentnahme	POD 82	POD 59	POD 98	POD 57
Orale Medikamenteneinnahme				
OME 1: Einnahme eines Medikaments in 2. TE	POD 72	POD 30	POD 83	POD 52
OME 2: MMF-Einnahme (dosisunabhängig) in 2. TE	POD 88	POD 35	POD 117	POD 101
OME 3: MMF-Einnahme (Tagesdosis) an 3*d	/	/	/	POD 150
Injektionstraining am Unterarm				
IUA 1: Spitze und nasse Reize am UA sind möglich (100% Trefferquote)	POD 72	POD 27	POD 33	POD 40
IUA 2: 1. erfolgreiche Punktion des UA	/	POD 34	POD 11	POD 89
IUA 3: 2. erfolgreiche Punktion des UA	/	POD 45	/	POD 96
Injektionstraining am Oberschenkel				
IOS 1: Spitze und nasse Reize am OS sind möglich (100% Trefferquote)	POD 60	POD 25	POD 31	POD 27
IOS 2: 1. erfolgreiche Punktion des OS	POD 77	POD 34	/	POD 60
IOS 3: 2. erfolgreiche Punktion des OS	/	POD 4	/	POD 6
Karabinertraining				
KAT 1: Festhalten von zwei Karabinern an 2*TE	POD 67	POD 42	POD 63	POD 34
Sitztargettraining				
SIT 1: 2. erfolgreiches Hinsetzen auf Sitztarget	POD 30	POD 3	POD 5	POD 10
Apportiertraining				
APP 1: Apportieren an 2*TE	POD -20	POD 9	/	POD 9

Tabelle XIII-7 Prä- oder postoperativer Tag, an welchem ein Teilerfolg von den vier Pavianen Laszlo, Luigi, Sid und Silas erreicht wurde

*Wenn ein Teilerfolg von einem Pavian nicht erreicht wurde, ist das Feld grau hinterlegt. Im Mittel wurden anhand der Trainingsprotokolle je Trainingsziel und Pavian 54 ± 26 Trainingseinheiten ausgewertet. (POD = postoperativer Tag, TE = Trainingseinheit, *d = aufeinanderfolgende Tage, *TE = aufeinanderfolgende Trainingseinheiten, n. b. = nicht beurteilbar, UA = Unterarm, OS = Oberschenkel)*

8. Verbrauchsmaterialien

Bezeichnung	Kontext	Artikelname	Firma
Allgemein			
Swivel-Tethering-System	Haltung	Large animal swivel	Lomir Biomedical Inc., Quebec, CA
		Large animal tether	
Jacke	Haltung	Primate Jacket	Lomir Biomedical Inc., Quebec, CA
Zentralvenöser Katheter	Herztransplantation	Hickman® Katheter dreilumig, 10 F	Bard Access Systems, BD, Becton Dickinson and Company, Heidelberg, DE
Einzelkäfige der Intensivstation	Haltung		Sonderanfertigung
Pellets	Haltung	Primaten / NHP-Pellets, Alleinfuttermittel für Primaten	ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, DE
Herz-Präservations-System	Herztransplantation	XVIVO® Heart Box	XVIVO Perfusion AB, Göteborg, Schweden
DSI	Postoperatives Monitoring	DSI CLC PhysioTel® Multiplus D70-PCTP	Data Science International Inc., St. Paul, MN, US
Tiertraining			
Klicker	Allgemein	Klik-R PetSafe®	Radio Systems Corporation, Knoxville, TN, US
Fruchtsäfte	Allgemein	Fruchtsäfte (Banane, Apfel, Traube, Lychee, etc.)	Eckes-Granini Deutschland GmbH, Nieder-Olm, DE
Spritzen (1, 2, 3, 5, 10, 20, 50 ml)	Safttrinken und Orale Medikamenteneinnahme	Einmalspritzen, steril	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DE
Schlauch für Spritze	Safttrinken und Orale Medikamenteneinnahme	Heidelberger Verlängerung 100 cm	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DE
Target-Stick mit roter Kugel	Zahntarget und Speichelentnahme	Enrichment Hard Target	Animal Equipment By Stoney LLC, Bacliff, US
Wattetupfer	Zahntarget und Speichelentnahme	Sterile Transport Swabs	MICROBIOTECH SRL, Maglie, IT
Placebo mit Geschmack (Kirsche, Banane)	Orale Medikamenteneinnahme	MD's™ Placebo	BIOSERV Analytics and Medical Devices GmbH, Flemington, US
Placebo neutral	Orale Medikamenteneinnahme	P-Tabletten weiß 10 mm	Zentiva Pharma GmbH, Frankfurt am Main, DE
Bittertropfen	Orale Medikamenteneinnahme	Bitterstern Mixtur	Dr. C. SOLDAN GmbH, Adelsdorf, DL

Zucker	Orale Medikamenteneinnahme	Zucker fein	Südzucker AG, Mannheim, DE
Gelantine	Orale Medikamenteneinnahme	Gelatine fix	Dr. August Oetker Nahrungsmittel AG, Bielefeld, DE
Gummibärchen-Maschine	Orale Medikamenteneinnahme	Gummibärchenmaschine	Rosenstein & Söhne, Pearl GmbH, Buggingen, DE
Klebeband	Orale Medikamenteneinnahme	Leukoplast 2,5 cm	BSN medical GmbH, Hamburg, DE
Medikamentendispenser	Orale Medikamenteneinnahme	Medikamentendispenser	Servoprax GmbH, Wesel, DE
Armschiene	Injektionstraining am Unterarm		Sonderanfertigung (Animal Training Center, Graz, AT)
Unbefestigter Metallgriff	Injektionstraining am Unterarm		Sonderanfertigung (Animal Training Center, Graz, AT)
PVC-Rohr	Injektionstraining am Unterarm	Marley HT-Rohr DN 75, Grau, 500 mm	Marley Deutschland GmbH, Wunstorf, DE
Pinzette anatomisch (Pinzette - spitz)	Injektionstrainings am Unterarm und Oberschenkel	Anatomische Pinzette, gerade, 145 mm	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DE
Klemme	Injektionstrainings am Unterarm und Oberschenkel	Arterienklemme, gebogen, 12 cm	Gebrüder Martin GmbH & Co. KG, Tuttlingen, DE
Essstäbchen	Injektionstrainings am Unterarm und Oberschenkel	Holz Essstäbchen, 21cm	Wisefood GmbH, Garching bei München, DE
Kompressen	Injektionstrainings am Unterarm und Oberschenkel	GAZIN® Mullkompressen	Lohmann & Rauscher International GmbH & Co. KG, Rengsdorf, DE
Betäubungssalbe	Injektionstrainings am Unterarm und Oberschenkel	Xlyocain Gel 2%	Aspen Germany GmbH, München, DE
Plastikschlauch	Injektionstraining am Unterarm	Injectomat Line, Spritzenpumpenleitung, 150 cm	Fresenius Kabi AG, Homburg, DE
Butterfly-Venenkatheter	Injektionstraining am Unterarm	Safety-Multifly®-Kanüle	Sarstedt AG und Co. KG, Nürnbrecht, DE
Winkel	Injektionstraining am Oberschenkel	Wandhalter gerade, Aluminium, 90x160mm	Emil Lux GmbH & Co. KG, Wermelskirchen, DE
Kanüle	Injektionstraining am Oberschenkel	AGANI™ NEEDLE 21Gx5/8	Terumo Europe N.V., Leuven, BE
Karabiner	Karabinertraining	Karabiner Metall mit Schraubverschluss, ProPlus	PAT Europe B.V., Oudkarspel, NL
Sitzmatte blau	Sitztargettraining	IKEA Underbar Sitzunterlage	IKEA Holding B.V., Delft, NL
Spielzeugball orange	Apportiertraining	Dogs Creek Ball Airflow S-M	Fressnapf Holding SE, Krefeld, DE

Spielzeugball gelb und rot	Apportiertraining	FIT+FUN Noppen-Ball	Fressnapf Holding SE, Krefeld, DE
Kamera	Dokumentation	Canon PowerShot G1 X	Canon Deutschland GmbH, Krefeld, DE
Enrichment-Materialien			
Aroma Diffuser	Enrichment	Aroma Diffuser Luftbefeuchter, 500ml, Moisturmt	Amazon.com, Inc., Seattle, WA, US
Babyphon	Enrichment	Rigi Digital Babyphone	reer GmbH, Leonberg, DE
Crumble Disk	Enrichment	Crumble Disks, Banana, Uncolored	PLEXX B.V., Elst, NL
diverses Geräuschemachendes Spielzeug	Enrichment	z.B. AniOne Latex Nilpferd	Fressnapf Holding SE, Krefeld, DE
diverse harte Bälle	Enrichment	z.B. Best Ball (verschiedene Größen)	PLEXX B.V., Elst, NL
diverse Kong-Spielzeuge	Enrichment	z.B. Kong Schwarz extra hart	PLEXX B.V., Elst, NL
diverse weiche Bälle	Enrichment	z.B. Squeeze'n Toss Football	PLEXX B.V., Elst, NL
DNA Flexer	Enrichment	DNA Flexer	PLEXX B.V., Elst, NL
Ferngesteuertes Auto	Enrichment	RC Tumbling Flippy	Dickie Spielzeug GmbH & Co. KG, Fürth, DE
Kunstrasen	Enrichment	Ultimate Turf Foraging Board (klein, mittel, groß)	PLEXX B.V., Elst, NL
Manzanita-Hölzer	Enrichment	Manzanita Wood Gnawing Sticks (klein, mittel und groß)	PLEXX B.V., Elst, NL
Radio	Enrichment	Dual DAB 51 Digitalradio	Lidl Digital International GmbH & Co. KG, Neckarsulm, DE
Rotlichtlampe	Enrichment	Beurer Rotlichtlampe Typ IL21 Infrarotlampe	Beurer GmbH, Ulm, DE
Seifenblasen	Enrichment	Catnip-Seifenblasen	TRIXIE Heimtierbedarf GmbH & Co. KG, Tarp, DE
Shake-a-treat	Enrichment	Shake-a-treat jr	PLEXX B.V., Elst, NL
Spiegel	Enrichment	Monkey Mirror	PLEXX B.V., Elst, NL
Tablet	Enrichment	Fire HD 8 Tablet Kids Edition, violette Hülle	Amazon.com, Inc., Seattle, WA, US
Tageslichtlampe	Enrichment	Tageslichtlampe Schreibtisch 10000 Lux	Sympa, West Covina, CA, US
Triangel	Enrichment	Edelstahl Rassel (klein, groß)	PLEXX B.V., Elst, NL

TV	Enrichment	Telefunken LED-Fernseher	Otto GmbH & Co. KG, Hamburg, DE
Ventilator	Enrichment	Bomann Tischventilator weiß, Durchmesser 30cm	C. Bomann GmbH, Kempen, DE
Wire feeder	Enrichment	Stainless Steel Wire Feeder	PLEXX B.V., Elst, NL
Kontrollbedingung und Präferenztest			
Urbitter Kautablette	Kontrollbedingung	Urbitter® Bio Kautabletten	Dr. Pandalis GmbH & Co. KG, Glandorf, DE
Tonic-Wasser	Präferenztest	SCHWEPPE DRY TONIC WATER	SCHWEPPE DEUTSCHLAND GmbH, Kreuztal, DE
Würzsauce	Präferenztest	Maggi®-Würze	Maggi GmbH, Singen Hohentwiel, DE

Tabelle XIII-8 Verbrauchsmaterialien

XIV. DANKSAGUNG

Bedanken möchte ich mich vielmals bei der gesamten Arbeitsgruppe Xenotransplantation am Walter-Brendel-Zentrum. Mein besonderer Dank gilt hier Prof. Dr. Dr. h.c. Bruno Reichart und Prof. Dr. med. Paolo Brenner für die Möglichkeit dieser Arbeit und der Überlassung des spannenden Themas. Prof. Dr. med. vet. Eckhard Wolf danke ich für die Betreuung, Durchsicht, Korrektur und Möglichkeit der Promotion an der veterinärmedizinischen Fakultät der LMU München.

Ganz herzlich danke ich PD Dr. med. Matthias Längin und PD Dr. med. vet. Dorothea Döring für die vielen angeregten fachlichen Diskussionen, die verlässliche Betreuung und Unterstützung, sowie die gewissenhafte Durchsicht und Korrektur der vorliegenden Arbeit. Danke für eure ständige Ermutigung, Geduld und die angenehme Arbeitsatmosphäre!

Mein besonderer Dank gebührt meinen beiden tierärztlichen Kolleginnen Dr. med. vet. Maren Mokolke und Julia Radan für die unermüdliche und hingebungsvolle Durchführung des Tiertrainings, die gute Kommunikation und die außergewöhnlich gute Teamarbeit. Ohne eure berufliche sowie private Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen! Mein Dank gilt an dieser Stelle auch den humanmedizinischen Doktoranden Ines Buttgerit und Rongrui Na, die sich ebenso hingebungsvoll um die Versuchstiere gekümmert haben. Ebenso danke ich PD Dr. med. Jan-Michael Abicht und Dr. med. Martin Bender für ihre Unterstützung und die kollegiale und humorvolle Zusammenarbeit.

Mein herzlicher Dank geht auch an das gesamte Team des Animal Training Centers, ganz besonders an Anna Oblasser-Mirtl, die uns stets bei Fragen des Tiertrainings und Enrichments zur Seite stand. Außerdem danke ich dem gesamten Walter-Brendel-Zentrum für die gute Zusammenarbeit, besonders dem tierpflegerischen Team unter der Leitung von Dr. med. vet. Mehdi Shakarami.

Schließlich möchte ich mich noch bei meinen Freunden und meiner Familie für die emotionale und liebevolle Unterstützung bedanken. Danke vor Allem an meinen Mann Markus, der sowohl beruflich als auch privat stets an mich geglaubt hat, mich in genau den richtigen Momenten wieder ermutigt hat und mir neue Kraft zum Weitermachen gegeben hat. Ebenso speziellen Dank an meinen guten Freund Christoph, der mir insbesondere in Fragen der Formatierung stets zur Seite stand.