

Beeinflusst die komplette extrakorporale Zirkulation (EKZ) bei Ratten deren neurokognitive Leistung, neurologischen Status und Verhalten?

Susanne Barbara Swirczek

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

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

Vorgelegt über
das Institut für Tierschutz, Verhaltenskunde und Tierhygiene
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. vet. M. Erhard

**Beeinflusst die komplette extrakorporale Zirkulation (EKZ) bei Ratten
deren neurokognitive Leistung, neurologischen Status und Verhalten?**

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

von
Susanne Swirczek
aus Ansbach
München 2005

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle

Referent: Prof. Dr. M. H. Erhard

Koreferent: Prof. Dr. C. Knospe

Tag der Promotion: 11. Februar 2005

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Schriftum	3
2.1	Die extrakorporale Zirkulation (EKZ) mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM) ..	3
2.1.1	Indikationen für die EKZ	3
2.1.2	Prinzip der EKZ	3
2.1.3	Aufbau der Herz-Lungen-Maschine.....	4
2.1.3.1	Venöses Reservoir.....	4
2.1.3.2	Rollerpumpe	4
2.1.3.3	Oxygenator	5
2.1.3.4	Wärmeaustauscher	5
2.1.3.5	Flowmeter.....	6
2.1.3.6	Arterieller Filter.....	6
2.1.4	Auswirkung der EKZ auf den Organismus	7
2.1.5	Ursachen für zerebrale Schädigungen.....	12
2.1.5.1	Systemische Entzündung.....	12
2.1.5.2	Zerebrale Embolien	13
2.1.5.3	Zerebrale Hypoperfusion.....	15
2.1.5.4	Genetische Prädisposition	17
2.1.6	Risikofaktoren für zerebrale Schädigungen	18
2.1.7	Neurologische und neurokognitive Schädigungen nach EKZ	20
2.1.8	Folgen zerebraler Beeinträchtigung	21
2.1.9	Minimalinvasive Operationen am schlagenden Herzen.....	22
2.1.10	Tiermodelle für die EKZ mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM).....	23
2.2	Lern- und Gedächtnisprozesse	28
2.2.1	Erinnerungssysteme	29
2.2.1.1	Sensorisches Gedächtnis	29
2.2.1.2	Kurzzeitgedächtnis	30
2.2.1.3	Arbeitsgedächtnis	30
2.2.1.4	Langzeitgedächtnis	31
2.2.2	Gedächtnisformen	32
2.2.2.1	Das deklarative Gedächtnis.....	33
2.2.2.2	Das nicht-deklarative Gedächtnis.....	34
2.2.3	Das Gedächtnis im anatomischen Zusammenhang.....	36
2.2.4	Kognitive Fähigkeiten bei Menschen und Nagetieren	37
2.3	Verhalten	40
2.3.1	Der Verhaltenstest	41
2.3.2	Übersicht über die gebräuchlichen Verhaltenstests bei Ratten	42
2.3.2.1	Kognitive Verhaltenstests	42
2.3.2.2	Neurologisch-motorische Verhaltenstests.....	45
3	Eigene Untersuchungen	46
3.1	Zielvorstellungen.....	46
3.2	Versuchstiere und Haltungsbedingungen.....	47
3.2.1	Versuchstiere	47
3.2.2	Haltungsbedingungen.....	47
3.2.2.1	Tierstall.....	47
3.2.2.2	Futter und Einstreu	47
3.3	Versuchsplan	48
3.4	Versuchsvorbereitung.....	50

3.4.1.1	Akklimatisierung	50
3.4.1.2	Der Versuchskäfig	50
3.4.2	Material	51
3.4.2.1	Der modifizierte Hole-Board-Test nach OHL (mHBT)	51
3.4.2.2	Die Futterbelohnung	52
3.4.2.3	Datenerfassung im mHBT	52
3.4.2.4	Hilfsmittel für die neurologische Untersuchung	53
3.4.2.5	Zusätzliche Geräte	53
3.4.3	Eingewöhnung der Tiere	54
3.5	Versuchsdurchführung	55
3.5.1	modifizierter Hole-Board-Test (mHBT)	55
3.5.1.1	Auswahlverfahren	55
3.5.1.2	Beschreibung der Testdurchführung	56
3.5.1.3	Beschreibung der Versuchsdurchführung	57
3.5.1.3.1	Die Lernphase	57
3.5.1.3.2	postoperative Phase (Tag 1 bis 21)	61
3.5.2	Chirurgische Präparation	62
3.6	Untersuchte Parameter	67
3.6.1	Allgemeinbefinden und physiologische Parameter	67
3.6.2	Neurologisch-motorischer Verhaltenstest	67
3.6.3	Das Hole-Board-Protokoll	72
3.6.3.1	Gedächtnisparameter	74
3.6.3.2	Verhaltensparameter	75
3.6.3.2.1	Explorations- und Motivationsparameter	75
3.6.3.2.2	Angstbezogene Parameter	75
3.6.3.2.3	Soziale Affinität	76
3.6.3.2.4	Erregung	76
3.6.3.3	Motorische Funktion (prozedurales Lernen)	77
3.7	Statistische Berechnungen und Dokumentation	78
3.8	Ergebnisse	79
3.8.1	Physiologische Parameter	79
3.8.1.1	Prozentuales Körpergewicht	79
3.8.1.2	Aufgenommene Futtermenge	82
3.8.1.3	Wasseraufnahme	84
3.8.2	Neurologischer Score	86
3.8.3	Neurokognitive Parameter	90
3.8.3.1	Gedächtnisparameter	90
3.8.3.2	Verhaltensparameter	99
3.8.3.2.1	Explorations- und Motivationsparameter	99
3.8.3.2.2	Angstbezogene Parameter	105
3.8.3.2.3	Soziale Affinität	112
3.8.3.2.4	Erregung	115
3.8.3.3	Motorische Funktion	119
4	Diskussion	120
4.1	Diskussion der Methode	120
4.1.1	Modell der extrakorporalen Zirkulation	120
4.1.2	Neurologisch-motorische Tests	122
4.1.3	Der Hole-Board-Test	124
4.2	Diskussion der Ergebnisse	127
4.2.1	Physiologische Parameter	127

4.2.1.1	Neurologisch-motorische Parameter	128
4.2.2	Neurokognitive Parameter	129
4.2.2.1	Gedächtnisparameter	129
4.2.2.2	Verhaltensparameter	132
4.2.2.2.1	Explorations- und Motivationsparameter	132
4.2.2.2.2	Angstbezogene Parameter	134
4.2.2.2.3	Soziale Affinität	135
4.2.2.2.4	Erregung	136
4.2.2.3	Motorische Funktion	137
4.3	Schlussfolgerung	139
5	Zusammenfassung	141
6	Summary	142
7	Literaturverzeichnis	143
8	Tabellenverzeichnis	165
9	Abbildungsverzeichnis	167
10	Abkürzungsverzeichnis	169
11	Danksagung	171

1 Einleitung

Herzchirurgische Operationen werden häufig unter extrakorporaler Zirkulation (EKZ) mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt. Erstmals am Menschen angewendet wurde die EKZ, die ein wichtiges Instrument der heutigen Herzchirurgie darstellt, in der Mitte des letzten Jahrhunderts.

Während der letzten 50 Jahre konnten durch essentielle Fortschritte in der Anästhesie, der Operationstechnik und in der Durchführung der EKZ v. a. die kardial bedingte Morbidität und die Letalität entscheidend verringert werden. So ist es im zunehmenden Maße auch für ältere Patienten und Patienten mit multiplen Erkrankungen möglich, sich einer verhältnismäßig risikoarmen Herzoperation mit HLM zu unterziehen.

Unverändert häufig treten jedoch als Folge des Eingriffs neurologische (6 bis 16 % der Patienten) (ROACH et al. 1996; WOLMAN et al. 1999) und neurokognitive Defizite (ca. 50 % der Patienten) (NEWMAN et al. 2001a) auf. Die dafür verantwortlichen zerebralen Schädigungen sind in ihrer Ausprägung breit gefächert und reichen in ihrem klinischen Bild von kaum wahrnehmbaren Veränderungen der intellektuellen Leistungen bis zum schweren Schlaganfall (GROCOTT et al. 2001). Auftretende Defizite bleiben langfristig bestehen und vermindern die Lebensqualität der Patienten. So können beispielsweise herzchirurgische Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen signifikant schlechter wieder in den Arbeitsprozess integriert werden als Patienten mit unbeeinflusster kognitiver Leistungsfähigkeit (NEWMAN et al. 2001a).

Schwierigkeiten bei der Prävention bzw. bei der Therapie neurologischer und neurokognitiver Defizite sind v. a. auf die unzureichenden Kenntnisse über die Ätiologie und Pathogenese der zerebralen Schädigungen zurückzuführen.

Um diese näher untersuchen zu können, wurde ein EKZ-Modell an der Ratte entwickelt, das mit einem Überleben der Tiere vereinbar ist (GROCOTT et al. 2001). Obwohl dieses Modell einen entscheidenden Fortschritt bei der Aufklärung der zugrunde liegenden Pathomechanismen bedeutet, hat es Limitierungen. So ist beispielsweise der verwendete Neugeborenen-oxygenator für die Ratte ungefähr 15fach überdimensioniert. Dies erscheint insbesondere deswegen wichtig, weil die EKZ selbst und auch die Größe der EKZ ein wichtiger ätiologischer Faktor bei der Entstehung neurologischer und neurokognitiver Defizite zu sein scheinen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob die EKZ langfristige neurologische und neurokognitive Schädigungen bei der Ratte verursacht, und ob Größe und Füllungs-

volumen der HLM einen Einfluss auf die neurologische und neurokognitive Leistungsfähigkeit der Tiere haben.

Es wird eine vollständige, 90minütige EKZ durchgeführt, wobei ein modifizierter Neugeborenenoxygenator mit einem speziell für die Ratte entwickelten Oxygenator verglichen werden soll. Veränderungen der neurokognitiven Leistungsfähigkeit werden mit dem modifizierten Hole-Board-Test nach OHL (OHL et al. 2001a) untersucht. Dieser Test ist ein visuell-räumlicher Verhaltenstest, mit dem zahlreiche kognitive Parameter und das Verhalten der Tiere erfasst werden können. Insbesondere die Leistung des deklarativen Gedächtnisses und des Arbeitsgedächtnisses können auf diese Weise untersucht werden. Zusätzlich sollen postoperativ auftretende neurologische Defizite mit einer Auswahl neurologisch-motorischer Tests untersucht werden.

2 Schriftum

2.1 Die extrakorporale Zirkulation (EKZ) mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM)

2.1.1 Indikationen für die EKZ

Die EKZ kommt dann zum Einsatz, wenn Eingriffe am nicht schlagenden Herzen oder an großen, herznahen Gefäßen notwendig sind. Mit Hilfe der HLM wird sie vor allem beim Herzklappenersatz und der Herzklappenrekonstruktion, bei Bypassoperationen, der Korrektur kongenitaler Herzfehler, bei thorakalen Aortenaneurysmen sowie bei Herz- und Herz-Lungen-Transplantationen eingesetzt (COHAUSZ 2001).

2.1.2 Prinzip der EKZ

Die EKZ mit Hilfe der HLM ist ein wichtiger Bestandteil der modernen Herzchirurgie. Bei diesen chirurgischen Eingriffen am Herzen werden die Pumpfunktion des Herzens und die Oxygenierungsfunktion der Lunge von der HLM übernommen, und der Herz-Lungen-Kreislauf durch die EKZ überbrückt (SCHULTE und GÜTTLER 1991).

Eine Überbrückung des Herz-Lungen-Kreislaufs wird ermöglicht durch die Platzierung eines Katheters im rechtem Vorhofs bzw. durch das Verschieben zweier einzelner Katheter in die V. cava superior und inferior, über die das gesamte venöse Blut drainiert wird. Die Reperfusion des in der HLM oxygenierten Blutes erfolgt über einen Katheter in die Aorta ascendens (SCHULTE und GÜTTLER 1991).

Im extrakorporalen Kreislauf gelangt das venöse Blut, das aufgrund der Schwerkraft drainiert wird, in ein venöses Reservoir. Eine nachgeschaltete Blutpumpe, welche die Pumpfunktion des Herzens ersetzt, hält die Blutzirkulation aufrecht und pumpt das arterialisierte Blut weiter in den Oxygenator. Dieser ist mit einem integrierten Wärmeaustauscher ausgestattet. Das Blut wird im Oxygenator mit Sauerstoff angereichert, gleichzeitig wird Kohlendioxid eliminiert und Narkosegas über den Oxygenator zugeleitet. Vom Oxygenator wird das Blut zurück in den Körperkreislauf geleitet (SCHULTE und GÜTTLER 1991).

Bei Beginn der EKZ schlägt das Herz des Patienten noch selbstständig weiter. Erst durch das Abklemmen der Aortenwurzel und die Applikation einer hypothermen, kaliumreichen Kardioplegie-Lösung kommt es zur erwünschten Asystolie. Nach Beendigung des chirur-

gischen Eingriffs wird eine warme (37°C), kaliumärmere Lösung verabreicht und die Aortenklammer wieder entfernt. Meist entsteht eine spontane Herzaktion, oder es erfolgt eine medikamentöse oder elektrische Rhythmisierung des Herzens (COHAUSZ 2001).

Um eine Gerinnung des Blutes im extrakorporalen Kreislauf zu vermeiden, ist eine Vollheparinisierung des Patienten erforderlich. Die Wirkung des Heparins wird nach Beendigung der EKZ und vollständiger Dekanülierung durch die Gabe von Protaminchlorid antagonisiert (COHAUSZ 2001).

2.1.3 Aufbau der Herz-Lungen-Maschine

2.1.3.1 Venöses Reservoir

Das Blut des venösen Schenkels der HLM gelangt passiv entlang des hydrostatischen Druckgefälles zwischen Operationstisch und HLM in das venöse Reservoir. Auch aus dem Operationsbereich abgesaugtes Blut wird in das Reservoir geleitet und kann so dem Kreislauf erneut zugeführt werden. Ein Entschäumer und ein integrierter Filter reinigen das abgesaugte Blut von Luft und anderen Fremdpartikeln. Durch Auffangen des abgesaugten Blutes und seine erneute Zuführung in den Patientenkreislauf, kann der Bedarf an Fremdblut gesenkt werden. Das venöse Reservoir stellt außerdem ein Volumendepot dar, mit dem das Volumen des Kreislaufs beliebig variiert werden kann. Auch die Eingabe von Medikamenten erfolgt auf diesem Weg (COHAUSZ 2001).

2.1.3.2 Rollerpumpe

In der heutigen HLM werden sowohl Roller- als auch Zentrifugalpumpen verwendet. Mittlerweile konnten sich die nicht-pulsatilen Pumpensysteme gegenüber den pulsatilen durchsetzen (COHAUSZ 2001).

2.1.3.3 Oxygenator

Der Oxygenator ist die künstliche Lunge der HML und für die Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff und die Eliminierung des Kohlendioxids verantwortlich. Für den klinischen Gebrauch werden heutzutage ausschließlich Membranoxygenatoren verwendet. Im Gegensatz zum früher üblichen Blasen-oxygenator, bei dem der Sauerstoff in Form von Gasbläschen mit dem Perfusat in Berührung kommt, wird durch den Einsatz des Membranoxygenators eine geringere Hämolyse, eine geringere Sequestration und Degranulation von neutrophilen Granulozyten und eine verminderte Thrombozytenaggregation erreicht (BOONSTRA et al. 1986; NILSSON et al. 1990). Zum anderen kommt es bei Verwendung des Blasen-oxygenators zu einer gesteigerten Bildung von gasförmigen Mikroemboli, die zu vermehrten ischämischen Insulten in den endarteriellen Gefäßen führen (PEARSON et al. 1986; PEDERSEN et al. 1987; BLAUTH et al. 1990).

Bei den Membranoxygenatoren sind Gasphase und Blutstrom durch eine gaspermeable Membran voneinander getrennt. Der Gasaustausch erfolgt wie in der Lunge durch Diffusion von Sauerstoff und Kohlendioxid gemäß ihres jeweiligen Partialdruckgradienten durch die Membran hindurch. Die Oberfläche des Oxygenators (1,5 bis 3 m²) ist im Vergleich zur menschlichen Lunge (50 bis 200 m²) wesentlich geringer, und auch die Dicke des Blutfilms ist im Oxygenator mit 200 µm um ein Vielfaches höher als in der Lungenkapillare (6 bis 15 µm). Durch eine verlängerte Kontaktzeit von Blut- und Gasphase können diese Nachteile ausgeglichen werden (COHAUSZ 2001).

2.1.3.4 Wärmeaustauscher

Der Wärmeaustauscher ist heutzutage integraler Bestandteil der meisten Oxygenatoren und dient der Temperaturregulation des Patienten. Er ermöglicht sowohl eine Reduktion der Körpertemperatur, wie sie bei der Hypothermie notwendig ist, als auch eine Wiederaufwärmung nach Hypothermie bzw. einen Ausgleich der Wärmeverluste an die Umgebung bei einer Operation in Normothermie (COHAUSZ 2001).

2.1.3.5 Flowmeter

Dem Oxygenator nachgeschaltet ist ein Flowmeter, der kontinuierlich den Blutfluss misst. Die Pumpleistung der HLM wird während der EKZ zwischen 2,2 und 2,5 l/min/m² KOF gehalten (SCHULTE und GÜTTLER 1991).

2.1.3.6 Arterieller Filter

Der arterielle Filter (Porengröße = 40 µm) befindet sich zwischen dem arteriellen Schenkel der HLM und dem Patienten. Seine Aufgabe ist es, im Blut vorhandene Mikrothromben, gasförmige Emboli oder andere Partikel herauszufiltern (SCHULTE und GÜTTLER 1991).

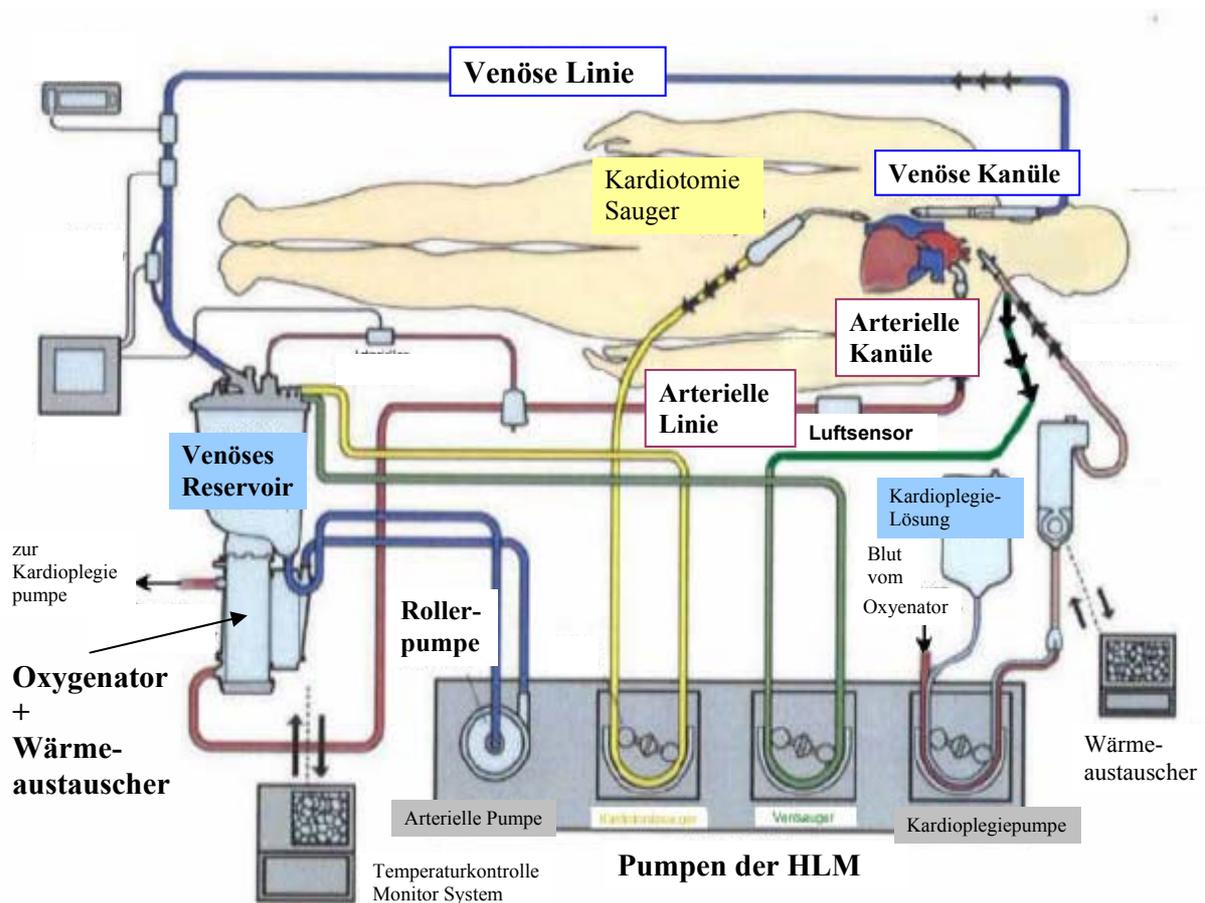


Abbildung 1: schematische Darstellung der EKZ mit HLM (modifiziert nach: <http://www.schulli.de>).

2.1.4 Auswirkung der EKZ auf den Organismus

Die extrakorporale Zirkulation mit HLM ist ein schwerer Eingriff in die Physiologie des menschlichen Organismus. Um die Ursachen für zerebrale Schädigungen im Zusammenhang mit EKZ besser erforschen zu können, ist es wichtig, die Auswirkungen einer EKZ auf den Körper zu verstehen. Es gibt eine Reihe von Faktoren, die v. a. auch die zerebrale Physiologie stark beeinflussen:

Temperatur

Ein großer Teil der heutigen Herzoperationen mit EKZ wird unter milder Hypothermie bei einer durchschnittlichen Temperatur von 32 bis 34°C vorgenommen. In einer Reihe von experimentellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Absenkung der Körpertemperatur neuroprotektive Effekte hat (BUSTO et al. 1987; CHEN et al. 1991). Durch die induzierte Hypothermie kommt es zu einer Verminderung des zerebralen Metabolismus und folglich zu einem verringerten Sauerstoffverbrauch. Durch diese verbesserte Ischämietoleranz verringert sich das Risiko für neurologische Folgeschäden (SCHULTE und GÜTTLER 1991; CROUGHWELL et al. 1992).

Andererseits führt die Hypothermie zu einem Anstieg der Blutviskosität, was besonders in der Peripherie zu einer schlechteren Mikrozirkulation beiträgt (ARROWSMITH et al. 1999). Die verminderte Gewebepfusion muss durch Hämodilution ausgeglichen werden.

Der neuroprotektive Effekt einer Hypothermie bei Herzoperationen ist allerdings nicht unumstritten. In ihrem Review können CHRISTAKIS et al. (1995) keinen Zusammenhang zwischen der intraoperativen Körpertemperatur und auftretenden neurologischen Komplikationen feststellen. Auch in einer anderen klinischen Studie, in der 1732 Patienten entweder einer hypothermen (25 bis 30°C) oder milden hypothermen/normothermen (33 bis 37°C) EKZ unterzogen wurden, konnte kein erhöhtes Schlaganfallrisiko in der normothermen Gruppe nachgewiesen werden (INVESTIGATORS 1994; MCLEAN und WONG 1996).

Hyperglykämie

Auch ohne die Verwendung glukosehaltiger Lösungen zum Auffüllen des extrakorporalen Kreislaufs, entwickelt sich oftmals während einer normothermen oder hypothermen EKZ eine Hyperglykämie im Organismus (LEHOT et al. 1992). MILLS et al. (1973) dokumentieren in ihrer Studie Glukosewerte von 180 bis 385 mg/dl bei Patienten ohne Diabetes mellitus, denen

kein glukosehaltiges Primingvolumen zugeführt wurde. Ist dem Primingvolumen Glukose beigemischt, dann führt dies zu einem zusätzlichen Glukoseanstieg über den gesamten perioperativen Zeitraum hinaus (METZ und KEATS 1991).

Ursachen für dieses Phänomen sind eine partielle Inhibition der Insulinsekretion und ein verminderter Glucoseverbrauch in der Peripherie während Hypothermie (KUNTSCHEIN et al. 1986; LEHOT et al. 1992). Hinzu kommt, dass durch das chirurgische Trauma eine Stressreaktion des Körpers ausgelöst wird, die zu erhöhten Glukagon-, Cortisol-, Epinephrin-, Norepinephrin- und Wachstumshormonwerten im Plasma führt (KUNTSCHEIN et al. 1985), die das Insulin antagonisieren und die Blutglukose weiter erhöhen. Des Weiteren scheint eine Hypoperfusion im Bereich des Pankreas, ausgelöst durch die nicht-pulsatile Perfusion, die Insulinfreisetzung zu vermindern (NAGAOKA et al. 1989).

Die Auswirkungen einer perioperativ auftretenden Hyperglykämie werden kontrovers diskutiert:

Es gibt Belege dafür, dass eine Hyperglykämie einen postoperativ auftretenden neurologischen Schaden weiter verstärkt. In einer Reihe von klinischen und experimentellen Studien findet sich ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Glucosespiegel und dem Ausmaß einer zerebralen Schädigung, hervorgerufen durch eine globale (LONGSTRETH und INUI 1984; LANIER et al. 1987; DIETRICH et al. 1993) oder fokale (LONGSTRETH et al. 1983; DE COURTEN-MYERS et al. 1988) zerebrale Ischämie. Fokale oder globale zerebrale Ischämien, die durch Emboli oder zerebrale Hypoperfusion hervorgerufen werden, sind in der Regel die Ursachen für eine neurologische Schädigung nach EKZ (LANIER 1991). Beim Auftreten einer zerebralen Ischämie kommt es durch den bestehenden Sauerstoffmangel zu einer Umstellung des Zellstoffwechsels auf die anaerobe Glykolyse. Beim Fortbestehen der Ischämie führt dies zur intrazellulären Akkumulation von Lactat und einem Absinken des pH-Wertes im Gewebe (FEERICK et al. 1995). Liegt der Glucosespiegel im Gehirn über dem Normalbereich, steigt die Glykolyse-Rate weiter an und fördert die Laktatazidose, die zu einer weiteren Zellschädigung beiträgt.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen kann in anderen Studien keine Korrelation zwischen der Glukosekonzentration und neurokognitiven Defiziten gefunden werden (METZ und KEATS 1991; VAN WERMESKERKEN et al. 2000).

Um möglichen nachteiligen Effekten einer Hyperglykämie zu entgehen, erstellen CHANEY et al. (1999) ein Protokoll zur Operations-begleitenden Insulingabe bei Nicht-Diabetikern, mit dem der Glucosespiegel innerhalb des Normbereichs gehalten werden soll. Beim Vergleich einer Patientengruppe, der während der Operation eine Infusion mit Insulin ($90,0 \pm 49,2$ IU)

verabreicht wird, mit einer Kontrollgruppe, die keinerlei Insulin erhält, ergibt sich in beiden Gruppen während der EKZ ein signifikanter Glukoseanstieg. Im Anschluss an die EKZ tritt bei 40 % der Insulin-behandelten Patienten eine reaktive Hypoglykämie auf.

Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass die Auswirkungen einer perioperativen Hyperglykämie noch nicht ausreichend geklärt sind und ein geeignetes intraoperatives Glukosemanagement noch nicht gefunden ist (CHANEY et al. 1999).

Hämodilution

Seit dem Aufkommen von HIV-Infektionen und der Entdeckung verschiedener Hepatitisviren ist man dazu übergegangen, bei der EKZ weitgehend auf Blutkonserven zu verzichten. Zum Priming des extrakorporalen Kreislaufs wird heutzutage kein oder möglichst wenig Fremdblut verwendet. Stattdessen werden Plasmaexpander, Glucose 5 % und physiologische Kochsalzlösungen eingesetzt. Durch diese Hämodilutionsperfusion kommt es zu einer Verdünnung des Blutes, die durch einen Abfall des Hämatokrits gekennzeichnet ist. Der Hämatokritabfall führt zu einer Abnahme der Sauerstofftransportkapazität und zu einer Verminderung des venösen Sauerstoffpartialdrucks, was zu einer schlechteren Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff führt. Das Risiko einer Fremdblutgabe muss daher sorgfältig gegen einen Hämatokritabfall abgewogen werden. In Hypothermie, bei der es zu einer Abnahme des Sauerstoffbedarfs kommt, kann dennoch eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes aufrechterhalten und die verschlechterte Sauerstoffbindungskapazität kompensiert werden (CROUGHWELL et al. 1992).

Hämodilution vermindert die Viskosität des Blutes, was den Strömungswiderstand im Kreislauf reduziert und so die Perfusion des Gewebes und den Sauerstofftransport in die Peripherie verbessert (SCHULTE und GÜTTLER 1991). Um den nachteiligen Effekt der Hypothermie, durch die es zu einer Erhöhung der Viskosität kommt, auszugleichen, und um gleich bleibende Strömungsverhältnisse während der Operation zu garantieren, muss daher eine Hämodilutionsperfusion vorgenommen werden.

Der optimale Hämatokrit für eine EKZ ist noch nicht bekannt, wobei momentan Hämatokritwerte zwischen 18 und 20 Vol % angestrebt werden. Die untere Grenze der Hämodilutionsperfusion liegt bei einem Hämatokrit von 17 Vol % bei Risikopatienten und 14 Vol % bei gesunden Patienten. Beim Unterschreiten dieser Werte muss mit einer signifikant erhöhten Gefahr der Mortalität gerechnet werden (FANG et al. 1997).

Bisher konnte kein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Hämatokritwert und neurologischen Komplikationen (Schlaganfall, Koma) gefunden werden (HILL et al. 2000; VAN WERMESKERKEN et al. 2000).

pH-Wert

Die geläufigste Form des pH-Managements bei Erwachsenen, die sich einer hypothermen EKZ unterziehen, ist das „alpha-stat Management“, bei dem der pH-Wert und der pCO₂ mit sinkender Temperatur nicht korrigiert werden (RAHN et al. 1975).

Diese Form der pH-Regulierung hat sich weitgehend gegenüber der „pH-stat Strategie“ durchgesetzt, bei der mit abfallender Temperatur dem Oxygenator entsprechend CO₂ zugesetzt wird, um den pH-Wert im Normbereich zu halten (SINGER und HELDIGE 1991).

Beim „alpha-stat Management“ kann die zerebrale Autoregulation besser aufrechterhalten und der zerebrale Blutfluss besser konstant gehalten werden (MURKIN et al. 1987; STEPHAN et al. 1992).

Vergleicht man die beiden Strategien in Bezug auf die Prävalenz von postoperativ auftretenden kognitiven Defiziten, dann ist diese beim Einsatz des „alpha-stat Managements“ geringer. Erklärung dafür ist der erhöhte pCO₂ beim „pH-stat Management“, der zu einer zerebralen Vasodilatation und Hyperämie führt. Durch die zerebrale Hyperperfusion können mehr Emboli ins Gehirn gelangen und ischämische Insulte verursachen (HENRIKSEN 1986; STEPHAN et al. 1992; MURKIN et al. 1995).

Im Gegensatz dazu verwendet man beim hypothermen Kreislaufstillstand in der pädiatrischen Herzchirurgie vorzugsweise das „pH-stat Management“. Durch die zerebrale Vasodilatation und den folglich erhöhten zerebralen Blutfluss, kommt es in der Kühlungsphase zu einer besseren und gleichmäßigeren Abkühlung des Gehirns. Da es bei Kindern noch keine atherosklerotischen Veränderungen in den Gefäßen gibt, die während der EKZ zu einer Embolie führen können, fällt dieser nachteilige Effekt des „pH-stat Managements“ weg (KERN und GREELEY 1995).

Heparinisierung

Kommt das Blut durch die HLM und ihr Schlauchsystem mit einer großen, nicht endothelialisierten Oberfläche in Kontakt, wird die Gerinnungskaskade aktiviert. Um dem vorzubeugen, wird der Patient im Normalfall über die gesamte Dauer der EKZ mit Heparin

antikoaguliert. Dazu wird ihm vor der Kanülierung über einen zentralen Zugang Heparin verabreicht. Nach Beendigung der EKZ wird die Gerinnungshemmende Wirkung des Heparins durch den Antagonisten Protaminsulfat (Protamin) aufgehoben (COHAUSZ 2001).

Bei der Verwendung heparinbeschichteter Bypasssysteme kann die Dosis für die systemische Heparinisierung reduziert werden. GU et al. (1991) beschreiben in ihrer Studie, dass durch heparinbeschichtete Systeme im Vergleich zu unbeschichteten Bypasssystemen eine signifikante Erniedrigung des Thrombin-Antithrombin-III-Komplexes im Patientenplasma erreicht werden kann, auch wenn beide Patientengruppen die gleiche systemische Heparindosis erhalten.

HEYER et al. (2002) können weiterhin zeigen, dass bei der Verwendung heparinbeschichteter EKZs weniger postoperative kognitive Dysfunktionen auftreten als beim Einsatz unbeschichteter Kreisläufe.

Myokardprotektion

Da während der EKZ auch die Koronardurchblutung sistiert, muss das Myokard vor einer ischämischen Schädigung geschützt werden. Zum anderen soll das Herz während des operativen Eingriffs nicht schlagen. Aus diesen Gründen wird nach Beginn der EKZ eine hypotherme Kardioplegie durchgeführt, bei der die Koronararterien mit einer kaliumreichen kardioplegen Lösung perfundiert werden. Dadurch wird eine Elektrolytverschiebung induziert, die zu einer elektromechanischen Entkopplung des Herzens und damit zu einem abrupten Herzstillstand führt. Die interne und externe Kühlung des Herzmuskels bewirkt ein Sistieren der intrazellulären Stoffwechselfvorgänge und schützt so das Myokard vor einer Anhäufung saurer Metabolite. Als zusätzlicher Schutz neutralisieren Puffersubstanzen entstehende saure Stoffwechselprodukte. Mit einem sicheren Myokardschutz kann das Herz über mehrere Stunden blutleer und nicht schlagend belassen werden (COHAUSZ 2001).

2.1.5 Ursachen für zerebrale Schädigungen

Die Ursachen für zerebrale Defizite nach EKZ sind vielfältig. Man geht davon aus, dass durch das Zusammenwirken bestimmter Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Patienten, das Auftreten neurokognitiver Komplikationen stark begünstigt wird. Es handelt sich also um ein multifaktorielles Geschehen. Es ist daher sehr wichtig, die Ursachen für postoperative Schäden durch die EKZ zu kennen, um schon im Vorfeld das Risiko für neurologische Dysfunktionen richtig einzuschätzen. Bei einem bestehenden Risiko könnten schon frühzeitig neuroprotektive Strategien ergriffen und eine intensive Überwachung des Patienten angeordnet werden (ARROWSMITH et al. 1999).

2.1.5.1 Systemische Entzündung

Die EKZ verursacht eine systemische Entzündungsreaktion, die durch eine Reihe von Ursachen hervorgerufen wird. Zum einen entsteht die Inflammation durch das operative Gewebstrauma und den Blutkontakt mit der Fremdoberfläche der EKZ-Apparatur (KIRKLIN et al. 1983). Weitere Faktoren sind das Auftreten von Ischämien und Reperfusionsschädigungen (SAWA et al. 1996) des Myokards und der Lunge, die während des Abklemmens der Aorta entstehen, das Auftreten einer peripheren und mesenterialen Minderperfusion, sowie die Freisetzung von Endotoxinen aus dem Darmtrakt durch Minderperfusion der Darmmukosa (ANDERSEN et al. 1987). Als Reaktion auf diese Reize und Schädigungen entsteht ein Entzündungsprozess, der als eine generalisierte, meist nicht infektiöse, unspezifische Inflammation mit sepsisähnlichen Symptomen beschrieben werden kann (LAFHEY et al. 2002).

Neben einigen günstigen Auswirkungen einer solchen Entzündungsreaktion, wie die frühe Aktivierung des Immunsystems, die Vorbeugung von Infektionen und eine verbesserte Wundheilung, kann eine überschießende Entzündungsreaktion zu pulmonalen, renalen, kardialen und neurologischen Organdysfunktionen führen und so zu einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität beitragen (BUTLER et al. 1993; LAFHEY et al. 2002).

Die systemische Entzündung (systemic inflammatory response syndrome (SIRS)) wird ausgelöst und aufrechterhalten durch Aktivierung der klassischen Kaskadensysteme. Bereits durch das operative Gewebstrauma bei der Thorakotomie kommt es zur Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolyse-systems. Zur gleichen Zeit erfolgt auch die Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems mit der Bildung von Bradykinin durch den aktivierten

Gerinnungsfaktor XII (DAPPER et al. 1991). Die Komplementkaskade wird während der EKZ bei der Reperfusion von ischämischem Gewebe und der Heparin-Neutralisation mit Protamin über den klassischen und alternativen Aktivierungsweg aktiviert (SOULIKA et al. 2000). Sie führt, neben einer Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen und einer Stimulation des Arachidonsäure-Metabolismus, zu einer Aktivierung von Granulozyten (KIRKLIN et al. 1983). Die so aktivierten Leukozyten setzen lysosomale Inhaltsstoffen (u.a. proteolytische Enzyme), toxische Sauerstoffradikale und Arachidonsäure-Metaboliten frei (DAPPER et al. 1991; SCHULTE und GÜTTLER 1991), die eine Schädigung der Endothelzellen und der Endothelbarriere verursachen.

Eine weitere wichtige Rolle bei der Inangangsetzung und Aufrechterhaltung des Entzündungsprozesses spielen eine Reihe von pro-inflammatorischen Zytokinen, v. a. Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8) und der Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) (BUTLER et al. 1993; FRERING et al. 1994), die zusätzlich die Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) auslösen (WONG et al. 1996). Antagonisiert wird dieser Prozess durch die reaktive Bildung anti-inflammatorischer Zytokine, v. a. IL-10 (MCBRIDE et al. 1995).

Die Entzündungsmediatoren bewirken eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und eine Dilatation der zerebralen Arteriolen (MAYHAN 1998). Klinisch zeigt sich dies in einem transienten zerebralen Ödem, wie man es postoperativ oft finden kann. Fraglich ist, ob diese vorübergehende Ödembildung zur Entstehung neurologischer oder neurokognitiver Schäden beiträgt (HARRIS et al. 1993; HARRIS et al. 1998). Des Weiteren kann es zu einer gesteigerten Sekretion von ACTH und Kortisol sowie zu Fieber kommen (RIVEST et al. 2000). Eine wichtige Rolle beim Auftreten neuronaler Schädigungen scheint das NO zu spielen, das sich im Tierversuch mit EKZ und hypothermen Kreislaufstillstand als potentes Neurotoxin herausgestellt hat, welches zu Nekrosen und Apoptose führt (BAUMGARTNER et al. 1999). Auch aktivierte neutrophile Granulozyten interagieren mit Endothelzellen und Thrombozyten (ASIMAKOPOULOS und TAYLOR 1998) und setzen zytotoxische Inhaltsstoffe frei, die zu Gewebe- und Endothelschäden führen (LAFHEY et al. 2002).

2.1.5.2 Zerebrale Embolien

In wieweit die systemische Entzündungsreaktion für die Entstehung zerebraler Schädigungen verantwortlich ist, oder nur eine Begleiterscheinung darstellt, ist noch nicht endgültig geklärt. Eine wichtige Ursache für auftretende neurokognitive Defizite nach EKZ scheinen

jedoch zerebrale Emboli bei den betroffenen Patienten zu sein. Transkranielle Dopplerstudien zeigen, dass hunderte zerebraler Emboli während einer Herzoperation auftreten können, und dass die Inzidenz für postoperative neurokognitive Defizite mit der Anzahl an zerebralen Emboli ansteigt (BARBUT et al. 1994; PUGSLEY et al. 1994; HAMMON et al. 1997; SYLVIRIS et al. 1998).

JACOBS et al. (1998) gehen dagegen davon aus, dass weniger die absolute Anzahl an zerebralen Emboli, sondern eher die Lokalisation eines zerebralen Embolus und die daraus resultierende Hirschädigung, die kognitiven Veränderungen nach einer Herzoperation beeinflussen.

Die Emboli können unterschiedlicher Natur sein. Hauptsächlich finden sich Emboli, die durch Kanülierung der Aorta entstehen. Dabei handelt es sich um abgelöste atherosklerotische Plaques, deren Auftreten in Korrelation mit atherosklerotischen Veränderungen in der Aorta ascendens steht (BARBUT et al. 1994; BLAUTH 1995). Auch Fettpartikel, die hauptsächlich dem sternalen Knochenmark entstammen, das im Zuge der Sternotomie eröffnet wird, bilden in der Blutbahn Emboli (BROOKER et al. 1998). Luftemboli entstanden früher hauptsächlich im Blasenoxxygenator, heute v. a. bei Operationen am offenen Herzen (PUGSLEY et al. 1994; BORGER et al. 2001).

Sowohl gasförmige als auch partikuläre Emboli können in den kleinen zerebralen Arterien eine Obstruktion der endarteriellen Gefäße verursachen. Die daraus resultierenden pathologischen Veränderungen entstehen zum einen durch die Abnahme der Perfusion distal der Obstruktion, was letztlich zu einer ischämischen Zellschädigung führt. Zum anderen kommt es durch die Oberfläche des Embolus zu einer mechanischen Irritation des Gefäßendothels und zu einer Fremdkörperreaktion, wodurch zelluläre und humorale Immunmechanismen ausgelöst werden können. Beides verursacht letztlich ein vasogenes Ödem und führt zu einer weiteren Verminderung der Perfusion distal der Obstruktion, das wiederum die Ischämie verstärkt und zu einer neuronalen Schädigung in diesem Bereich führt (MUTH und SHANK 2000).

Die Entstehung zerebraler Emboli ist sowohl beeinflusst von den individuell vorhandenen Vorerkrankungen der Patienten, die das Risiko einer Embolusbildung erhöhen können, als auch von der Technik bzw. der apparativen Ausrüstung der Operateure. Atherosklerotische Veränderungen in der Aorta ascendens (BLAUTH et al. 1992; MACKENSEN et al. 2003) und das Vorhandensein intraventrikulärer Thromben und Klappenkalzifizierungen stellen Risikofaktoren dar, die das Auftreten zerebraler Embolien begünstigen (BLAUTH et al. 1992; ROACH et al. 1996). Die Kanülierung und Dekanülierung, das Anschließen der EKZ, das

Abklemmen der Aorta und das Entfernen der Klemme sind entscheidend, da sich bei entsprechender Manipulation Mikroemboli lösen können (BARBUT et al. 1994; BRAEKKEN et al. 1997; SYLVIRIS et al. 1998). Das Risiko für zerebrale Fettemboli scheint mit der Rückinfusion von Blut, das bei der Sterno- und Kardiotomie abgesaugt wurde, anzusteigen (BROOKER et al. 1998). Ein weiterer entscheidender Faktor ist die Dauer der EKZ, die mit einer ansteigenden Zahl an Emboli einhergeht (BROWN et al. 2000).

Durch Verbesserungen des Operationsdesigns, wie z. B. die Verwendung von Membran- statt Blasenoxxygenatoren (PEARSON et al. 1986), der Einbau von Filtern in die arterielle Zuflusskanüle und in die Absaugleitung der Kardiotomie (PADAYACHEE et al. 1988; PUGSLEY et al. 1994), sowie die Optimierung operativer Techniken kann die Gesamtzahl der Mikroemboli verringert, wenn auch nicht völlig beseitigt werden.

Der intraoperative Nachweis atherosklerotischer Plaques gelingt am Besten mit der epi-aortalen Echokardiographie, mit der das Risiko für die Entstehung atherosklerotischer Emboli besser eingeschätzt und das operative Vorgehen gegebenenfalls beeinflusst werden kann (ROYSE et al. 1998).

2.1.5.3 Zerebrale Hypoperfusion

Eine weitere Ursache für die Entstehung zerebraler Schädigungen und klinisch erfassbarer neurologischer Defizite nach EKZ scheint ein ungenügender zerebraler Blutfluss während der Operation zu sein. Eine solche zerebrale Hypoperfusion kann entstehen, wenn die Autoregulation der Hirndurchblutung gestört ist, oder eine perioperative Hypotension besteht (GILMAN 1965; NEWMAN et al. 1996).

Die Autoregulation des zerebralen Blutflusses (CBF) ermöglicht eine gleich bleibende Hirndurchblutung und Sauerstoffversorgung über weite Bereiche des zerebralen Perfusionsdrucks. Bei Blutdruckschwankungen im Bereich von 50 bis 150 mmHg kann der CBF durch Dilatation bzw. Konstriktion der zerebralen Widerstandsgefäße konstant gehalten werden. Wird der Autoregulationsbereich nach oben oder unten durchbrochen, verhält sich der CBF nahezu linear zum Perfusionsdruck. Beim Unterschreiten der unteren Grenze der Autoregulation, kommt es daher zu einem Abfall der Hirndurchblutung und zur Minderperfusion des Gehirns. Diese Hypoperfusion wird zunächst durch eine vermehrte Sauerstoffextraktion kompensiert. Bei Dekompensation kommt es zu einer ischämischen Schädigung des betroffenen Gewebes (KEMPSKI 1994).

GOLD et al. (1995) postulieren in ihrer Studie, dass mit einem höheren mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) die Inzidenz für das Auftreten neurologischer Komplikationen, v. a. bei Risikopatienten, gesenkt werden kann. 248 Patienten wurden während der EKZ randomisiert entweder einem höheren (80 bis 100 mmHg) oder niedrigeren MAP (50 bis 60 mmHg) ausgesetzt. Es zeigen sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens postoperativer neurologischer und neurokognitiver Komplikationen. Vergleicht man jedoch die Inzidenz für kombinierte kardiologische und neurologische Komplikationen, so ist diese bei einem höheren MAP signifikant geringer als bei einem niedrigeren. Komplikationen treten hier bei 4,8 % der Patienten mit einem höheren intraoperativen MAP auf, im Gegensatz zu 12,9 % bei Patienten mit einem geringeren MAP. Für Risikopatienten, die durch starke atherosklerotische Veränderungen eine hohe Inzidenz für eine zerebrale Embolie besitzen, scheint ein höherer MAP das postoperative Ergebnis verbessern zu können. So verbessert ein höherer MAP die kognitiven Leistungen nicht, wenn man Patienten mit normalem Risikoprofil untersucht. Er hat aber einen positiven Einfluss bei Risikopatienten, die vermehrt Emboli generieren, da er eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung einer kollateralen Perfusion in Hirnregionen spielt, die von einer Embolie betroffen sind. Das Auftreten zerebraler Schädigungen kann so abgemildert oder verhindert werden (NEWMAN et al. 2000).

Ein weiterer Zusammenhang findet sich zwischen dem MAP und dem Alter der Patienten. In der Studie von NEWMAN et al. (1995) besteht zwar keine Relation zwischen dem MAP und dem Auftreten kognitiver Schädigungen nach EKZ, jedoch zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen einem intraoperativen MAP unter 50 mmHg, dem höheren Alter der Patienten und postoperativer neurokognitiver Komplikationen. Offensichtlich sind ältere Patienten anfälliger für eine zerebrale Hypoperfusion, die durch eine Operationsbedingte Hypotension verursacht wurde.

Eine gegenteilige Beobachtung beschreiben VAN WERMESKERKEN et al. (2000), in deren Studie ein niedriger MAP während EKZ die Häufigkeit für das Auftreten von Schlaganfällen oder Koma in allen Risikogruppen senkt.

2.1.5.4 Genetische Prädisposition

Das Apolipoprotein E (ApoE) ist ein multifunktionales Protein, das zunächst als Bestandteil des Cholesterolverstoffwechsels zu sehen ist, wohl aber auch eine wichtige Rolle bei neurologischen Erkrankungen und Schädigungen zu spielen scheint (LASKOWITZ et al. 1998a). Vom ApoE-Gen gibt es drei häufiger vorkommende Allele, epsilon (ϵ) 2, ϵ 3 und ϵ 4, welche die Protein-Isoformen ApoE2, -E3 und -E4 codieren.

Anfang der 1990er Jahre konnte eine Assoziation zwischen dem ApoE- ϵ 4-Allel und dem Auftreten der spät ausbrechenden Form von Morbus Alzheimer gefunden werden. Das Vorhandensein des Gens in dieser bestimmten Ausprägung stellt einen Risikofaktor für die klinische Expression der Alzheimer Erkrankung dar (SAUNDERS et al. 1993).

Weiterführende Studien zeigen, dass der ApoE-Genotyp darüber hinaus eine wichtige Rolle bei der Ausprägung und Erholung von neurologischen Verletzungen nach akuten ischämischen Insulten spielt. Als Beispiele für ischämische Insulte werden fokale und globale zerebrale Ischämie (LASKOWITZ et al. 1997b; SHENG et al. 1999), Schlaganfälle (SLOOTER et al. 1997), Kopfverletzungen (SORBI et al. 1995; TEASDALE et al. 1997) und intrazerebrale Hämorrhagien (ALBERTS et al. 1995) genannt.

Das ApoE zeigt besonders bezüglich des ZNS immunmodulierende und antioxidative Wirkung, was die Reaktion der Glia auf inflammatorische Prozesse verändert (LASKOWITZ et al. 1998a; LASKOWITZ et al. 1998b). Die immunmodulierenden Effekte betreffen zum einen die Lymphozytenaktivierung, die durch ApoE unterdrückt wird (HUI et al. 1980; MACY et al. 1983), zum anderen wird speziell die Funktion der Mikroglia in vitro so verändert, dass die Produktion von NO und die Sekretion von TNF- α aus den Gliazellen vermindert wird (LASKOWITZ et al. 1997a; LASKOWITZ et al. 1998b). Diese positiven Effekte sind jedoch anscheinend gekoppelt an die unterschiedlichen Isoformen des Gens. In einer experimentellen Studie über fokale Ischämie beschrieben SHENG et al. (1998), dass bei transgenen Mäusen mit einem menschlichen ApoE4-Gen, die Ausdehnung des ischämischen Infarkts und die klinischen Ausfallserscheinungen größer waren als bei Mäusen mit einem ApoE3-Gen.

Zu einem etwas anderen Ergebnis kommt eine klinische Studie, die sich mit den Auswirkungen eines ApoE- ϵ 4-Allel auf das Überleben und den Krankheitsverlauf nach Schlaganfall (durch Ischämie oder intrazerebrale Hämorrhagie) befasst. Nach intrazerebralen Hämorrhagien hatte das Vorhandensein eines ApoE- ϵ 4-Allel nachteilige Auswirkungen auf Überleben und Krankheitsverlauf der Patienten im Vergleich zu den anderen Isoformen.

Anders beim ischämischen Schlaganfall, bei dem das ApoE-ε 4-Allel die Überlebensrate der Patienten verbesserte (MO et al. 1998).

TARDIFF et al. finden 1997 in ihrer Studie Hinweise darauf, dass Patienten mit einem ApoE-ε 4-Allel ein höheres Risiko für die Entwicklung kognitiver Dysfunktionen nach EKZ zeigen. Möglicherweise sind bei einem vorliegenden ApoE-ε 4-Genotyp die Mechanismen für den neuronalen Heilungsprozess eingeschränkt. Zusätzlich wird dieses Risiko durch einen niedrigen Bildungsstand der Patienten erhöht, was vermutlich auf weniger gut ausgeprägte Bewältigungsstrategien oder undefinierte physiologische oder biochemische Mechanismen zurückzuführen ist (TARDIFF et al. 1997).

Eine Studie von ILVESKOSKI et al. (1999) zeigt des Weiteren, dass das ApoE-ε 4-Allel ein genetischer Risikofaktor für atherosklerotische Gefäßveränderungen bei Patienten jüngerem und mittlerem Alter ist.

2.1.6 Risikofaktoren für zerebrale Schädigungen

Das Risiko einer zerebralen Schädigung ist abhängig von einer Vielzahl von Faktoren, die den Patienten selbst, den Ablauf der Operation und die Operationstechnik betreffen.

Atherosklerotische Veränderungen der proximalen Aorta stehen in hoher Korrelation zu dem Auftreten atherosklerotischer Emboli nach EKZ mit der HLM (GILMAN 1965; BLAUTH et al. 1992; MACKENSEN et al. 2003). Nach ROACH et al. (1996) ist die Inzidenz für das Auftreten von schweren zerebralen Dysfunktionen (Schlaganfall, hypoxische Enzephalopathie, Stupor, Koma, transientscher ischämischer Anfall) um ein 4faches erhöht, wenn eine moderate bis schwere Atherosklerose beim Patienten vorliegt. Es kann davon ausgegangen werden, dass die meisten Schlaganfälle durch große atherosklerotische Emboli verursacht werden, die sich während der Operation durch Manipulation an der Aorta lösen (LYNN et al. 1992; ROACH et al. 1996).

Ein weiterer wichtiger Punkt scheinen neurologische Vorerkrankungen, wie z. B. ein vorausgegangener Schlaganfall oder ein transientscher ischämischer Anfall (TIA) zu sein (TUMAN et al. 1992). Eine entsprechende Vorgeschichte lässt vermuten, dass pathologische zerebrovaskuläre Bedingungen vorliegen (beeinträchtigter zerebraler Blutfluss, gestörte zerebrale Autoregulation, unzureichende Kollateralgefäße), die das Risiko für schwere zerebrale Komplikationen perioperativ erhöhen können (ROACH et al. 1996).

Ein anderer Risikofaktor für das Auftreten zerebraler Dysfunktionen ist das fortgeschrittene Alter der Patienten (70 Jahre und älter). Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für atherosklerotische Veränderungen in den Gefäßen und für das Auftreten von Embolien. Des Weiteren unterliegt die zerebrale Gefäßversorgung altersbedingten Veränderungen. Ebenso scheint mit dem Alter die Anfälligkeit für eine zerebrale Hypoperfusion zu zunehmen. All diese Faktoren erhöhen die Inzidenz für das Auftreten perioperativer Schlaganfälle und kognitiver Dysfunktionen (SALOMON et al. 1991; BLAUTH et al. 1992; LYNN et al. 1992; TUMAN et al. 1992; ROACH et al. 1996). Auch NEWMAN et al. (2001b) beschreiben in ihrer Langzeitstudie, dass ein fortgeschrittenes Alter sowie der Bildungsstand der Patienten signifikante Risikofaktoren für kognitive Schädigungen sind. So scheint ein höherer Bildungsstand die Fähigkeit zu verbessern, erworbene kognitive Defizite zu kompensieren. Möglicherweise handelt es sich aber auch um komplexere, noch unerforschte zentrale Mechanismen. Ferner kann in dieser Studie gezeigt werden, dass ein neurokognitives Defizit fünf Jahre nach der Operation v. a. bei solchen Patienten zu finden ist, die bereits bei der Entlassung aus dem Krankenhaus ein solches aufwiesen. Zwar bessert sich dieses in den ersten 6 Monaten nach der Operation kurzfristig, verschlechtert sich aber auf lange Sicht erneut.

Patienten mit Diabetes mellitus sind gleichfalls einem erhöhten Risiko für schwere zerebrale Schädigungen nach Operationen mit EKZ ausgesetzt (ROACH et al. 1996). Der Grund dafür scheint eine bei vielen Diabetikern auftretende beeinträchtigte Autoregulation des zerebralen Blutflusses während der Operation zu sein. Verursacht wird diese Beeinträchtigung vermutlich durch diffuse oder multifokale Dysfunktionen in den zerebralen Arteriolen, die eine veränderte Reaktivität infolge einer diabetischen Gefäßerkrankung zeigen (SALOMON et al. 1983; CROUGHWELL et al. 1990; LYNN et al. 1992).

Komplikationen können auch durch vorhandene Vorerkrankungen der Lunge ausgelöst werden. Ein bestehendes Lungenemphysem, eine chronische Bronchitis, Asthma oder eine restriktive Lungenerkrankung führen zu einer verminderten Abatmung von CO₂ oder erfordern eine verlängerte mechanische Ventilation (ROACH et al. 1996)

Ferner steigert ein manifester Bluthochdruck, der zu einer Beeinträchtigung der zerebrovaskulären Autoregulation führt und eine weit fortgeschrittene Atherosklerose vermuten lässt, die Inzidenz für das Auftreten von zerebralen Schädigungen (ROACH et al. 1996).

Die Gesamtdauer der EKZ (GILMAN 1965) und die Verwendung einer intraaortalen Ballonpumpe, die eine Ablösung atherosklerotischer Emboli aus der Aorta verursachen kann (ROACH et al. 1996), können das Risiko ebenfalls weiter erhöhen.

Als weitere Risikofaktoren sind ein exzessiver Alkoholkonsum, eine postoperativ auftretende Arrhythmie, die eine zerebrale Embolie oder eine Hypoperfusion zur Folge haben kann, eine vorhergegangene Bypass-Operation, die Hinweis auf eine fortgeschrittene Atherosklerose gibt, und das Bestehen einer peripheren Gefäßerkrankung zu nennen (ROACH et al. 1996).

2.1.7 Neurologische und neurokognitive Schädigungen nach EKZ

Die klinischen Auswirkungen einer zerebralen Schädigung wie sie nach EKZ mit HLM auftreten kann, umfassen ein breites Spektrum. Angefangen bei moderaten Änderungen im Verhalten, psychiatrischen und neuropsychologischen Veränderungen, sind Komplikationen bis hin zum tödlichen Schlaganfall möglich (ARROWSMITH et al. 1999).

Im Weiteren soll näher auf die neurologischen und neurokognitiven Defizite eingegangen werden. Die neurologischen Defizite werden je nach Schweregrad und Ursache in unterschiedliche Kategorien eingeteilt (ROACH et al. 1996):

Kategorie Typ I: Tod durch Schlaganfall (fokale ischämische Schädigung) oder hypoxische Enzephalopathie (globale Hypoperfusion), Schlaganfall, Stupor, Koma, transienter ischämischer Anfall (TIA)

Kategorie Typ II: Verschlechterung der intellektuellen Leistungsfähigkeit, Krampfanfälle ohne Hinweis auf eine fokale Schädigung

Mit welcher Inzidenz zerebrale Schädigungen nach Durchführung einer Herzoperation mit HLM auftreten, variiert in den einzelnen Studien:

ROACH et al. (1996) evaluierten 2108 Patienten, die alle einer Bypass-Operation unterzogen wurden, nach dem perioperativen Auftreten von Typ I- oder Typ II-Symptomen. Es zeigt sich, dass bei 6,1 % der Patienten (n = 129) zerebrale Schädigungen auftraten, wovon 3,1 % (n = 66) Schädigungen vom Typ I aufwiesen und 3,0 % (n = 63) der Patienten Symptome vom Typ II entwickelten.

In einer ähnlichen, aber kleiner angelegten Studie mit 273 Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen, beschreiben WOLMAN et al. (1999) bei 16 % der Patienten (n = 43) perioperative zerebrale Schädigungen. 8,4 % (n = 23) sind dem Typ I und 7,3 % (n = 20) dem Typ II zuzuordnen. Die höheren Prozentzahlen im Vergleich zu ROACH et al. (1996) sind

v.a. dadurch zu erklären, dass bei diesen Patienten die EKZ häufig mit einem Klappenersatz kombiniert war (WOLMAN et al. 1999).

Das Auftreten neurokognitiver Defizite beobachten NEWMAN et al. (2001b) in einer Langzeitstudie, die einen Zeitraum von insgesamt 5 Jahren umfasst und an der 261 Patienten teilnehmen. Sowohl der Verlauf kognitiver Veränderungen nach EKZ, als auch die Langzeitwirkungen perioperativer Defizite auf die kognitiven Funktionen werden dokumentiert. Der neurokognitive Status wird anhand neurokognitiver Tests ermittelt, die präoperativ, vor der Entlassung, nach 6 Wochen, 6 Monaten und 5 Jahren durchgeführt werden. Eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen ist dabei definiert als eine verminderte Zahl an erreichten Punkten bei den durchgeführten neurokognitiven Tests. Unter den Patienten der Studie beträgt die Inzidenz für eine verschlechterte kognitive Funktion bei der Entlassung 53 %. Nach 6 Wochen sind es 36 %, nach 6 Monaten 24 % und nach einem Zeitraum von 5 Jahren findet sich bei 42 % der Patienten eine kognitive Verschlechterung im Vergleich zum präoperativen Status. Daraus ergibt sich eine hohe Prävalenz für eine verminderte kognitive Leistung nach EKZ. Im Verlauf der 5 Jahre kommt es bei Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen zunächst zu einer vorübergehenden Verbesserung, die jedoch von einem erneuten Nachlassen der kognitiven Funktionen gefolgt ist. Eine unmittelbar postoperativ beobachtete neurokognitive Leistungseinbusse scheint dabei ein wichtiger Prädiktor für die kognitive Funktion nach fünf Jahren zu sein (NEWMAN et al. 2001b).

2.1.8 Folgen zerebraler Beeinträchtigung

ROACH et al. (1996) beschreiben in ihrer Studie die Folgen zerebraler Schädigung nach EKZ. Das Auftreten eines kognitiven Defizits hat nicht nur nachteilige Konsequenzen für den Patienten selbst, sondern stellt auch ein ernsthaftes und kostenintensives Problem für das Gesundheitswesen dar. Zum einen liegen die Morbidität und Mortalität (10fach erhöhtes Risiko für Patienten mit Schädigungen vom Typ I, annähernd 5fach erhöhtes Risiko bei Typ II-Schädigungen) bei den betroffenen Patienten wesentlich höher als bei Patienten ohne entsprechende Komplikationen. Ähnliche Ergebnisse findet man bei Betrachtung der durchschnittlichen postoperativen Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation, die bei Patienten mit zerebralen Folgeschäden mindestens doppelt so lange ist. Nahezu die Hälfte der Patienten mit Typ I-Symptomen und 30 % der Patienten mit Schädigungen vom

Typ II werden nach ihrem Krankenhausaufenthalt in spezielle Einrichtungen und Rehabilitationszentren überwiesen. Bei Patienten ohne zerebrale Schädigung ist dies nur in 8 % der Fälle so (ROACH et al. 1996).

Neben diesen kurzfristigen Auswirkungen sind v. a. auch die längerfristigen Folgen einer derartigen Komplikation beachtenswert. In ihrer fünf Jahre umfassenden Studie können NEWMAN et al. (2001a) eine signifikante Korrelation zwischen perioperativen kognitiven Defiziten und langfristigen kognitiven Dysfunktionen feststellen. Diese längerfristigen Folgen haben eine direkte Auswirkung auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der neurokognitiven Funktion und der Lebensqualität. Bei der Bewertung kognitiver Funktionen sind Patienten mit einem besseren Punkteergebnis eher in einem Arbeitsverhältnis und darin leistungsfähiger als Patienten mit schlechterem Ergebnis. Schlechtere neurokognitive Funktionen sind daher assoziiert mit einem schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand und einem schlechteren Arbeitsstatus. Die Lebensqualität der Patienten, bei denen ein neurokognitive Defizit zu finden ist, ist demzufolge vermindert, was sich v. a. in einem schlechteren Allgemeinzustand und in einem höheren Risiko für Arbeitsunfähigkeit widerspiegelt. Neurokognitive Defizite, die zunächst als harmlos unterschätzt wurden, sind daher häufig erstzunehmende Komplikationen, die finanzielle und soziale Auswirkungen nach sich ziehen, die sowohl den Patienten und sein soziales Umfeld, als auch das Gesundheitswesen belasten (NEWMAN et al. 2001a).

2.1.9 Minimalinvasive Operationen am schlagenden Herzen

Die koronare Bypasschirurgie am schlagenden Herzen hat sich in den letzten Jahren zu einer Alternative für Herzoperationen mit HLM entwickelt. Das Prinzip wurde bereits 1968 von KOLESOV durch die Implantation der linken A. mammaria interna in den Ramus interventricularis anterior am schlagenden Herzen realisiert.

Ein wichtiger Aspekt und großer Vorteil in der minimalinvasiven Koronarchirurgie ist die Vermeidung von Manipulationen an der Aorta und die Vermeidung von Kanülierung, Dekanülierung und Abklemmen der Aorta. Dadurch kann die Bildung atherosklerotischer Emboli stark gesenkt werden. Auch die Anzahl gasförmigen und partikulären Mikroemboli, die durch die EKZ entstehen, wird stark reduziert (MURKIN et al. 1999). Weitere Pluspunkte sind der Verzicht auf die Vollheparinisierung des Patienten und die Vermeidung der

systemischen Inflammation als Reaktion auf die extrakorporale Zirkulation (VAN DIJK et al. 2001)

Beim Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass (MIDCAB-Operation) wird mit einer kleinen linksseitigen Thorakotomie die linke A. mammae freigelegt und am schlagenden Herzen mit der Koronararterie anastomosiert. Dabei kann sowohl auf die mediane Sternotomie als auch auf die HLM verzichtet werden. Das Herz schlägt während der Operation weiter, und nur die Anastomosenstelle wird mit Hilfe eines mechanischen Stabilisators immobilisiert. Um ein möglichst blutfreies Operationsfeld zu gewährleisten, wird in die Koronararterie ein sog. Shunt eingeführt, wodurch diese während der Operation stets durchblutet wird (Quelle: http://www.dhm.mhn.de/ww/de/pub/sonderbereiche/herzchirurgie/jahresberichte/jahresbericht_2001/klinik/klinik_herz_und_gefaesschir/minimalinvasives_operieren.htm).

Unter dem Begriff Off-Pump Coronary Artery Bypass (OPCAB) versteht man aortokoronare Bypassoperationen, bei denen eine mediane Sternotomie, aber keine HLM durchgeführt wird. Die Exposition der Koronarien an der Hinter- und Seitenwand erfordert eine Luxation und Rotation des Herzens, was mit einer Verschlechterung der Hämodynamik verbunden sein kann (Quelle: http://www.dhm.mhn.de/ww/de/pub/sonderbereiche/herzchirurgie/jahresberichte/jahresbericht_2001/klinik/klinik_herz_und_gefaesschir/minimalinvasives_operieren.htm).

Die Entwicklung und Einführung dieser minimalinvasiven Verfahren geschah mit dem Ziel, Morbidität, Mortalität und das Auftreten von Komplikationen bei Herzoperationen mit EKZ zu reduzieren. Man geht davon aus, dass hauptsächlich die HLM einen negativen Einfluss auf den Organismus hat. Ob diese Verfahren der konventionellen Methode tatsächlich überlegen sind, konnte bisher trotz zahlreicher Studien noch nicht endgültig bewiesen werden (DIEGELER et al. 2000; VAN DIJK et al. 2001; NATHOE et al. 2003).

2.1.10 Tiermodelle für die EKZ mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM)

Die erste EKZ wird im Jahre 1937 von GIBBON an der Katze entwickelt und im Jahr 1954 in die Herzchirurgie eingeführt (GIBBON 1954). Seit dieser Zeit sind zahlreiche Studien über EKZ mit HLM zu speziellen Fragestellungen an unterschiedlichen Tierarten beschrieben worden.

Studien an größeren Säugetieren wie Hund, Katze, Schaf, Schwein oder Kaninchen (HINDMAN et al. 1990; JOHNSTON et al. 1991; GILLINOV et al. 1992; BOKESCH et al.

1996) sollen hier nur am Rande erwähnt werden, da das eigentliche Augenmerk auf der Entwicklung eines geeigneten Rattenmodells für die EKZ liegt.

Aufgrund technischer Schwierigkeiten war es lange Zeit nicht sinnvoll, EKZ-Studien an kleineren Tieren durchzuführen. Erst als die operativen Techniken und apparativen Einrichtungen entsprechend ausgereift waren, gewinnt die Ratte in diesem Bereich als Versuchstier an Bedeutung (BALLAUX et al. 1999).

In der Folge sind einige wichtige Studien aufgeführt, bei denen besonders zwei Gesichtspunkte zu beachten sind: Erstens muss unterschieden werden, ob es sich um eine komplette oder partielle extrakorporale Zirkulationen handelt. Bei der kompletten EKZ werden Blutflüsse erreicht, die dem normalen Herzzeitvolumen der Ratte (160 bis 180 ml/kg/min) entsprechen. Herz und Lunge können somit vollständig umgangen werden, so dass die Tiere nicht zusätzlich beatmet werden müssen. Im Gegensatz dazu werden bei einer partiellen EKZ deutlich geringere Blutflüsse erreicht, so dass die Ventilation der Ratte aufrechterhalten werden muss (BALLAUX et al. 1999).

Zweitens ist ein Überleben der Ratten grundsätzlich nur bei peripherer Kanülierung möglich, da durch eine Sternotomie, die mit einer Durchtrennung der Pektoralismuskulatur einhergeht, die Futteraufnahme postoperativ zu sehr eingeschränkt ist. Mit einer peripheren Kanülierung konnte bisher allerdings keine komplette EKZ durchgeführt werden, da die venöse Drainage nicht ausreichend war (BALLAUX et al. 1999; FABRE et al. 2001).

Um das Tiermodell möglichst nahe an die klinische Situation anzulehnen, spielt auch die Größe der EKZ und das Füllungsvolumen des Kreislaufs eine entscheidende Rolle. So war die Entwicklung eines Oxyenators, der an Rattengröße adaptiert ist, und auch bei kompletter EKZ eine optimale Oxygenierung und CO₂-Eliminierung zeigt, aus technischen Gründen bislang schwierig (BALLAUX et al. 1999).

POPOVIC et al. führen im Jahr 1968 eine EKZ unter tiefer Hypothermie ($14 \pm 0,2^\circ\text{C}$) durch, der die Tiere 60 bis 180 min ausgesetzt sind. Die Kanülierung erfolgt peripher über die A. carotis und die V. jugularis. Dabei wird ein Blutfluss von 32 ml/min/Ratte erreicht, der 80 % des gesamten Herzzeitvolumens (HZV) der Ratte unter Hypothermie entspricht. Um diesen Blutfluss zu erreichen, muss der Katheter für die venöse Drainage direkt im rechten Ventrikel platziert sein (POPOVIC et al. 1968).

SUBRAMANIAN et al. (1968) untersuchen im gleichen Jahr die Auswirkungen einer EKZ auf die Funktion des retikuloendothelialen Systems in der Leber. Sie unterziehen die Ratten einer 30minütigen, kompletten EKZ unter normothermen Bedingungen. Das Füllungsvolumen der EKZ beträgt 120 ml, so dass u.a. 60 ml Spenderblut notwendig sind, um den

Kreislauf aufzufüllen. Der Kreislauf ist damit für die Ratte fast 45fach überdimensioniert. Die Zuflusskanüle wird in der rechten A. iliaca communis platziert, während die venöse Drainage nach Eröffnung des Brustkorbs über das rechte Atrium erfolgt. Der mittlere Blutfluss beträgt 150 ml/min/300g. Von großem Nachteil erscheint hierbei, dass es durch den hohen Blutfluss zu einer starken Schädigung der Blutbestandteile kommt, und dass das hohe Füllungsvolumen des HLM-Kreislaufs eine starke Verdünnung des Blutes bewirkt (SUBRAMANIAN et al. 1968; PROCTOR 1977).

Ein weiteres Modell mit dem Ziel einer Herz-Lungen-Transplantation wird 1970 von TRIGGIANI et al. beschrieben, die eine komplette EKZ über einen Zeitraum von 5 bis 15 min durchführen. Die arterielle Zuflusskanüle liegt peripher, während die venöse Drainage im rechten Vorhof erfolgt. Eine mediane Sternotomie ermöglicht das Abklemmen der drei Vv. cavae und der Pulmonalarterie. Fragwürdig erscheint hier der mittlere Blutfluss, der mit 15 bis 20 ml/min beträchtlich unter dem physiologischen HZV der Ratte (160 bis 180 ml/kg/min) liegt (TRIGGIANI et al. 1970; BALLAUX et al. 1999).

Einen weiteren Schritt zur Etablierung der Ratte als Modelltier für die EKZ macht PROCTOR (1977), der einen Blasenoxxygenator für eine normotherme, komplette EKZ für die Ratte entwickelt. Der Blutfluss erreicht hier 260 ml/kg/min. Aufgrund des hohen Blutflusses, der für eine ausreichende Oxygenierung notwendig ist, kommt es zu einer starken Schädigung der Blutbestandteile und damit zur Hämolyse. Die Dauer der EKZ umfasst zwei Stunden, wobei der arterielle Zugang über die A. femoralis und die venöse Drainage, bei geschlossenem Brustkorb, über die V. jugularis erfolgt. Es wird keine Aussage über das Überleben der Tiere nach dem Eingriff gemacht (PROCTOR 1977).

Es folgen drei Studien, in denen jeweils eine partielle extrakorporale Zirkulation durchgeführt wird und der Blutfluss weit unter dem erforderlichen HZV der Ratte liegt:

So konzipieren ALEXANDER und AL ANI (1983) einen Membranoxygenator, der die Schädigung der Blutbestandteile durch direkten Blut-Gas-Kontakt verringern soll. In ihrer Studie erfassen sie hämatologische Parameter über eine EKZ-Zeit von zwei, vier oder sechs Stunden. Es wird ein Blutfluss von 12 bis 20 ml/min erreicht. Das Blut wird über die Femoralvene bzw. das rechte Atrium drainiert und oxygeniert über die Femoralarterie bzw. die linke A. carotis zurückgeführt (ALEXANDER und AL ANI 1983).

WEHBERG et al. (1996) beschäftigen sich mit dem Problem der Ödembildung nach EKZ. Die partielle EKZ wird unter Normothermie ausgeführt und umfasst eine Dauer von über drei Stunden. Das Füllungsvolumen des gesamten Kreislaufs beträgt 46 ml und der Blutfluss liegt bei 125 ml/kg/min. Der venöse Zugang erfolgt über den rechten Vorhof in die V. cava

inferior. Über die linke Herzspitze in die Aorta ascendens wird der arterielle Zugang gelegt (WEHBERG et al. 1996).

SASAKI et al. untersuchen in ihrer Studie im Jahr 1996 das Problem der Reperfusionsschädigungen nach Ischämie. Sie verwenden eine partielle EKZ, die über zwei Stunden aufrechterhalten wird und bei der die Blutflussrate 50 ml/kg/min beträgt. Die Kanülierung wird peripher über die V. jugularis interna und die A. femoralis durchgeführt (SASAKI et al. 1996).

Eine Studie, die sich mit dem Langzeitüberleben der Versuchstiere nach EKZ beschäftigt, ist die von FABRE et al. (2001). Auch hier wird aber nur eine partielle EKZ über 90 min durchgeführt. Der Blutfluss liegt bei 100 ml/kg/min und für die Auffüllung des Kreislaufs werden 20 ml Spenderblut und 15 ml kolloidale Lösung verwendet. Die Kanülierung erfolgt in der rechten Femoralvene und –arterie. Alle Tiere bis auf eines überleben den Eingriff und werden anschließend über drei Wochen nachbeobachtet, in deren Verlauf keinerlei Komplikationen oder Beeinträchtigungen auftreten (FABRE et al. 2001)

Unter dem Gesichtspunkt des Langzeitüberlebens nach EKZ bei der Ratte entwickeln GROCCOTT et al. (2001) ein Modell mit einer 60minütigen, normothermen kompletten EKZ, bei der die Tiere zwölf Tage nach dem Eingriff euthanasiert werden. Ein entscheidender Schritt ist dabei die Optimierung der venösen Drainage trotz peripherer Kanülierung unter Zuhilfenahme der transösophagealen Echokardiographie (TEE). Unter Kontrolle der TEE kann sichergestellt werden, dass die Spitze des Katheters, der über die V. jugularis eingeführt wird, im rechten Atrium zu liegen kommt. So gelingt eine vollständige Drainage der oberen und unteren Hohlvenen. Die Schwanzarterie dient als arterieller Zugang, da sie wegen ihres flachen Einmündungswinkels in die Aorta, ideal für die retrograde Perfusion der Aorta ist. Dadurch kann ein Blutfluss von 160 bis 180 ml/kg/min erreicht werden, der dem normalen Herzzeitvolumen der Ratte entspricht. Durch dieses Vorgehen wird erstmals eine komplette EKZ mit peripherer Kanülierung und ohne Beatmung während der EKZ möglich. Weil dadurch auf eine Sternotomie verzichtet werden kann, überleben die Tiere den Eingriff und werden über einen Zeitraum von 12 Tagen nach beobachtet. Der Kreislauf der EKZ muss initial mit 40 ml Fremdblut von zwei Spendertieren gefüllt werden, wovon 34 ml zur Füllung des Membranoxygenators verwendet werden. Als Oxygenator wird ein Neugeborenen-oxygenator verwendet, der jedoch für die Ratte 15fach überdimensioniert ist. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung neurologischer und neurokognitiver Defizite nach EKZ, die mit Hilfe des Water Maze-Tests (siehe auch Kapitel 2.3.2.1) und einiger neurologisch-motorischer Tests am ersten, dritten und zwölften postoperativen Tag erfasst werden. Zu allen

Messzeitpunkten ergeben sich signifikante neurologische und neurokognitive Defizite im Vergleich zu den Sham-Tieren. Die Etablierung dieses Tiermodells erlaubt erstmals die Durchführung einer kompletten EKZ mit peripherer Kanülierung, die ein Langzeitüberleben der Tiere möglich macht (GROCOTT et al. 2001).

2.2 Lern- und Gedächtnisprozesse

Eine grundlegende Eigenschaft des zentralen Nervensystems (ZNS) ist seine Anpassung an veränderte Umweltbedingungen und gestellte Anforderungen (Plastizität). Das Erlernen neuer Fertigkeiten und das Aneignen neuer Erfahrungen und Kenntnisse führen zu relativ stabilen Veränderungen des Verhaltens und auf neuronaler Ebene zu strukturellen Veränderungen der synaptischen Verschaltungen. Die Leistung des Gedächtnisses ist es, diese strukturellen Veränderungen lang andauernd stabil zu halten, wodurch erlernte Erfahrungen, Kenntnisse und Fähigkeiten bewahrt (Speicherung, Konsolidierung) und Gedächtnisinhalte (Engramme) zu einem späteren Zeitpunkt abgerufen werden können (WEISS 2000).

Im Laufe der Gedächtnisbildung werden die Informationen in unterschiedlicher Weise und unter Beteiligung verschiedener neuronaler Strukturen gespeichert (siehe Kapitel 2.2.1 und 2.2.2). Gedächtnisinhalte werden in neuronalen Netzwerken abgebildet (MESULAM 1990) und sind distributiv organisiert, so dass selbst einfache Lernvorgänge auf viele Neurone verteilt sind. Ein Engramm kann sich daher auf verschiedene Gehirnareale erstrecken, weil seine sensorischen, motorischen, motivationalen und kontextbezogenen Anteile in getrennten neuronalen Schaltkreisen in den zuständigen Bereichen des Nervensystems gespeichert sind. Andererseits kann ein bestimmtes Neuron Bestandteil verschiedener Netzwerke und somit an vielen verschiedenen Gedächtnisinhalten beteiligt sein (MENZEL 1996).

Lern- und Gedächtnisprozesse basieren gleichzeitig auch auf der Effizienz synaptischer Übertragung. Dieses Phänomen der Potenzierung der synaptischen Übertragung wurde erstmals im Jahre 1973 von BLISS und GARDNER-MEDWIN ausführlich beschrieben und als Langzeitpotenzierung bezeichnet. Diese lang anhaltenden Potenzierungen an bestimmten Synapsen werden als Basis der Lernprozesse angesehen. Wirkt auf eine Synapse eine Serie von Aktionspotentialen ein, so erfolgt anschließend eine verstärkte Antwort auf einen Einzelreiz, d.h. es kommt zu einer verstärkten synaptischen Reaktion (HEBB 1949). Rezeptoren, die auf den spezifischen Agonisten N-Methyl-D-Aspartat reagieren (NMDA-Rezeptoren), durch deren Aktivierung es zu Veränderungen an der Prä- und v. a. an der Postsynapse kommt, spielen bei diesem Vorgang eine besondere Rolle. Sind mehrere Neurone involviert, die durch reziproke Verbindungen miteinander verbunden sind, kommt es zu einer weiteren Verstärkung der synaptischen Übertragung und zu einer Intensivierung der Verbindungen im Zellverband. Diese neuronalen Netze können bereits durch geringe Reize aktiviert werden. Langzeitpotenzierungen können noch nach Wochen und sogar Monaten nachgewiesen

werden, wobei sich in den Pyramidenzellen des Hippokampus eine besonders lang anhaltende Potenzierung finden lässt (MILTNER und WEISS 1999).

Lern- und Gedächtnisprozesse beruhen daher nicht auf einer einzelnen Struktur des ZNS, sondern beziehen viele neuronale Schaltkreise in verschiedenen Gehirnarealen mit ein. Von zentraler Bedeutung sind dabei insbesondere die Hippokampusformation (Hippokampus, Gyrus dentatus, Fimbria, Subiculum mit Verbindungen bis hin zum Thalamus) und der präfrontale Kortex (O'KEEFE und CONWAY 1978; EICHENBAUM et al. 1992; SQUIRE 1992).

2.2.1 Erinnerungssysteme

Wie „Gedächtnis“ wirklich funktioniert ist noch keineswegs hinreichend erforscht, so dass eine Reihe von Gedächtnismodellen existieren, die versuchen, Aufbau und Funktionsweise des Gedächtnisses zu erklären. In der Folge soll ein Gedächtnismodell skizziert werden, welches die Gedächtnisforschung lange Zeit maßgeblich geprägt hat, jedoch auch kontrovers diskutiert wird, und bei dem von einer zeitlichen Unterteilung des Gedächtnisses in verschiedene Speicher ausgegangen wird.

2.2.1.1 Sensorisches Gedächtnis

Im sensorischen Gedächtnis werden alle Informationen, die von den Sinnen aufgenommen werden, zunächst automatisch für wenige hundert Millisekunden gespeichert (SPERLING 1960). Damit stellt das sensorische Gedächtnis das erste Stadium der Informationsverarbeitung dar. Während dieser Zeitspanne wird eine Auswahl getroffen, welche Informationen in ein dauerhaftes Gedächtnis überführt werden, da nur eine Auswahl dessen, was wahrgenommen wird, auch dauerhaft gespeichert wird. Der Rest der Information verblasst, wird also vergessen, oder aktiv ausgelöscht. Das sensorische Gedächtnis verfügt über eine enorme Speicherkapazität, die sich auf verschiedene unabhängige Speicher verteilt (olfaktorisch, echoisch) (WAUGH und NORMAN 1965). Da es sich um die unterste Ebene der Informationsverarbeitung handelt, spricht man auch von präkategorialer Speicherung.

2.2.1.2 Kurzzeitgedächtnis

Der Kurzzeitspeicher behält Informationen für einen Zeitraum von Sekunden bis Minuten und besitzt ein begrenztes Fassungsvermögen. Ohne Konsolidierung der Gedächtnisinhalte können Informationen durch zeitlichen Verfall und Interferenzen aus dem Kurzzeitgedächtnis verloren gehen. Deshalb setzen an diesem Punkt Kontrollprozesse ein, die flexibel abgerufen werden können und durch Wiederholung und Kodierung die Informationen im Kurzzeitspeicher bewahren (FREUND 1999).

Die Gedächtnisinhalte aus dem Kurzzeitgedächtnis werden sukzessive in ein stabiles Langzeitgedächtnis überführt (SHALLICE und WARRINGTON 1970; WEISKRANTZ 1990), wobei ein ungestörtes Anhalten der Gedächtnisspur, eine Wiederholung der Gedächtnisinhalte und eine gewisse Zeitspanne notwendig sind (Konsolidierung). Kurz- und Langzeitgedächtnis sind in diesem Modell separate Speicher (Multi-Speicher-Modell) und seriell geschaltet (WAUGH und NORMAN 1965; ATKINSON und SHIFFRIN 1968). Daher müssen Informationen, die im Langzeitgedächtnis abgespeichert sind, zunächst wieder ins Kurzzeitgedächtnis gelangen, um wiedergegeben zu werden (ATKINSON und SHIFFRIN 1968).

Neuere Studien gehen jedoch davon aus, dass beide Systeme parallel geschaltet und auf Rezeptorebene miteinander verbunden sind, so dass nicht alle Informationen zunächst ins Kurzzeitgedächtnis aufgenommen werden müssen, bevor sie ins Langzeitgedächtnis gelangen können (SHALLICE und WARRINGTON 1970; WEISKRANTZ 1990; IZQUIERDO et al. 1999).

2.2.1.3 Arbeitsgedächtnis

Vom Kurzzeitgedächtnis ist nur unklar das Arbeitsgedächtnis abzugrenzen, das ebenfalls nur eine begrenzte Speicherkapazität besitzt und Informationen nur über einen Zeitraum von wenigen Minuten speichern kann. Das Arbeitsgedächtnis ist im präfrontalen Kortex lokalisiert und sehr störanfällig, verfügt aber über eine hohe Flexibilität (OLTON et al. 1979).

Der Begriff „Arbeitsgedächtnis“ umfasst die Fähigkeit, eine Information vorübergehend im Gedächtnis zu behalten und sie dort einer weiteren Bearbeitung (Verständnis, Nachdenken, Planung) zur Verfügung zu stellen. Auf neuronaler Ebene bedeutet dies, dass entsprechende Areale im präfrontalen Kortex mit höheren Verarbeitungsstrukturen (Hirnrindenareale) der verschiedenen Sinnessysteme reziprok verkoppelt sind. Inhalte werden im Arbeitsgedächtnis

vorübergehend gespeichert und zur Repräsentation in den entsprechenden sensorischen Arealen verfügbar gehalten. Das Arbeitsgedächtnis besitzt daher sowohl Speicher- als auch Verarbeitungsfunktion (GOLDMAN-RAKIC 1996).

Aufgebaut ist es aus drei verschiedenen Komponenten, wobei man von einer zentralen Verwaltung ausgeht, die ein übergeordnetes Kontrollsystem darstellt und mit dem präfrontalen Kortex assoziiert ist. Ergänzt wird dieses von zwei untergeordneten Speichersystemen: ein viso-spatialer Teil und die phonologische Schleife. Die phonologische Schleife ist für Lautverständnis und Lautäußerungen zuständig und umfasst die Speicherung und Wiedergabe von gehörten Äußerungen. Gedächtnisinhalte können dort für einige Sekunden gespeichert und durch Wiederabruf und Wiedergabe des Gespeicherten aufgefrischt werden. Lokalisiert ist die phonologische Schleife in der temporoparietalen Region der linken Hemisphäre. Der viso-spatiale Teil speichert und bearbeitet visuell-räumliche Informationen und ist in der temporoparietalen Region der rechten Großhirnhemisphäre lokalisiert (BADDELEY 1998)

Im Gegensatz zu Untersuchungen am Menschen, bei denen bevorzugt die phonologische Komponente untersucht wird, können bei Tierstudien nur die visuell-räumlichen Aspekte des Arbeitsgedächtnisses untersucht werden (GOLDMAN-RAKIC 1988).

2.2.1.4 Langzeitgedächtnis

Das Langzeitgedächtnis hält Informationen für lange Zeitperioden. Es zeichnet sich durch eine unbegrenzte Speicherkapazität und eine hohe Resistenz gegenüber Störungen aus. Vergessen resultiert in erster Linie aus dem Unvermögen, gespeicherte Informationen abzurufen. Der Zugriff auf Gedächtnisinhalte erfolgt jedoch sehr viel langsamer als im Kurzzeitgedächtnis. Eine Ausnahme bilden Engramme, die durch jahrelanges tägliches Üben (z. B. Lesen und Schreiben) anscheinend besonders gut konsolidiert sind. Diese Inhalte werden nie vergessen und zeichnen sich durch sehr kurze Zugriffszeiten aus. Die Bildung des Langzeitgedächtnisses erfolgt in der Hirnrinde (BIRNBAUMER und SCHMIDT 2000).

2.2.2 Gedächtnisformen

Neben der geläufigen Unterteilung des Gedächtnisses nach der Zeit, hat sich in den letzten Jahren die Erkenntnis durchgesetzt, dass eine inhaltliche Differenzierung von Gedächtnis in verschiedene Systeme ebenfalls sinnvoll und notwendig ist:

Die beiden bekanntesten Erinnerungssysteme, die auf unterschiedlichen Annahmen basieren, sind das von TULVING (1992) und das von SQUIRE (1992). Da verschiedene, in der Humanpsychologie für den Menschen definierte Erinnerungssysteme, bei Tieren nicht nachweisbar sind, wie beispielsweise die Erinnerung an biographische Ereignisse (TULVING und MARKOWITSCH 1998), wird im Folgenden der Definition aus der Arbeitsgruppe von SQUIRE (SQUIRE 1992; SQUIRE und ZOLA 1996) gefolgt. Man unterscheidet dort zwei Gedächtniskategorien, die sich sowohl inhaltlich als auch in der anatomischen Lokalisation voneinander unterscheiden. Es handelt sich dabei um das deklarative und das nicht-deklarative (prozedurale) Gedächtnis.

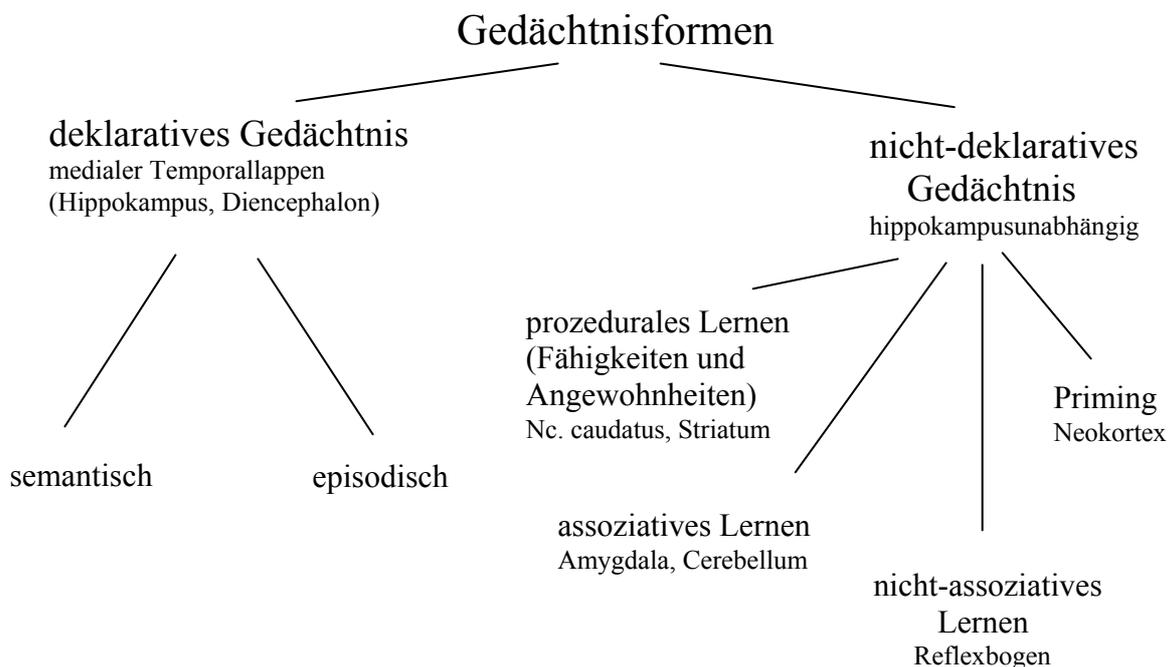


Abbildung 2: Taxonomie der Gedächtnisformen und beteiligte Gedächtnisstrukturen, modifiziert nach SQUIRE und ZOLA (1996).

2.2.2.1 Das deklarative Gedächtnis

Das deklarative Gedächtnis beinhaltet die bewusste Erinnerung an Fakten und Ereignisse (SQUIRE und ZOLA 1996).

Lokalisiert ist dieses Gedächtnissystem im Hippokampus und in anatomisch benachbarten Strukturen im medialen Temporallappen (entorhinaler, perirhinaler, parahippocampaler Kortex) und im Diencephalon (medialer Thalamus) (SQUIRE und ZOLA-MORGAN 1991).

Es zeichnet sich aus durch Schnelligkeit, Flexibilität und geringe Störanfälligkeit, ist aber nicht immer verlässlich (Vergessen und Abruffehler) und zugänglich (EICHENBAUM et al. 1989; SQUIRE et al. 1993).

Allerdings ist die hippokampale Formation nur zeitlich begrenzt für die Gedächtnisspeicherung und den Abruf der entsprechenden Gedächtnisinformationen zuständig. Nach dem Erlernen kommt es zu einem Prozess der Konsolidierung und Reorganisation der Informationen, in dessen Verlauf ein Langzeitgedächtnis entsteht, das unabhängig vom Hippokampus und den benachbarten Strukturen ist. Die permanente Speicherung findet im Neokortex statt. Wie lange es dauert bis die Information im Neokortex eingespeist ist, hängt sowohl von der Spezies als auch von der anfänglichen Lernintensität und der Vergesslichkeitsrate ab (ZOLA-MORGAN und SQUIRE 1990)

Eine weitere wichtige Funktion des Hippokampus ist die Verarbeitung und Speicherung von räumlichen Informationen. Mit Hilfe bestimmter Neurone im Hippokampus, die untereinander verbunden sind, kann eine kognitive Landkarte der räumlichen Umgebung erzeugt werden (O'KEEFE und CONWAY 1978; BECKER et al. 1980).

Das deklarative Gedächtnis kann weiter unterteilt werden in ein semantisches und episodisches Gedächtnis (TULVING et al. 1988). Das semantische Gedächtnis umfasst allgemeines Wissen über Ereignisse und Fakten, die nicht mit spezifischen persönlichen Ereignissen zusammenhängen (wissenschaftliche Fakten, historische Daten, Politik, geographisches Wissen), und kann auch als Alltagswissen bezeichnet werden. Der andere Teil des deklarativen Gedächtnisses, das episodische Gedächtnis, beinhaltet autobiographische Ereignisse, die in einem zeitlichen und räumlichen Kontext gespeichert werden. Beide Unterformen überlappen sich hinsichtlich der abgespeicherten Informationen teilweise erheblich.

2.2.2.2 Das nicht-deklarative Gedächtnis

Das nicht-deklarative Gedächtnis stellt sich als heterogene Zusammenstellung von separaten Fähigkeiten dar, die voneinander unabhängig sind und unbewusste Lerninhalte umfassen (HEINDEL et al. 1989). Erlernte Fähigkeiten werden hier abgespeichert und die Ausführung dieser Fähigkeiten benötigt keinen Zugang zu bewussten Gedächtnisinhalten (SQUIRE und ZOLA 1996). Anders als das deklarative Gedächtnis ist diese Gedächtnisform eher langsam, mit Ausnahme des Primings, und unflexibel, dafür aber verlässlich (EICHENBAUM et al. 1989; SQUIRE et al. 1993).

Das nicht-deklarative Gedächtnis ist unabhängig vom Hippokampus und kann in folgende Untergruppen unterteilt werden:

Habituation und Sensitivierung (nicht-assoziatives Lernen)

Habituation und Sensitivierung gehören zu den automatischen, nicht-assoziativen Lernvorgängen. Sie finden statt, wenn ein Individuum wiederholt einem einzelnen Reiztypus, z. B. Ton oder Lichtblitz, ausgesetzt wird (WEISS 2000).

Habituation bedeutet Gewöhnung. Die Reaktion auf einen wiederholt präsentierten und sich als unbedeutend erweisenden Reiz schwächt sich allmählich ab. Man spricht auch von einer erlernten Verhaltensunterdrückung, die den Organismus befähigt, wiederholte „alltägliche“ Reize zu ignorieren (WEISS 2000).

Im Unterschied dazu ist die Sensitivierung die allgemeine Zunahme der Reaktionsbereitschaft des Organismus auf jegliche Reize (Empfindlichkeitssteigerung), die nach einem schmerzhaften oder schädigenden Reiz auftritt. Es kommt zu einer allgemeinen Aktivierung und einer Steigerung der Antwortreaktion auf den entsprechenden Reiz (FREUND 1999).

Konditionierung (assoziatives Lernen)

Der Begriff Konditionierung ist eine allgemeine Bezeichnung für das Erlernen eines bestimmten Reiz-Reaktions-Musters. Bei diesem assoziativen Lernvorgang lässt sich die klassische von der operanten Konditionierung unterscheiden (BIRNBAUMER und SCHMIDT 2000).

Die klassische Konditionierung wurde zuerst von IWAN PAWLOW Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben (BIRNBAUMER und SCHMIDT 2000). Ein zunächst unbedeutender, neutraler Reiz (Glockenton) wird bei wiederholter Kopplung mit einem zweiten

Reiz (Futter) auch alleine die gleichen physiologischen Reaktionen (Speichelfluss) hervorrufen. Durch die zeitlich unmittelbar aufeinander folgende Darbietung des Glockentons und des Futters (unkonditionierter Reiz, der eine reflexartige Reaktion auslöst) wird eine Verbindung zwischen diesen hergestellt. Die Assoziation zwischen den beiden Reizen wird als assoziatives Lernen bezeichnet. Der ursprünglich neutrale Reiz wird zu einem konditionierten Reiz, der dieselbe Reaktion (Speichelfluss) auslösen kann wie der unkonditionierte Reiz (Futter), mit dem er gepaart wurde. Aus der unkonditionierten Reaktion (Speichelfluss) auf das Futter wird eine konditionierte Reaktion auf den Glockenton (BIRNBAUMER und SCHMIDT 2000).

Bei der operanten oder instrumentellen Konditionierung, um die sich besonders SKINNER in den 30iger Jahren des 20. Jahrhunderts verdient gemacht hat, wird eine spontan auftretende Verhaltensweise des Tieres genutzt, um das Verhalten des Tieres durch entsprechende Belohnungsvorgänge zu beeinflussen (BIRNBAUMER und SCHMIDT 2000). Auf die zu lernende Reaktion folgt ein belohnender oder bestrafender Reiz, der zu einer positiven oder negativen Verstärkung des Verhaltens führt. Dabei sind die Motivation des Tieres, die zeitliche Nähe von Aktion und Belohnung und das wiederholte Auftreten dieser Aktion wichtige Faktoren des Lernprozesses. Unterbleibt die Belohnung, so wird das Lernergebnis allmählich wieder gelöscht. Bezeichnet wird diese Lernform auch als Lernen am Erfolg oder Lernen durch Versuch und Irrtum. Es kommt dabei zu einer Assoziation zwischen dem Verhalten des Tieres und der Belohnung. Anders als bei der klassischen Konditionierung, bei der ein bedingter Reiz passiv gelernt wird, erwirbt das Tier hier aktiv ein neues Verhalten durch operante Konditionierung (WEISS 2000).

Priming

Beim Priming kommt es zu einer Erhöhung der perzeptuellen Wiedererkennungsleistung, d.h. Gedächtnisinhalte sind leichter zugänglich, wenn sie vor kurzem aktiviert wurden. Unter bestimmten Umständen können diese Vorgänge außerordentlich lang andauernd sein (MITCHELL und BROWN 1988). Darüber hinaus zeichnen sie sich durch eine hohe Spezifität aus (SQUIRE et al. 1993).

Fertigkeiten und Angewohnheiten (prozedurales Lernen)

Das prozedurale Lernen umfasst motorische, kognitive und die Wahrnehmung betreffende Fähigkeiten. Unter bestimmten Voraussetzungen werden diese Fähigkeiten ohne das Bewusstsein was erlernt wurde und unabhängig vom deklarativen Gedächtnis erworben (SQUIRE et al. 1993). Lokalisiert ist dieser Teil des nicht-deklarativen Gedächtnisses im Nucleus caudatus (PACKARD et al. 1989).

2.2.3 Das Gedächtnis im anatomischen Zusammenhang

Das limbische System ist die Zentralstelle des endokrinen, vegetativen und psychischen Regulationssystems. Es stellt sich als eine ringförmige Ansammlung neuronaler Strukturen unterhalb der Großhirnrinde dar. Seine wichtigsten Bestandteile sind Amygdala (Corpus amygdaloideum), Hippokampus, Fornix, Mammillarkörper (Corpus mammillare), Gyrus cinguli, einige Thalamus- und einige Frontalhirnbereiche, die zusammen eine Funktionseinheit bilden, die für das Zustandekommen von zahlreichen emotionalen, intellektuellen und triebhaften Leistungen unerlässlich ist und ein Reagieren auf und Interagieren mit der Umwelt ermöglicht. Auch bei der Gedächtnisbildung ist das limbische System zentraler Bestandteil und fungiert als Kontroll- und Steuerzentrum. Nicht jede Aktivierung neuronaler Verbindungen führt zu bleibenden Veränderungen der synaptischen Übertragungseigenschaften. Es bedarf zusätzlicher Steuersignale, bei deren Erzeugung, Zentren des limbischen Systems von Bedeutung sind. Der Hippokampus und die Amygdala spielen hierbei eine zentrale Rolle, da sie über vielfältige Verbindungen zu anderen Hirnstrukturen in der Lage sind, die Bedeutung der verarbeiteten Signale zu bewerten. Amygdala und Hippokampus projizieren ihrerseits über weit verzweigte Bahnsysteme auf die Großhirnrinde zurück (Papez-Neuronenkreis, lateral limbischer Kreis) (SINGER 1994).

Aufgabe der Amygdala ist es, Gedächtnisinhalte mit einer emotionalen Komponente zu versehen (SQUIRE et al. 1993; JACKSON et al. 1998).

Wie bereits in Kapitel 2.2.2.1 erwähnt, spielt der Hippokampus eine wichtige Rolle bei der räumlichen Orientierung (O'KEEFE und CONWAY 1978). Läsionen im Bereich der hippokampalen Formation führten zu schweren Beeinträchtigungen bei der Verarbeitung räumlicher Informationen (BECKER et al. 1980). Bei der Schädigung rostraler Anteile des medialen präfrontalen Kortex kommt es durch Beeinträchtigung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses zu ähnlichen Auswirkungen (DUNNETT 1990; SANCHEZ-SANTED et al.

1997). Beide Gehirnstrukturen werden daher auch zusammen als „spatial mapping system“ betrachtet (NONNEMAN et al. 1974).

Versuchsanordnungen, die das räumliche Orientierungsverhalten beurteilen, sind daher gut geeignet, hippokampus- und kortexassozierte Verhaltensänderungen bei Versuchstieren zu erfassen (SUTHERLAND et al. 1983; MORRIS 1984; SANCHEZ-SANTED et al. 1997).

2.2.4 Kognitive Fähigkeiten bei Menschen und Nagetieren

Nagetiere sind die am häufigsten verwendeten Tiere, um kognitive Dysfunktionen beim Menschen nachzubilden (STECKLER und MUIR 1996). Es steht außer Frage, dass unter Säugetieren viele charakteristische Verhaltensweisen und Fähigkeiten ähnlich sind, auch wenn sie sich im Detail und in der Komplexität unterscheiden mögen (KOLB und WHISHAW 1983). Beispielsweise können alle Säugetiere sensorische Reize wahrnehmen und interpretieren, Vergleiche zu früheren Erfahrungen ziehen und entsprechend reagieren. Des Weiteren scheinen alle Säugetiere fähig, komplexe Aufgaben zu erlernen und sind in der Lage, sich räumlich zurechtzufinden.

Trotz dieser Ähnlichkeiten stellt sich die zentrale Frage, ob bei der Lösung von Aufgaben, die die Gedächtnisleistung beurteilen, bei Menschen und Nagern die gleichen neuronalen Strukturen beansprucht werden. Eine weitere Schwierigkeit ist, dass zur Beurteilung der kognitiven Funktionen von Mensch und Nagetier oft Verhaltensparadigma verwendet werden, die eigentlich unterschiedliche Aspekte der Kognition beurteilen (STECKLER und MUIR 1996).

Um die kognitiven Leistungen beider Spezies vergleichbar zu machen, muss zunächst eine genaue Unterscheidung der verschiedenen psychologischen Prozesse, die für die Aufgabenstellung benötigt werden, erfolgen. Zum anderen müssen beide Spezies in der Lage sein, vergleichbare Paradigmen erfolgreich zu absolvieren. Auch die Beeinflussung des Verhaltens von außen muss einen ähnlichen Effekt haben. Die kognitiven Paradigmen von Mensch und Ratte sollten so ähnlich wie möglich gestaltet sein, wenn auch einige Spezies-bedingte Variablen notwendig sind (STECKLER und MUIR 1996).

So ist das Sehvermögen der Ratte sehr viel schlechter als beim Menschen, der Geruchssinn der Tiere ist jedoch wesentlich besser ausgeprägt. Es kann daher von Vorteil sein, bei einem Verhaltenstests mit Ratten olfaktorische Reize einzusetzen, um den Test optimal an das Tier anzupassen (STECKLER und MUIR 1996).

Auch die Komplexität der Aufgabe muss an die Fähigkeiten der Spezies angepasst werden, da gleiche Aufgaben bei Ratten und Menschen, unterschiedliche Prozesskapazitäten erfordern. So muss beispielsweise die Dauer oder die Frequenz der Reizdarbietung, oder die Anzahl an Wahlmöglichkeiten an die Spezies angepasst werden (STECKLER und MUIR 1996).

Nagetiere brauchen häufig sehr viel länger als Menschen bis sie stabile Leistungen zeigen. Konsequenterweise muss deshalb in Erwägung gezogen werden, dass Menschen und Nager Erinnerungssysteme unterschiedlich verwenden. Das deklarative Gedächtnis beschäftigt sich mit der Informationsverarbeitung von Tatsachen oder Ort-Zeit-Geschehnissen. Prozedurale Erinnerungen hingegen laufen automatisch ab und beinhalten Informationen von Fertigkeiten und Angewohnheiten. Ob bei einer zu lösenden Aufgabe das deklarative oder das prozedurale Gedächtnis aktiviert ist, hängt nicht nur von der Beschaffenheit der Aufgabe ab, sondern auch von der Dynamik der Gedächtnisprozesse. So wird angenommen, dass intensives Training, zu einer automatisierten Verarbeitung von Informationen führt (SAHGAL und STECKLER 1994).

Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass die Reaktionszeit von Ratten auf akustische Reize kürzer ist als auf visuelle Reize. Möglicherweise werden bei verschiedenen Spezies vergleichbare Abläufe von unterschiedlichen Prozessen gesteuert (PANG et al. 1992).

Die Fähigkeit des Menschen sich verbal auszudrücken ist ein weiterer wichtiger Unterschied beim Vergleich der kognitiven Fähigkeiten bei Mensch und Nager. Eine Möglichkeit den Einfluss verbaler Prozesse beim Vergleich mit anderen Spezies zu minimieren, ist, Aufgaben zu entwerfen, die abstrakte Stimuli enthalten und schwer zu verbalisieren sind (MORRIS et al. 1987).

Ein anderer beachtenswerter Faktor ist der Stress, dem die Tiere und die Menschen im Rahmen des Versuchs ausgesetzt sind, da Stress die kognitiven Funktionen auf vielfältige Weise beeinflusst (MCEWEN und SAPOLSKY 1995).

Die kognitive Leistung ist grundsätzlich abhängig von zwei Faktoren. Zum einen von der neuronalen Effizienz, die über die Präzision der Leistung bestimmt. Zum anderen von der Motivation und dem Erregungszustand, die entscheidend sind für die Auslösung einer bestimmten Verhaltensweise. Nur wenn sich Motivation und Erregungszustand nicht verändern, kann die neuronale Effizienz bewertet werden (STECKLER und MUIR 1996).

Es gibt einige Paradigmen, bei denen eine gute Vergleichbarkeit der Gedächtnisprozesse zwischen Menschen und Nagern möglich ist.

Beispielsweise wird beim Menschen das Kurzzeitgedächtnis häufig mit Hilfe des seriellen Lernens und dem anschließenden freien Reproduzieren und Wiedererkennen beurteilt.

Gewöhnlich wird hier bei den ersten und letzten Begriffen eine bessere Leistung erreicht (Primacy- and Recency-Effekt). Ratten im Radial-arm-maze, bei denen die räumliche Orientierung beurteilt wird (siehe auch Kapitel 2.3.2.1), zeigen ähnliche Effekte (KESNER et al. 1994).

Auch Paradigmen, die sich mit der Unterscheidung von Objekten und Begriffen befassen, können bei beiden Spezies eingesetzt werden (ROTHBLAT et al. 1993).

Ein Tiermodell an der Ratte, das kognitive Dysfunktionen beschreibt, kann der Situation beim Menschen also nur dann nahe kommen, wenn die gleichen kognitiven Leistungen erfasst werden. Darüber hinaus muss der Versuchsaufbau sorgfältig gewählt und an die Fähigkeiten des Tieres angepasst sein (STECKLER und MUIR 1996).

2.3 Verhalten

Das Verhalten eines Tieres umfasst all seine äußerlich wahrnehmbaren Bewegungen, Körperhaltungen, Lautäußerungen, Farbänderungen und Absonderung von Duftstoffen. Abgrenzbare und wieder erkennbare Verhaltenabläufe bezeichnet man als Verhaltensweisen, die in ihrer Gesamtheit als Ethogramm oder Verhaltensinventar bezeichnet werden. Die Summe der Verhaltensweisen kann in verschiedene Funktionskreise eingeteilt werden, die einzelnen Körperfunktionen zuzuordnen sind. Zu nennen ist hier Ernährung-, Ausscheidungs-, Sozial-, Sexual-, Ausruh-, Komfort- und Erkundungsverhalten und die Feindvermeidung (DAUMER und HAINZ 1989).

Zusammengesetzt wird das Verhalten aus ererbten Handlungsweisen und erlernten Erfahrungen. Die ererbten Verhaltensweisen werden auch als Erbkoordination bezeichnet. Eine Erbkoordination ist ein angeborenes, formstarr ablaufendes, artspezifisches Verhaltensmuster. Einmal begonnen, werden Erdkoordinationen in der Regel vollständig durchgeführt, auch wenn zwischenzeitlich andere Reize auf das Tier einwirken oder die Handlung der Situation unangemessen ist. Zum anderen sind Erdkoordinationen extrem umweltstabil, d.h. dass unterschiedliche Umweltbedingungen, denen ein Individuum einer Art ausgesetzt ist, nur wenig Einfluss auf die Form von Erbkoordinationen haben. Ausgelöst werden angeborene Verhaltensweisen durch Schlüsselreize aus der Umwelt. Eine Erbkoordination setzt sich zusammen aus der angeborenen Fähigkeit eines Tieres einen bestimmten Reiz in seiner Umwelt wahrzunehmen, und einem durch den Reiz aktivierten Verhaltensprogramm, das ein bestimmtes Bewegungsmuster steuert. Man geht heutzutage jedoch davon aus, dass die meisten Verhaltensweisen nicht nur von genetischen Faktoren, sondern auch von Umwelteinflüssen abhängig sind. Selbst bei Erbkoordinationen spielt das Lernen eine Rolle, da sie sich durch Übung vervollkommen. In der Verhaltensökologie wird Lernen definiert als die Modifikation von Verhalten im Zuge bestimmter Erfahrungen, das selbst bei genetisch programmierten Verhaltensweisen stattfindet. Verschiedene Formen von Lernen sind die Habituation, die klassische und operante Konditionierung, die Prägung, das Lernen durch Spielen, Beobachten und Einsicht (CAMPBELL 1997).

Verhaltensweisen, die durch die operante oder klassische Konditionierung erlernt wurden, können durch Extinktion oder Vergessen wieder gelöscht werden. Bei der Extinktion oder Auslöschung wird das Erlernte wieder verlernt, wenn wiederholt die Belohnung auf die Handlung ausbleibt bzw. wird der erlernte Reiz wieder zum neutralen Reiz, wenn er wiederholt ohne den ursprünglich auslösenden Reiz geboten wird. Die Auslöschung ist ein

aktiver Hemmvorgang, bei dem die entstandene Verknüpfung zwischen Verhalten und Antrieb blockiert wird. Dagegen ist das Vergessen ein passiver Vorgang, der langsam eintritt, wenn das Tier der Versuchssituation nicht mehr ausgesetzt wird (DAUMER und HAINZ 1989).

2.3.1 Der Verhaltenstest

Ein Verhaltenstest ist ein ethologischer Funktionstest, bei dem das Verhalten als Hinweis für funktionelle Störungen genutzt wird (GÜTTNER 1993). Eine Abweichung vom Normalverhalten, beispielsweise begründet durch Krankheit oder Leiden, kann so im Verhaltenstest dokumentiert werden, auch wenn das Wohlbefinden des Tieres auf den ersten Blick nicht beeinträchtigt scheint (GRAUVOGEL 1983).

Der Entstehungsort von Verhaltensweisen ist das Nervensystem, so dass eine Untersuchung des Verhaltens gleichzeitig Aufschluss über eine Reihe von neuronalen Funktionen geben kann. Somit kann das Verhalten genutzt werden, um die Funktion und Aktivität bestimmter neuronaler Systeme zu beurteilen (KOLB und WHISHAW 1985).

Häufigen Einsatz finden die Verhaltenstests bei der Untersuchung neurobiologischer Mechanismen, die bestimmten Dysfunktionen zugrunde liegen. Des Weiteren sind sie essentiell bei der Charakterisierung von Tiermodellen und bei Beurteilung der Auswirkungen pharmakologischer Behandlungsstrategien auf das Verhalten (OHL et al. 2001a).

Es gibt eine Vielzahl von Verhaltenstests, die meist eine spezielle Verhaltensdimension untersuchen. Wichtige Verhaltensparameter sind die lokomotorische Aktivität (HALL 1934; BROADHURST 1957), die Motivation (OHL et al. 2001c), das Angst- (GRIEBEL et al. 1997; OHL et al. 2001c), Explorations- (FILE und WARDILL 1975a) und Sozialverhalten (FILE und HYDE 1977), sowie die visuell-räumliche Orientierung (MORRIS 1984; OHL und FUCHS 1998) als Kriterium für Lern- und Gedächtnisprozesse.

Um Interferenzen zwischen unterschiedlichen Verhaltenstests zu vermeiden, sollten die Tiere nur an jeweils einen Test teilnehmen (OHL et al. 2001c). Der Test sollte die Fähigkeiten des Versuchstiers berücksichtigen und in seiner Komplexität an die Leistungsfähigkeit des jeweiligen Tieres angepasst sein (siehe auch Kapitel 2.2.4). Das Wohlbefinden der Tiere sollte so wenig wie möglich beeinträchtigt werden und es muss Schmerzfreiheit für die Tiere garantiert sein, um eine sinnvolle Versuchsauswertung des Tests zu ermöglichen. Darüber

hinaus sollte der Verhaltenstest einfach durchführbar und leicht auswertbar sein (BOISSIER et al. 1960).

Des Weiteren ist es für die Beurteilung des Verhaltens von Versuchstieren im Verhaltenstest notwendig, eine Vergleichsgruppe zu bilden, um Abweichungen vom Normalverhalten richtig einordnen zu können. Die Vergleichsgruppe wird unter den gleichen Bedingungen wie die Versuchsgruppe gehalten und unterscheidet sich hinsichtlich wichtiger Parameter, wie z. B. Alter, Geschlecht, Haltung oder Narkose nicht von der Versuchsgruppe. Die Vergleichsgruppe ist Eingriffen, welche die Versuchsgruppe charakterisieren, nicht ausgesetzt (ARCHER 1973).

2.3.2 Übersicht über die gebräuchlichen Verhaltenstests bei Ratten

Ein Großteil der Methodenlehre über Verhaltenstests bei Tieren entstammt den Untersuchungen an Ratten. In der Folge soll ein kurzer Überblick über wichtige Verhaltenstests an Ratten gegeben werden. Die Tests werden in neurokognitive und neurologisch-motorische unterteilt.

2.3.2.1 Kognitive Verhaltenstests

Open-field-Test: (HALL 1934; BROADHURST 1957; BROADHURST 1958a; BROADHURST 1958b)

Testbeschreibung:	Einsetzen der Ratte in kreisrunde, hell ausgeleuchtete Versuchsarena, größer als Heimkäfig, Bodenfläche in Felder unterteilt;
Zielgröße:	Emotionalität;
Messparameter:	Zeit bis zum Verlassen des ersten Feldes, Latenz Eintritt ins Zentralfeld, Anzahl Eintritte ins Zentralfeld und innere Bereiche der Arena, Anzahl durchlaufener Felder, Kot- und Urinabsatz, Aufrichten und Putzen, Fressverhalten;

Chimney-Test: (BOISSIER et al. 1960; PALISSA und BECKER 1986)

Testbeschreibung:	Ratte läuft in eine horizontal liegende Glas- oder Plastikröhre hinein, Röhre wird senkrecht aufgerichtet und die Ratte muss rückwärts herausklettern;
Zielgröße:	<i>neuromuskuläre Ebene:</i> Muskelkraft, Koordinationsvermögen, negative Geotaxis; <i>psychische Ebene:</i> Explorationsverhalten, Schreckhaftigkeit, Fluchtbereitschaft;
Messparameter:	Zeit vom Aufstellen der Röhre bis zum Kletterbeginn; Zeit vom Kletterbeginn bis Erreichen der Zielmarkierung;

Heim-Käfig-Öffnungstest (Home-cage-emergence-Test): (WILLIAMS und WELLS 1970)

Testbeschreibung:	Heimkäfig wird aus dem Käfigregal herausgezogen und geöffnet;
Zielgröße:	Emotionalität, Explorationsverhalten, Furchtsamkeit;
Messparameter:	Zeitraum bis Ratte mit Pfote und/oder Nase an den Käfigrand kommt;

Water-Maze: (MORRIS 1984; MORRIS et al. 1986))

Testbeschreibung:	kreisrunder Wasserbehälter mit getrübbem Wasser, versehen mit einer kleinen Plattform (10 x 10cm), die sich 1 cm unter der Wasseroberfläche befindet; visuelle Markierungen an den Wänden des Behälters; die Versuchstiere werden in den Wasserbehälter eingesetzt und schwimmen solange umher, bis sie die Plattform erreicht haben;
Zielgröße:	räumliche und visuell-räumliche Orientierung, motorische Aktivität;
Messparameter:	Latenz bis Ratte das Wasser verlassen hat; gesamte Wegstrecke; Wegrichtung; Schwimmgeschwindigkeit;

Radial-arm-maze: (OLTON et al. 1979; JARRARD 1983)

Testbeschreibung:	Zentrale Plattform, von der eine variierende Anzahl von geraden Gängen abgeht, die unterschiedlich markiert sein können; am Ende eines oder mehrerer Seitenarme befindet sich eine Futterbelohnung; die Ratte wird restriktiv gefüttert und ins Zentrum der Versuchsanordnung eingesetzt;
Zielgröße:	räumliche und visuell-räumliche Orientierung, motorische Aktivität;
Messparameter:	Zeit bis die mit Futter versehenen Arme besucht sind; Anzahl der insgesamt besuchten Arme; Anzahl der besuchten Arme ohne Belohnung (Fehler); Anzahl der wiederholt besuchten Arme, die mit Futter versehen sind (Wiederholung);

Social-interaction-Test: (FILE und HYDE 1977)

Testbeschreibung:	Einsetzen des Versuchstiers in eine hell erleuchtete, fremde Umgebung; Konfrontation mit einem unbekanntem, ihm in Geschlecht und Größe entsprechenden Tier; wird häufig in der psychopharmakologischen Forschung beim Screening potentiell angstlösender Medikamente eingesetzt;
Zielgröße:	Sozialkontakt, Ängstlichkeit;
Messparameter:	Schnuppern, Knabbern, Putzen, Nachlaufen, über/ unter den Partner kriechen, Treten, Boxen, Bespringen des Partners, Kot- und Urinabsatz;

Hole-Board-Test: (FILE und WARDILL 1975a)

Testbeschreibung:	die Versuchstiere werden in eine hölzerne Box gesetzt, in deren Boden 16 Löcher (Durchmesser = 3,8 cm, Tiefe = 1 cm) eingelassen sind; die Box befindet sich 6 cm über dem Boden;
Zielgröße:	Explorationsverhalten;
Messparameter:	Anzahl der besuchten Löcher, Anzahl der Lochbesuche insgesamt, wiederholte Lochbesuche (Wiederholung), insgesamt verbrachte Zeit auf dem Hole-Board;

2.3.2.2 Neurologisch-motorische Verhaltenstests

Tabelle 1: Übersicht über neurologisch-motorische Verhaltenstests bei Ratten.

Test	Testbeschreibung	Zielgröße	Messparameter
Gleichgewichts-Balken-Test (Beam balance) (COMBS und D'ALECY 1987)	Versuchstier wird auf einen etwa 1,5 bis 2,5 cm breiten Balken gesetzt und muss über einen bestimmten Zeitraum hinweg darauf balancieren	Gleichgewichtsvermögen, Muskelkraft	Zeit bis Verlust des Gleichgewichts; Zeit des Festklammerns am Balken nach Gleichgewichtsverlust
Balken-Geh-Test (Beam walking) (KOLB und WHISHAW 1985)	Ratte wird auf einen 2,5 bis 3 cm breiten Balken gesetzt und läuft darauf eine festgelegte Strecke	Stellreflex, Gleichgewichtssinn, Muskelkraft, Asymmetrien von Haltungs- und Stellreaktionen	Fähigkeit, auf dem Balken zu laufen; Anzahl der Fehltritte
Drahtgittertest (COMBS und D'ALECY 1987)	Ratte wird auf ein horizontales (0°) Drahtgitter gesetzt, das zuerst in vertikale (90°) und dann in umgekehrt horizontale Position (180°) gedreht wird	<i>vertikale Position:</i> Muskelkraft, Gleichgewichtssinn <i>umgekehrt horizontale Position:</i> Muskelkraft <i>nach Loslassen:</i> Gleichgewichtssinn, Stellreflex	Zeitraum bis Ratte sich fallen lässt
Greif-Zug-Test (Prehensile traction) (COMBS und D'ALECY 1987)	Versuchstier wird mit Vorderpfoten an ein horizontal gespanntes Seil gehängt	Greifvermögen, Muskelkraft, Gleichgewichtssinn	Fähigkeit, Seil zu erfassen; Zeit bis Ratte sich fallen lässt; Fähigkeit, Seil mit Hinterbein zu erfassen
Kletterverhalten (COMBS und D'ALECY 1987)	Ratte wird mit Vorderbeinen an eine rechtwinkelige Kante gesetzt und muss sich auf die 90° Ebene hinaufziehen	Gleichgewichtssinn, Greifvermögen, Muskelkraft, Stellreflex	Ist der Greifreflex vorhanden, Fähigkeit, einige Sek. hängen zu bleiben; Fähigkeit, auf die 90° Ebene zu klettern
Automatisierte Bewegungsmessung (SANBERG et al. 1985)	modifizierter Openfield-Test; Käfig, der mit einem Netz von Infrarotlichtschranken versehen ist; horizontal und vertikal sind Photosensoren angebracht	motorische Aktivität	horizontale und vertikale Bewegungen; Anzahl der vertikalen und horizontalen Bewegungen; zurückgelegter Weg und Geschwindigkeit; Anzahl und Dauer von Stereotypen

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Zielvorstellungen

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Entwicklung eines EKZ-Modells an der Ratte, mit dem Pathomechanismen, die zu zerebralen Defiziten führen, untersucht werden können. Des Weiteren soll dieses Modell die Beurteilung neuroprotektiver Strategien erlauben.

Eine wichtige Hilfestellung für diese Arbeit leistete das Modell von GROCOTT et al. (2001), bei dem eine komplette extrakorporale Zirkulation durchgeführt wird, die mit einem Überleben der Tiere vereinbar ist. Nach der 60minütigen EKZ können sowohl neurologische als auch neurokognitive Defizite der Tiere im Water Maze-Test beobachtet werden. Es wird ein modifizierter Neugeborenenoxxygenator (Cobe Micro, Cobe Cardiovascular, Inc., USA) mit einem Füllungsvolumen von 34 ml verwendet, der das Blut zweier Spendertiere zur Füllung des extrakorporalen Kreislaufs erfordert.

Das Modell von GROCOTT et al. (2001) soll nun mit einem an Rattengröße adaptierten Oxygenator, der ein Füllungsvolumen von 4 ml besitzt, verglichen werden. Die Dauer der EKZ ist dabei auf 90 min festgelegt. Des Weiteren wird der modifizierte Hole-Board-Test nach OHL (mHBT) eingeführt, um auftretende neurokognitive Defizite und Verhaltensänderungen erfassen zu können. Dies erfolgt mit einer Auswahl neurologisch-motorischer Tests.

Es ist zu untersuchen, ob neurologische und neurokognitive Defizite nach EKZ bei der Ratte feststellbar sind, und ob der Rattenoxxygenator mit einem niedrigeren Füllungsvolumen, den postoperativen neurokognitiven und neurologischen Status im Vergleich zum Neugeborenenoxxygenator verbessern kann. Die Tiere werden nach dem Eingriff 21 Tage nachbeobachtet, so dass eine Langzeitbeurteilung möglich ist.

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

3.2 Versuchstiere und Haltungsbedingungen

3.2.1 Versuchstiere

Verwendet werden männliche Sprague Dawley Ratten (Stamm: CD, Charles River, Sulzfeld), die bei der Ankunft im Tierstall 50 bis 70 g wiegen und 21 Tage alt sind (Absetzer). Die Tiere werden 42 Tage vor dem chirurgischen Eingriff (= Operationstag) zum Eingewöhnen in den Tierstall verbracht.

Für den gesamten Versuch werden 77 Ratten verwendet, wobei 32 Ratten als Blutspendetiere dienen.

3.2.2 Haltungsbedingungen

3.2.2.1 Tierstall

Der Tierstall ist fensterlos und klimatisiert und verfügt über einem konstanten Luftwechsel (Abluft: 227 m³/h, Zuluft: 262 m³/h). Im Mittel beträgt die Raumtemperatur 21°C (20 bis 24°C) bei einer Luftfeuchtigkeit von 50 bis 60 %. Das Licht wird über eine Zeitschaltautomatik gesteuert, die den Tag in eine jeweils 12-stündige Hell- und Dunkelphase unterteilt (Hellphase: 24.00-12.00 Uhr, Dunkelphase: 12.00-24.00 Uhr). Die Änderung des Tag-Nacht-Rhythmus erfolgt aus untersuchungstechnischen Gründen. Während der Hellphase beträgt die Beleuchtungsstärke 50 bis 100 Lux in Abhängigkeit von der Position des Käfigs. Parallel zur Helligkeitsphase ist auch ein Radio (GX 500, Panasonic) an die Zeitschaltautomatik angeschlossen, um eine Irritation der Tiere durch störende Geräusche in und außerhalb des Tierstalls zu vermindern.

3.2.2.2 Futter und Einstreu

Es wird pelletiertes Alleinfuttermittel für Ratten ad libitum angeboten (ALTROMIN-Haltung 1324, Altromin GmbH, Lage). Über Flaschen mit Nippeltränke (CLASSIC-Pet Products: DELUX HAMSTER-Drinking Bottle, Code: 0191, GB) erhalten die Tiere Wasser, das täglich gewechselt wird. Die Käfige sind mit entstaubten und entkeimten Weichholzgranulat (Altromin GmbH, Lage) eingestreut. Zusätzlich wird in jeden Käfig eine handvoll entkeimtes

Heu und eine Lage Zellstoff gelegt. Die Einstreu wird zweimal pro Woche vollständig gewechselt und der Käfig gereinigt.

3.3 Versuchsplan

Man bildet zunächst vier Versuchsgruppen, auf welche man die Tiere randomisiert verteilt:

In zwei EKZ-Gruppen werden die Tiere einer vollständigen, normothermen, nicht pulsatilen extrakorporalen Zirkulation mit einer Dauer von 90 Minuten unterzogen. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nur durch den Einsatz unterschiedlicher Oxygenatoren. In der Gruppe, die in der Folge als EKZ/Neugeborenenoxygenator (EKZ/NGO) bezeichnet werden soll, ist der verwendete Oxygenator ein modifizierter Neugeborenenoxygenator (Füllungsvolumen = 34 ml). In der Gruppe EKZ/Rattenoxygenator (EKZ/RO) wird ein Oxygenator verwendet, der speziell für die Ratte entwickelt wurde (Füllungsvolumen = 4 ml).

Die Sham-Tiere werden identisch zu den EKZ-Tieren kanüliert und einem identischen zeitlichen und anästhesiologischen Protokoll unterzogen, aber nicht an die EKZ angeschlossen.

Die Tiere der Kontrollgruppe werden nicht narkotisiert und operiert, aber entsprechend des zeitlichen Protokolls für zwei Stunden in den Operationsbereich verbracht. Die Tiere haben in dieser Zeit Zugang zu Wasser.

Im Verlauf der Studie zeigen acht Tiere Symptome eines Infekts der oberen Atemwege, wobei alle Tiere zwei Hole-Board Käfigen zugeordnet werden können. Die infizierten Tiere fallen v. a. durch häufige Niesattacken auf, während die Atemgeräusche unauffällig blieben. Alle acht Tiere entwickelten diese Symptome ca. 2 bis 5 Tage postoperativ, wobei sechs Tiere der Sham-Gruppe und zwei der Gruppe EKZ/RO angehören. Die Ratten werden ersetzt, um die ursprüngliche Gruppengröße ($n = 10$) gleich zu halten. Die infizierten Tiere bildeten im Weiteren eine eigene Gruppe („Infektgruppe“) und werden ebenfalls 21 Tage getestet.

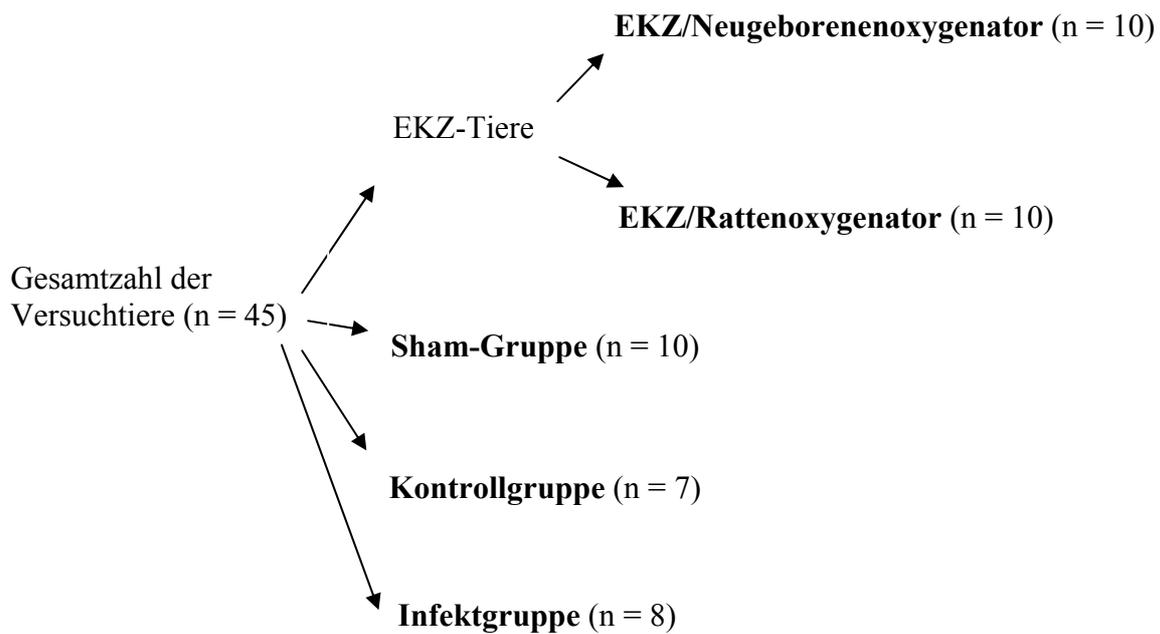


Abbildung 3: Darstellung der Versuchsgruppen.

Zur Erfassung neurokognitiver Parameter und Verhaltensparameter wird der modifizierte Hole-Board-Test nach OHL (OHL und FUCHS 1998) prä- und postoperativ durchgeführt.

Die präoperative Phase umfasst 14 Tage und stellt die Lernphase dar, in der die Ratten den Test erlernen und an deren Ende sie eine konstante Leistung zeigen.

Am 14. Lerntag erfolgt die Randomisierung der Tiere auf die verschiedenen Gruppen und gegebenenfalls die entsprechende chirurgische Präparation.

Postoperativ werden die Tiere über 21 Tage mit Hilfe des modifizierten Hole-Board-Test (mHBT) nachbeobachtet.

Neben dem mHBT werden die Versuchstiere ab dem dritten Tag vor der Operation bis zum Ende des Versuchs neurologisch getestet.

Die Opferung der Versuchstiere erfolgt 21 Tage nach dem chirurgischen Eingriff.

3.4 Versuchsvorbereitung

3.4.1.1 Akklimatisierung

Zur Gewöhnung an den geänderten Tag-Nacht-Rhythmus, an die neue Umgebung und die Untersucher sitzen die Tiere zunächst in Vierergruppen 20 Tage in einem Makrolonkäfig vom Typ 3 ein.

3.4.1.2 Der Versuchskäfig

Nach der Akklimatisierungsphase werden die Tiere bis zum Versuchsende in Achter- bzw. Sechsergruppen in einem Versuchskäfig gehalten (siehe *Abbildung 5* und *Abbildung 6*). Der Versuchskäfig ist eine nach oben offene Kiste (80 x 60 x 50 cm), die aus grauen PVC-Platten (Firma Josef Weiss Plastik GmbH, München) hergestellt ist (Dicke = 1cm). Eine abnehmbare Abdeckung (81 x 61 cm) mit einer Quadratlochung von 1 x 1cm (Moradelli, Fabrik für Lochbleche, Kirchheim) dient dem Verschluss des Käfigs nach oben.



Abbildung 4: Der Versuchstierkäfig, Seitenansicht



Durch eine mit Löchern versehene und herausnehmbare Trennwand aus durchsichtigem PVC (Dicke = 1cm, Löcher mit 2 cm Durchmesser, Lochabstand = 5 cm), die mit Hilfe von PVC-U-Profilschienen (13 x 15 x 1,5 mm; Länge je 50 cm; Firma Karmann und Droll, Karlsfeld) befestigt ist, wird der Käfig in zwei Abteile aufgeteilt.

Abbildung 5: Der Versuchstierkäfig, Ansicht von oben

In dem einen Abteil befindet sich die Versuchsarena (Grundfläche: 40 x 60 cm). Der andere Teil ist der Heimkäfig, in dem die Tiere leben. Der Heimkäfig wird durch drei fest installierte, durchsichtige PVC-Trennwände in drei gleichgroße Abteilungen (39 x 19 cm) aufgeteilt, in denen jeweils zwei Tiere untergebracht sind. Alle Trennwände sind mit Löchern versehen, die einen visuellen und olfaktorischen Kontakt zu den Artgenossen ermöglichen. An der Stirnseite jedes Abteils befinden sich eine Futterraufe und ein Loch für den Metallnippel der Trinkflasche. Die Trinkflaschen und Futterraufen werden außen am Käfig befestigt.

3.4.2 Material

3.4.2.1 Der modifizierte Hole-Board-Test nach OHL (mHBT)

Der modifizierte Hole-Board-Test nach OHL (mHBT) wurde ursprünglich für Tupaias entwickelt (OHL et al. 1998) und für Ratten weiter modifiziert (OHL et al. 2001c).

Er ist eine Kombination aus dem Hole-Board-Test (FILE und WARDILL 1975a), der zur Untersuchung des Explorationsverhaltens bei Nagetieren etabliert wurde, und dem Open-field-Test (HALL 1934; BROADHURST 1957), der die Emotionalität der Tiere beurteilen soll. Dadurch ist es möglich, eine breite Palette an Verhaltensdimensionen zu erfassen und auftretende Abweichungen vom Normalverhalten zu untersuchen. Es ist ein visuell-räumlicher Test, der sich das natürliche Futtersuchverhalten der Ratte zu Nutze macht.

Das modifizierte Hole-Board (siehe *Abbildung 6*) besteht aus einer Platte aus grauem PVC (40 x 25 x 1 cm), in die 15 Löcher mit einem Durchmesser von 2 cm und einer Tiefe von 0,7 cm eingelassen sind. Diese Löcher sind von dünnen PVC-Plättchen (Durchmesser = 2,8 cm, Dicke = 0,2 cm) bedeckt, die über eine kleine Schraube am Board befestigt sind, so dass das Loch geöffnet werden kann, wenn das Plättchen zur Seite aufgeschoben wird. Zusätzlich befindet sich auf diesem Plättchen ein 1 x 1 cm großer PVC-Würfel, der ergänzt wird durch einen identischen Würfel, der in 2 cm Entfernung auf dem Board befestigt ist. Zwischen den Würfeln ist eine Metallfeder eingespannt, die durch kleine Bohrungen an den beiden Würfeln festgehalten wird. Diese Feder bewirkt, dass das geöffnete Loch sich durch die Rückstellkraft der Feder von selbst wieder verschließt. Die Federstärke ist so gewählt, dass die Ratte in der Lage ist, das verschlossene Loch mit Pfoten und Schnauze aufzuschieben. Lässt die Ratte los, dann schiebt sich das Plättchen erneut über die Öffnung.

Im Hole-Board-Test sind die Löcher entsprechend ihrer Lage von 1 bis 15 durchnummeriert.

Im Test sind drei der Deckel mit weißen Klebestreifen (Leukoplast hospital, BSN medical GmbH & Co. KG, Hamburg) beklebt. In den so markierten Löchern befindet sich eine Futterbelohnung. Die Markierungen der Deckel und damit die Lochkombination für die Futterbelohnung wechseln für jede Ratte täglich und werden nach dem Zufallsprinzip ermittelt.

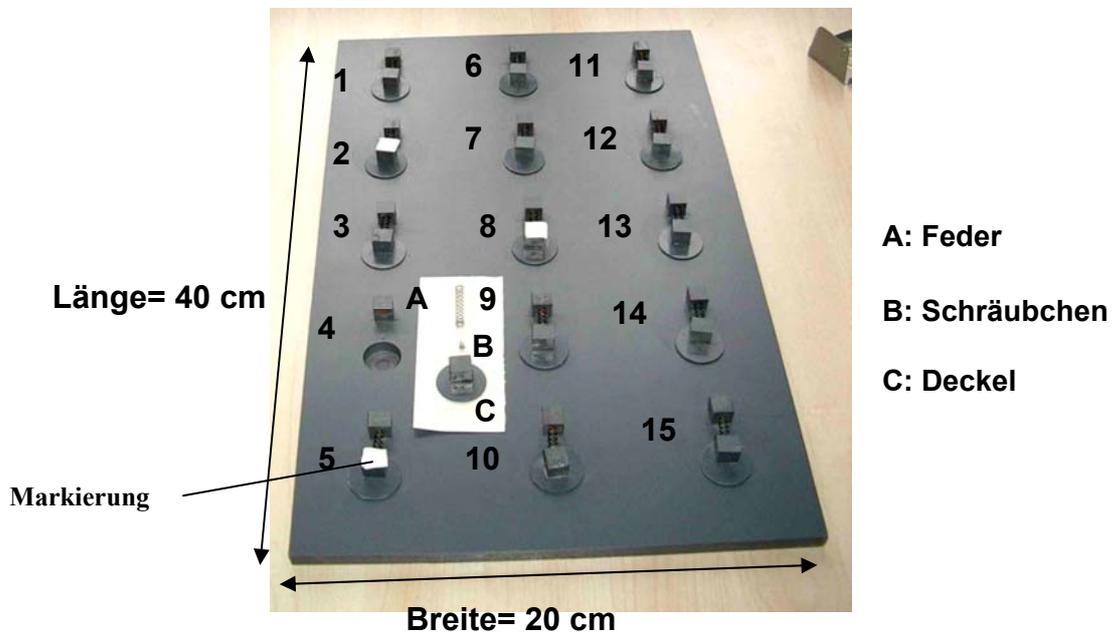


Abbildung 6: Das modifizierte Hole-Board, verändert nach OHL et al. (1998).

3.4.2.2 Die Futterbelohnung

Öffnet eine Ratte den Deckel eines entsprechend markierten Lochs, so findet sie dort als Belohnung ein in Johannisbeeraroma getauchtes Puffreiskorn.

Die Johannisbeeraromalösung (Mikro-Plus; Konzentrate GmbH, Stadtoldendorf) wird angemischt, indem 0,1g Johannisbeeraroma mit 50 ml Leitungswasser aufgefüllt werden.

Der Puffreis ist ein Knusperpuffreis (Frigo-Werk, Remshalden).

3.4.2.3 Datenerfassung im mHBT

Die Datenerfassung erfolgt mit einem Computer (Desktop-PC; Speicher: 196 MB RAM; Betriebssystem: Windows-NT; Monitor: Samsung SyncMaster 151BM, 15 Zoll-LCD-Monitor, Samsung Electronics GmbH; Maus: Wheel Mouse, Logitech), der mit einer Weichtastatur

(Foldable Keyboard, Fold-2000, Taiwan) ausgestattet ist, die eine geräuschlose Tasteneingabe ermöglicht. Es wird das MS-DOS-Computerprogramm „Zeiterfassung für Ratten-Versuche Version 1.3 beta“ (Erstellungsdatum: 2000-2) verwendet.

3.4.2.4 Hilfsmittel für die neurologische Untersuchung

- ein Drahtgitter (57 x 50 cm, Lochgitterabstand = 1 cm) für den Drahtgitter-Test
- eine Schaumstoffunterlage (81 x 50 x 9 cm) zum Auffangen der Ratte beim Drahtgitter-Test
- eine L-förmige Holzkonstruktion mit Teppich überzogen zur Durchführung des Greif-Zug-Tests

3.4.2.5 Zusätzliche Geräte

- Mulltupfer (Telasling, Paul Hartmann AG, Heidenheim) zur Säuberung des Hole-Boards von Verunreinigungen und zum Aufsaugen von Johannisbeeraromalösung in den Löchern des Hole-Boards;
- eine Digitalwaage (Kern, DKD-Labor, Balingen- Frommern) zum Wiegen der Tiere und zum Abwiegen von Futter und Wasser zur Erfassung des Futter- und Trinkwasserverbrauchs;
- weißes Klebeband (Leukoplast hospital, BSN medical GmbH & Co. KG, Hamburg) zur Markierung der Löcher, die mit einer Futterbelohnung versehen sind;
- eine Digital-Camcorder-Videokamera (GR-DV1800, JVC, Japan) mit Stativ und Kassetten (DV 60, TDK), um den Verhaltenstest aufzeichnen zu können;
- eine chirurgische Pinzette, um das Puffreiskorn in die Löcher einzulegen;



Abbildung 7: Darstellung des Arbeitsplatzes

3.4.3 Eingewöhnung der Tiere

Nachdem die Tiere sich für 20 Tage in Makrolonkäfigen Typ 3 an die neue Umgebung und an die Untersucher gewöhnt haben, werden sie nun in Achtergruppen in den Versuchskäfig umgesetzt. In den ersten sieben Tagen ist die Trennwand zwischen Heimtierkäfig und Versuchsarena entfernt und der gesamte Boden ist mit Weichholzgranulat eingestreut. Um die Tiere an die Futterbelohnung zu gewöhnen, erhalten sie täglich Puffreis.

Am siebten Tag wird das Hole-Board für 24 Stunden in den Käfig hineingelegt, um den Tieren Zeit zu geben, das Board zu erkunden und zu markieren. Das Board liegt dabei im Bereich der Versuchsarena, ist nicht mit Leukoplast-Klebestreifen markiert und alle Federn sind entfernt. Alle Löcher sind geöffnet und mit in Johannisbeeraromalösung getauchten Puffreiskörnern versehen. Ab diesem Zeitpunkt erhalten die Tiere nur noch auf dem Hole-Board Puffreis, um eine Assoziation zwischen dem Hole-Board und der Futterbelohnung zu erzeugen.

Das Hole-Board wird anschließend nur noch von groben Verunreinigungen gesäubert, um die Markierungen der Tiere nicht vollständig zu entfernen, da es sonst zu einem wiederholten Explorations- und Markierungsverhalten kommt.

3.5 Versuchsdurchführung

3.5.1 modifizierter Hole-Board-Test (mHBT)

3.5.1.1 Auswahlverfahren

Am Morgen des achten Tages werden aus der Achtergruppe sechs Tiere ausgewählt, die für den Test geeignet erscheinen. Wichtige Ausschlusskriterien sind übermäßige Ängstlichkeit, Desinteresse am Puffreis, fehlende Motivation und zu geringes oder zu hohes Gewicht. Aufgrund operationstechnischer Gründe (Länge des Jugulariskatheters) muss das Tiergewicht am Operationstag zwischen 300 und 400g betragen. Geht man von einer durchschnittlichen Zunahme des Körpergewichts um 6g pro Tag aus, so kann man schon am Tag des Auswahlverfahrens das spätere Gewicht der Tiere abschätzen.

Zunächst wird die Trennwand zwischen Heimtierkäfig und Versuchsarena eingesetzt und das Weichholzgranulat vollständig aus der Versuchsarena entfernt. Dadurch ergibt sich eine Aufteilung des Heimtierkäfigs in drei abgeschlossene Abteile. Das Hole-Board wird entnommen und grob gesäubert. Die Löcher des Hole-Boards werden mit Johannisbeeraromalösung ausgewischt und mit je einem in Johannisbeeraromalösung aufgeweichten Puffreiskorn befüllt. Anschließend legt man das Board ohne Federn und Markierungen mit weit geöffneten Löchern in die Mitte der Versuchsarena.

Jeweils zwei der acht Tiere werden zusammen in die Versuchsarena hineingesetzt und beobachtet. Das Tier, das als Erstes drei Löcher besucht und den darin enthaltenen Puffreis gefressen hat, ist für den Verhaltenstest auszuwählen. Zusätzlich erhalten die Versuchstiere die Gelegenheit, die Versuchsarena und das Hole-Board erneut zu explorieren und sich daran zu habituierten. Anschließend werden erneut zwei Tiere eingesetzt, solange bis sechs geeignet erscheinende Tiere ausgewählt sind.

Die zwei Tiere, die für den Hole-Board-Test am wenigsten geeignet erschienen, werden aus dem Käfig genommen und von den anderen separiert. Die sechs anderen Tiere werden gewogen, nach absteigendem Gewicht sortiert und in Zweiergruppen auf die drei Abteile des Heimkäfigs verteilt.

3.5.1.2 Beschreibung der Testdurchführung

Versuchsbeginn ist um 8.00 Uhr, da der Hole-Board-Test am Ende der Ruhephase (Helligkeitsphase also Ruhephase von 24.00 Uhr bis 12.00 Uhr) durchgeführt wird und bis zum Erlöschen des Lichts abgeschlossen sein sollte. In der Regel arbeiten zwei Untersucher parallel an verschiedenen Arbeitsplätzen, die so weit auseinander liegen, dass es zu keiner gegenseitigen Störung kommt. Während der Durchführung des mHBT sollten nur diese zwei Personen anwesend sein, um eine Beeinflussung und Irritation der Tiere zu vermeiden.

Alle Deckel des Hole-Boards sind auch außerhalb der Versuchszeiten mit weißen Klebestreifen versehen, damit alle Löcher einen einheitlichen Geruch aufweisen. Vor dem Test sind alle Markierungen bis auf drei, welche die Lochkombination für den jeweiligen Tag markieren, zu entfernen. Das Hole-Board wird mit einem angefeuchteten Zellstoff abgewischt, um grobe Verunreinigungen zu entfernen, so dass alle Deckel leicht zu öffnen sind und beim Zurückschnellen der Feder sich wieder vollständig verschließen.

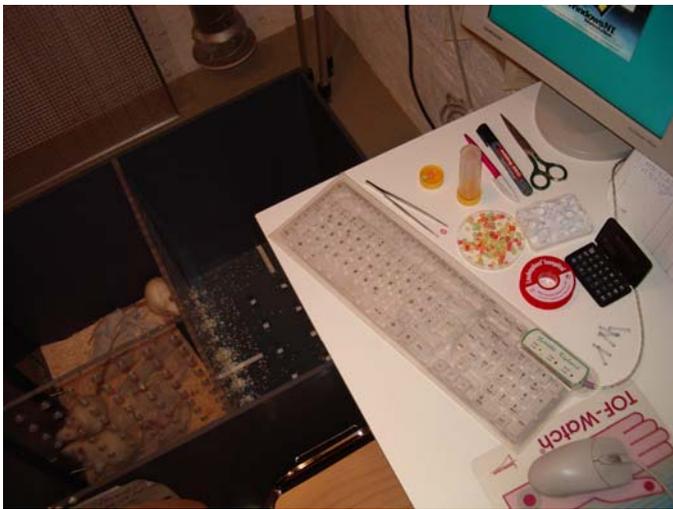
In die Johannisbeeraromalösung, in die zuvor ein Puffreiskorn eingelegt wurde, taucht der Untersucher einen Mulltupfer, mit dem anschließend alle Löcher des Hole-Boards gleichmäßig ausgewischt werden. Mit diesem Vorgehen soll verhindert werden, dass sich die Versuchstiere durch die Futterbelohnung olfaktorisch orientieren können. Durch das Auswischen der Löcher nehmen alle Löcher den gleichen Geruch an. Mit Hilfe einer chirurgischen Pinzette legt der Untersucher in die markierten Löcher jeweils ein Puffreiskorn ein, das zuvor in Johannisbeeraromalösung getaucht wurde (siehe *Abbildung 8*). Anschließend wird das Hole-Board in die Versuchsarena gelegt.



Während des Verhaltenstests ist eine ruhige und störungsfreie Umgebung wichtig, so dass in dieser Zeit keine Personen den Raum betreten, der andere Untersucher möglichst geräuschlos arbeitet und der Untersuchende selbst möglichst regungslos sitzt, damit die Tiere während des mHBT weder erschrecken noch abgelenkt sind.

Abbildung 8: Vorbereitung des Hole-Boards

Bei Beginn des Tests setzt man die Tiere einzeln in die Versuchsarena ein, wobei sie an der Schwanzwurzel hochgenommen und stets mit gleicher Blickrichtung an der derselben Stelle außerhalb des Hole-Boards eingesetzt werden. Während der Untersucher das Tier einsetzt, startet er gleichzeitig die Videokamera und das Computerprogramm zur Protokollierung des Verhaltenstests. Jedes Tier muss pro Tag drei bzw. zwei Durchläufe bewältigen, wobei die Zeitabstände zwischen den einzelnen Durchläufen gleich sind und mindestens zehn Minuten betragen. Zwischen den einzelnen Tieren sind Hole-Board und Versuchsarena von Urinspuren und Resten von Johannisbeeraromalösung zu reinigen, und die Markierungen entsprechend der jeweiligen Lochkombination für die nächste Ratte umzukleben, da die Tiere jeweils um einen Tag versetzt mit dem Verhaltenstest beginnen.



Nach Beendigung des mHBT werden die Tiere ggf. gewogen, der Futter- und Wasserverbrauch berechnet und die motorisch-neurologische Untersuchung der Versuchstiere durchgeführt.

Abbildung 9: Arbeitsplatz und Testsituation

3.5.1.3 Beschreibung der Versuchsdurchführung

3.5.1.3.1 Die Lernphase

Die Lernphase umfasst 14 Tage, in der die Versuchstiere schrittweise den mHBT erlernen. In den ersten beiden Tagen der Lernphase wird zunächst noch kein Versuchsprotokoll am Computer erstellt, da sich die Tiere zuerst an das Hole-Board gewöhnen müssen. Ab dem dritten Lerntag erfolgt die Protokollierung des Verhaltenstest mit Hilfe eines speziellen Computerprogramms, wobei zunächst drei Durchläufe pro Tag durchgeführt werden. Ab dem achten Tag reduziert sich die Anzahl der Durchläufe auf zwei. Die Sequenzen der mit einer

Futterbelohnung versehenen Löcher wechseln für jedes Tier täglich, so dass die Ratten lernen, die Markierungen mit der Futterbelohnung zu assoziieren. Vom 11. bis zum 14. Lerntag, der auch gleichzeitig der OP-Tag ist, sollen die Tiere eine stabile Leistung zeigen, die sich innerhalb festgelegter Kriterien bewegen soll. Gefordert wird, dass die Tiere nicht mehr als 120 Sek für einen Durchlauf benötigen, pro Tag nicht mehr als drei falsche Löcher und höchstens ein Loch wiederholt besuchen. Erfüllt eine Ratte diese Anforderungen nicht, wird sie aus dem Versuch genommen. Zusätzlich wird ab dem 11. Tag begonnen, das Gewicht der Tiere zu bestimmen, und den Futter- und Trinkwasserverbrauch zu dokumentieren. Die Durchführung des neurologisch-motorischen Verhaltenstest erfolgt ebenfalls ab dem 11. Lerntag täglich.

Da die chirurgische Präparation der sechs Versuchstiere jeweils an aufeinander folgenden Tagen stattfindet, ist der Beginn der Lernphase auch bei jedem Tier um einen Tag versetzt.

1. Tag der Lernphase

An diesem ersten Tag werden die Tiere an den Versuchsablauf und die Versuchsarena gewöhnt. Die Ratten lernen, dass in manchen Löchern Futterbelohnungen zu finden sind, manche Löcher dagegen leer sind. Zusätzlich erlernen sie, die mit einem Deckel verschlossenen Löcher mit Pfote und Schnauze zu öffnen. Es erfolgen nur drei Durchläufe, in denen das Board entsprechend vorbereitet ist, aber alle Federn und Markierungen entfernt sind.

1. Durchlauf: Alle Löcher des Hole-Boards sind mit in Johannisbeeraromalösung getauchten Puffreiskörnern befüllt und halb geöffnet. Die Ratte wird in die Versuchsarena eingesetzt und verbleibt dort so lange, bis sie drei Futterbelohnungen gefressen hat oder 10 Minuten verstrichen sind. Anschließend wird sie in ihr Heimtierabteil zurückgesetzt.

2. Durchlauf: Vier Löcher enthalten keinen Puffreis und sind weit geöffnet. Die übrigen Löcher sind mit Futterbelohnungen gefüllt. Die eine Hälfte der gefüllten Löcher ist halb geöffnet, die andere Hälfte ist vollständig verschlossen. Nach Fressen von drei Puffreiskörnern oder einer Zeit von 10 Minuten, wird das Tier aus der Arena genommen.

3. *Durchlauf*: Alle Löcher, die mit Futterbelohnungen versehen sind, sind vollständig geschlossen. Vier bis sechs Löcher sind leer und weit geöffnet.

2. Tag der Lernphase

Am zweiten Tag sind nur die Löcher 2, 5 und 8 mit einer Futterbelohnung versehen und mit weißen Klebestreifen markiert. Die Tiere lernen, dass nur die Löcher mit einem markierten Deckel befüllt sind. Die ersten beiden Durchläufe finden ohne Federn statt, wobei die Deckel aller Löcher vollständig geschlossen sind. Im dritten und vierten Durchlauf werden alle Federn zwischen die Würfel eingespannt, so dass die Ratte die Löcher gegen einen geringen Widerstand mit Schnauze und Pfote öffnen und die Deckel auch beim Entnehmen der Futterbelohnung offen halten muss. Lässt die Ratte den Deckel los, verschließt sich das Loch durch die Rückstellkraft der Feder wieder vollständig.

Sobald die Ratte alle drei Futterbelohnungen gefressen hat, oder sich für 10 Minuten in der Versuchsarena aufgehalten hat, wird sie aus der Versuchsarena genommen.

3. Tag der Lernphase

Ab dem dritten Tag wird ein Versuchsprotokoll am Computer erstellt.

Das Hole-Board ist mit Federn versehen, und es wird nochmals die Lochkombination vom Vortag verwendet. Die entsprechenden Löcher sind markiert und mit Puffreis gefüllt.

4. bis 13. Tag der Lernphase

Die Lochkombinationen wechseln täglich (siehe *Tabelle 2*). Ab dem achten Tag werden nur noch zwei Durchläufe pro Tag durchgeführt.

Tabelle 2: Randomisierte Lochkombinationen in der Lernphase.

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

OP-Tag/ 14.Tag der Lernphase

Am OP-Tag werden die Versuchstiere morgens im Hole-Board und neurologisch-motorisch getestet. Anschließend wird die chirurgische Präparation durchgeführt. Nach Beendigung des Eingriffs werden die Tiere zurück in den Heimkäfig gesetzt.



Abbildung 10: Ratte im modifizierten Hole-Board-Test an markiertem Loch, im Hintergrund Heimkäfig mit Artgenossen.

3.5.1.3.2 postoperative Phase (Tag 1 bis 21)

Es werden täglich zwei Durchläufe im Hole-Board-Test durchgeführt. Die Lochkombinationen wechseln täglich (siehe *Tabelle 3*). Ebenso wird die neurologische Untersuchung kontinuierlich durchgeführt. Die täglichen Gewichtszunahmen, Futter- und Wasserverbrauch werden protokolliert.

Tabelle 3: Randomisierte Lochkombination in der Versuchsphase.

Tag	Lochkombination
Tag 1	10,11,14
Tag 2	4,9,13
Tag 3	2,5,11
Tag 4	3,6,13
Tag 5	3,8,15
Tag 6	1,7,10
Tag 7	6,9,12
Tag 8	1,11,13
Tag 9	1,6,15
Tag 10	3,7,9
Tag 11	1,4,14
Tag 12	8,9,15
Tag 13	1,11,12
Tag 14	4,9,10
Tag 15	7,9,15
Tag 16	11,12,14
Tag 17	4,5,10
Tag 18	3,5,12
Tag 19	2,9,11
Tag 20	6,14,15
Tag 21	7,11,13

3.5.2 Chirurgische Präparation

Die Durchführung des chirurgischen Eingriffs erfolgt immer durch die gleiche Person.

Die Tiere (Gewicht: 298 bis 392g) werden am OP-Tag randomisiert einer der vier Versuchsgruppen zugeteilt. Alle Tiere erhalten vor der Operation Futter und Wasser ad libitum.

1. Anästhesie

Die Ratten, die randomisiert einer der EKZ-Gruppen oder der Sham-Gruppe zugeordnet sind, werden in einer Anästhesiebox mit Isofluran (3 Vol %) anästhesiert und endotracheal intubiert (16 G Kanüle). Anschließend erfolgt eine Druckkontrollierte Beatmung mit einem Luft/Sauerstoffgemisch ($FiO_2 = 0,5$) und Frequenzen zwischen 50 und 60/min (Kleintierbeatmungsgerät KTR 4, Hugo Sachs, Elektronik). Der Atemwegswiderstand liegt bei 10 bis 15 cm/H₂O. Für die Präparation werden die Tiere mit 2 bis 2,5 Vol % Isofluran beatmet, zusätzlich wird ein Fentanyl-Bolus (5µg/Bolus) verabreicht. Nach Kanülierung der Schwanzarterie wird die Isofluran-Konzentration auf 1,5 bis 2 Vol % reduziert. Während der EKZ erfolgt die Applikation von Isofluran (1-1,5 Vol %) über den Oxygenator. In dieser Zeit wird nicht beatmet. Zusätzlich werden die Ratten mit Cistracurium (1,6 mg/pro Std.) relaxiert und bei Bedarf die Fentanylgabe wiederholt. Nach der EKZ verabreicht man kein Muskelrelaxans und kein Fentanyl mehr, um ein schnelles Aufwachen zu ermöglichen. Fünf Minuten vor Ablauf der EKZ- Zeit wird das Tier mit langsam steigenden Atemzugvolumen wieder beatmet. Die Isofluran-Konzentration beträgt dann 1,5 bis 2 Vol %.

2. Präparation

Für die Präparation erfolgt eine Rasur und Desinfektion (Kodan-Spray) des Operationsfeldes. Die Wundränder werden mit Lokalanästhetikum (Xylocain 2 %) infiltriert.

Für die EKZ wird die Schwanzarterie als arterieller Zufluss gewählt, die rechte V. jugularis externa wird für die venöse Drainage kanüliert.

Zunächst erfolgt die Kanülierung der Schwanzarterie mit einem 20-Gauge-Katheter, worüber die Aorta retrograd perfundiert wird. Für den Versuch ist eine Vollheparinisierung der Tiere (150 IU Heparin/Tier, i.v.) nötig, die unmittelbar nach Kanülierung der Schwanzarterie erfolgt.

Anschließend erfolgt die Katheterisierung der rechten A. epigastrica caudalis superficialis mit einem PE 10 Katheter, um den arteriellen Blutdruck ermitteln zu können.

Die rechte V. jugularis externa wird präpariert, ein 4,5 Fr Katheter wird in der Vene platziert und bis in den rechten Vorhof vorgeschoben. Die Lage des Katheters ermöglicht eine vollständige Drainage des rechten Vorhofs, der V. cava caudalis und der rechten und linken V. cava cranialis.

3. Extrakorporale Zirkulation (EKZ)

Nach Beendigung der Präparation werden die Ratten entweder als Sham-operierte Tiere behandelt, oder als EKZ-Tiere für 90 min an die EKZ angeschlossen. Der extrakorporale Kreislauf besteht aus einem venösen Reservoir, einer Rollerpumpe, einem Membran-oxygenator und einem Flowmeter zum Erfassen der aktuellen Flussrate. Die EKZ wird über Silikonschläuche (ID 1,6 mm) betrieben (siehe auch *Abbildung 11*).

Zunächst wird der HLM- Kreislauf mit 10ml (Ratten-oxygenator) bzw. 40ml (Neugeborenen-oxygenator) Vollblut, das zuvor einem (bzw. zwei) vollheparinisierten Spendertier(en) entnommen wurde, gefüllt. Dadurch kann der Hämatokrit zwischen 30 und 35 % gehalten werden. Die Flussrate beträgt bei Füllung der EKZ 8 ml/min und wird beim Anschluss des Körperkreislaufs auf 50 bis 60 ml/min (entsprechend dem normalen Herzzeitvolumen der Ratte mit 160 bis 180ml/kg/min) angehoben. Fünf Minuten vor Ablauf der EKZ-Zeit wird das Tier mit langsam steigenden Atemzugvolumen wieder beatmet. Daraufhin wird der venöse Rückfluss schrittweise gedrosselt, die Flussrate reduziert und schließlich die EKZ vollständig beendet.

4. Erholungsphase nach EKZ

Im Anschluss wird der Jugulariskatheter und der Katheter in der A. epigastrica caudalis superficialis entfernt und die Wunden verschlossen. Die Tiere werden für zwei weitere Stunden in Narkose gehalten, um das Blut aus der EKZ zu retransfundieren und die physiologische Homöostase wiederherzustellen. Danach wird auch der Katheter in der Schwanzarterie gezogen und die Isofluranzufuhr beendet. Sobald die Tiere spontan atmen und sich selbständig auf den Bauch drehen, werden sie extubiert.

5. Aufwach- und Nachbeobachtungsphase

In der Nachbeobachtungsphase sitzen die Tiere 2 bis 3 Stunden in einer Box mit 100%iger O₂-Zufuhr und werden weiter überwacht. Anschließend kommen die Versuchstiere zurück in den Heimkäfig.

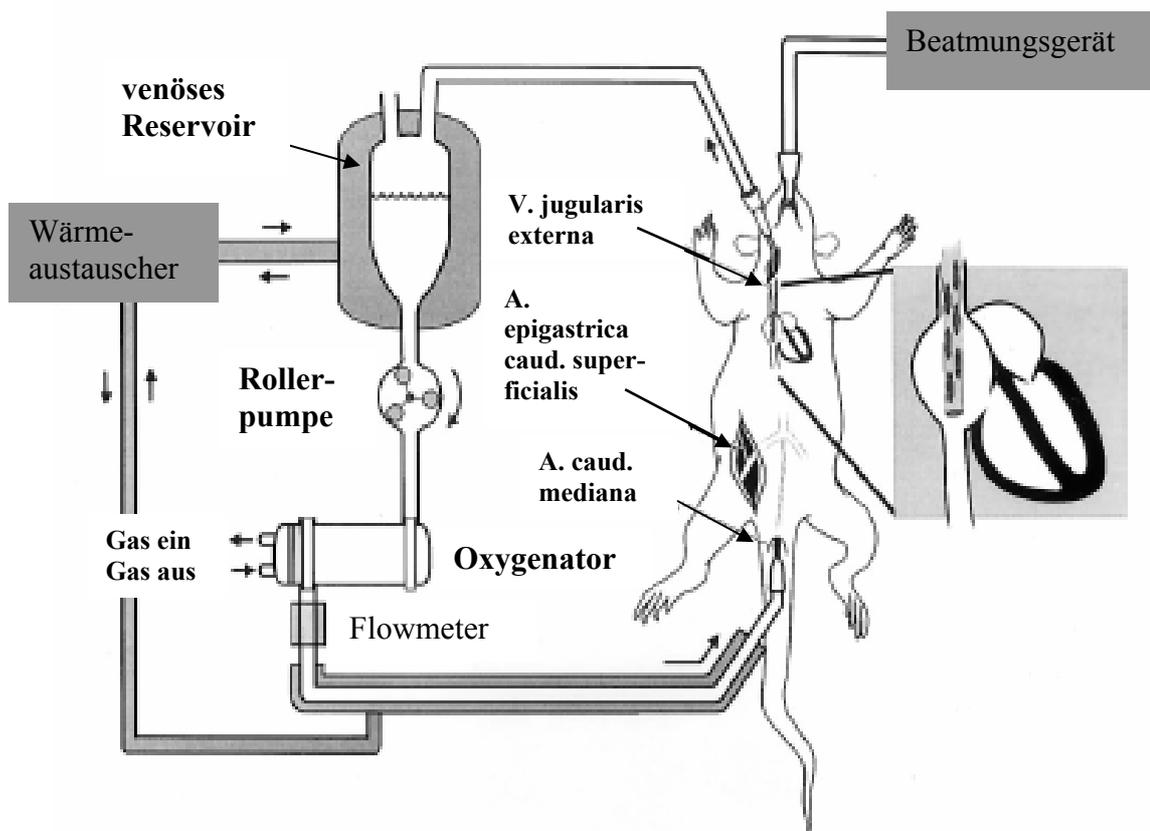


Abbildung 11: schematische Darstellung der EKZ und der chirurgischen Präparation bei der Ratte (MACKENSEN et al. 2001).

6. Physiologische Parameter

Das Erfassen des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) erfolgt über einen Katheter in der rechten A. epigastrica caudalis superficialis (Blutdruckmessgerät Eagle 4000 marquette Hellige, Marktredwitz). Der MAP liegt zwischen 70 und 90 mmHg, außer während der EKZ, bei der er auf 50 bis 80 mmHg eingestellt ist.

Zu verschiedenen Messzeitpunkten wird mit Hilfe des BGA-Geräts (Rapidlab 860, Bayer, Chiron Diagnostics, Leverkusen) der arterielle pCO₂ (32 bis 42 mmHg) erfasst und konstant gehalten.

Über den gesamten Zeitraum wird die perikranielle Temperatur über eine Temperatursonde (OMEGA, Manchester), die im M. temporalis platziert ist, gemessen und mit Hilfe einer Wärmematte (38,5°C) und eines Warmtouch-Gebläses (Mallinckrodt Medical, Hazelwood) bei 37,5 konstant gehalten werden.

7. Sham-Tiere

Bei den Sham-Tieren wird eine identische Anästhesie und Kanülierung vorgenommen, aber der Anschluss an die EKZ unterleibt. Die Narkose wird entsprechend dem Zeitprotokoll der EKZ-Tiere aufrechterhalten und auch das Erfassen der physiologischen Parameter ist identisch.

Table 4: Übersicht über den zeitlichen Versuchsablauf.

Versuchsablauf	Tag
Ankunft und Einsetzen der Tiere in Vierergruppen in einen Makrolonkäfig Typ 3, Akklimatisierungsphase (20 Tage)	- 42
Einsetzen der acht Tiere in den Versuchskäfig, 7 Tage Gewöhnung und Markierung des Versuchskäfigs	- 22
Gewöhnungsphase (Einlegen des mit Puffreiskörnern versehene Hole-Boards für 24 Std. in den Bereich der Versuchsarena)	-15
Auswahlverfahren (Käfig wird in Versuchsarena und Heimkäfig unterteilt, sechs Tiere werden für den Versuch ausgewählt)	-14
Beginn der Lernphase Hole-Board-Test (14 Tage), erstes Anlernen der Tiere an zwei Tagen ohne Erstellung eines Hole-Board-Protokolls	-13
täglicher Verhaltenstest mit Erstellen des Hole-Board-Protokolls am Computer, täglich wechselnde Lochkombinationen, 3 Durchläufe	-11
Reduzierung auf zwei Durchläufe pro Tag	-6
Beginn der Baseline (tägliche Überprüfung der Leistung); tägliche Protokollierung von Gewicht, Futter- und Wasserverbrauch, neurologisch-motorische Untersuchung bis zum Versuchsende	-3
normaler Versuchsablauf, anschließend chirurgische Präparation (Operationstag)	0
normaler Versuchsablauf	1 bis 21
normaler Versuchsablauf, anschließend Euthanasie	21

3.6 Untersuchte Parameter

3.6.1 Allgemeinbefinden und physiologische Parameter

Das Allgemeinbefinden der Tiere wird täglich rein adspektorisch und durch Messung einiger Parameter untersucht.

Reduziertes Pflegeverhalten, verklebte Augen und Nasenöffnungen, struppiges Fell, aufgekrümmter Rücken, Zähneknirschen, veränderte Reaktion auf Umweltreize und Absonderung von der Gruppe oder dem Käfiggenossen sind Anzeichen für ein gestörtes Allgemeinbefinden.

Besonders in den ersten Tagen nach dem chirurgischen Eingriff muss täglich eine Wundkontrolle erfolgen, bei der auf Rötungen, Schwellungen, Sekretion, Schmerzhaftigkeit und Funktionseinschränkungen im Wundbereich geachtet wird.

Neben der subjektiven Beurteilung des Tieres, wird eine tägliche Gewichtskontrolle der Tiere durchgeführt. Verliert ein Tier nach dem operativen Eingriff mehr als 20 % seines Körpergewichts, ist aus ethischen Gründen eine Euthanasie durchzuführen.

Da Tiere mit reduziertem Allgemeinbefinden schlechter fressen, wird parallel zum Körpergewicht auch der tägliche Futter- und Wasserverbrauch berechnet. Wenn aus verschiedenen Gründen die Funktion des Futter- oder Wasserspenders gestört ist (herausgefallene Futterpellets, Trinkflasche verstopft/ ausgelaufen), werden die Futter- oder Wasseraufnahme für das entsprechende Abteil an diesem Tag nicht berücksichtigt.

Auftretende Befunde werden im Erhebungsbogen für die neurologisch-motorische Untersuchung und im Hole-Board-Protokoll vermerkt.

3.6.2 Neurologisch-motorischer Verhaltenstest

Der neurologisch-motorische Verhaltenstest erweitert die Möglichkeiten, klinisch erfassbare Defizite dieser Art zu untersuchen. Anhand einer Reihe von Tests werden das Verhalten der Tiere und ihre Motorik bewertet und in einem Punkteschema festgehalten (siehe *Tabelle 5*).

Zwischen den einzelnen Tests werden den Tieren Erholungspausen von 2 bis 3 Min eingeräumt, um eine Überlastung der Tiere zu vermeiden.

Besondere Beobachtungen werden unter „Bemerkungen“ aufgeführt.

Table 5: neurologisches Untersuchungsprotokoll

Kategorie	Punkte	Parameter	Bemerkungen
1. Bewusstsein	0 1 2 3 4	normal ruhelos oder gedämpft lethargisch erstarrt Krampfanfälle	
2. Pflegeverhalten	0 1	vorhanden nicht vorhanden	
3. Laufen	0 1 2 3 4	normal Adduktion der Vorderpfoten Hypomobilität Laufen im Kreis Stehunfähigkeit	
4. Kletterverhalten	0 1 2 3 4	klettert auf die 90° Ebene hängt 5 sek und zieht Hinterbeine an bleibt 5 sek hängen bleibt weniger als 5 sek hängen kein Greifreflex vorhanden	
5. Drahtgittertest	0 1 2 3	greift bei 180° \geq 5 sek greift bei 180° $<$ 5 sek greift bei 90°, nicht bei 180° fällt vom vertikalen Gitter	
6. Tod	17	Folge der EKZ	

1. Bewusstsein

Hier erfolgt eine Beurteilung der Reaktionsweise des Tieres auf verschiedene Umweltreize und damit des Zusammenspiels zwischen Sinnesorganen und Motorik. Änderungen im Normalverhalten (Ruhelosigkeit, Lethargie, Erstarrung, Krämpfe) werden entsprechend bewertet.



Abbildung 12: Beurteilung des Bewusstseins und des Pflegeverhaltens durch Beobachtung.

Es wird das Verhalten der Ratten im Heimkäfig, während des mHBT und beim Umgang mit dem Untersucher beobachtet. Ratten mit ungestörtem Bewusstsein erkunden neugierig ihre Umgebung, nehmen den Untersucher wahr und richten sich an der Käfigwand auf. Tiere, deren Bewusstsein reduziert ist, liegen meist isoliert von den anderen und zeigen eine verminderte Reaktion auf Umweltreize (siehe *Abbildung 12*).

2. Pflegeverhalten

Wie bereits in Kapitel 3.6.1 erwähnt, gibt das Putzverhalten Hinweis auf das Allgemeinbefinden des Tieres und stellt ein wichtiges Kriterium der emotionalen Reaktivität dar. Ratten verbringen einen Großteil der Zeit mit Körperpflege. Wenn das Putzverhalten eingeschränkt ist, erscheint das Fell struppig und glanzlos, die Augen und/oder die Nasenöffnungen sind verklebt. Das rötliche Sekret der Haderschen Drüsen, das von gesunden Tieren beim Putzen im Fell verteilt wird, sammelt sich zunächst im medialen Augenwinkel und verklebt später den gesamten Augenbereich. Da es auch über den Tränennasengang abfließt, kann es auch zu rötlichem Nasenausfluss kommen. Ein vermindertes Pflegeverhalten gibt verlässlich Hinweis auf ein gestörtes Allgemeinbefinden, auf Schmerzen oder kann ein Anzeichen für eine eingeschränkte Motorik sein. Die Bewertung des Pflegeverhaltens erfolgt durch Adspektion.

3. Laufen

Hier wird überprüft, ob das Tier einen gestörten Bewegungsablauf oder eine verminderte Bewegungsfähigkeit (Adduktion der Vordergliedmaße, Hypomotilität, Laufen im Kreis, Stehufähigkeit) zeigt. Eine erste Bewertung kann schon im Heimkäfig und während des mHBT erfolgen. Ist dies nicht ausreichend, wird das Tier in einen offenen Käfig gesetzt, um den Bewegungsablauf beurteilen zu können.

Ischämische Infarkte können gut erfasst und bewertet werden. Um zu prüfen, ob eine Adduktion der Vorderpfoten vorliegt, wird das Tier vorsichtig in Höhe der Schwanzwurzel ca. 1 cm über den Boden gehalten. Gesunde Ratten strecken die Vorderpfoten dem Boden entgegen. Tiere mit ischämischem Infarkt drehen beim Hochheben an der Schwanzwurzel ständig eine Vorderpfote auf die kontralaterale Seite der infarzierten Hemisphäre (von der einfachen Adduktion der Vorderpfote bis zum schraubenförmigen Ineinanderverdrehen des Tieres). Ischämische Infarkte können sich außerdem in einer Hypomobilität äußern. Ein unilateraler Infarkt ist gekennzeichnet durch ein Laufen der Tiere im Kreis. Die Kreisbewegung erfolgt stets in Richtung der geschädigten

Dieser Test gibt Aufschluss über Motorik, Gleichgewicht und Stellreflexe der Ratten.

4. Kletterverhalten



Mit diesem motorischen Test werden das Gleichgewichtsverhalten, das Greifvermögen, die Muskelkraft und der Stellreflex der Tiere beurteilt. Dabei werden zwei im rechten Winkel verklebte Sperrholzplatten, die mit einem Teppich überzogen sind, eingesetzt.

Die Ratte wird mit den Vorderpfoten an der Kante angesetzt und losgelassen, so dass sie sich mit den Hinterbeinen an der vertikalen Fläche abstützen muss.

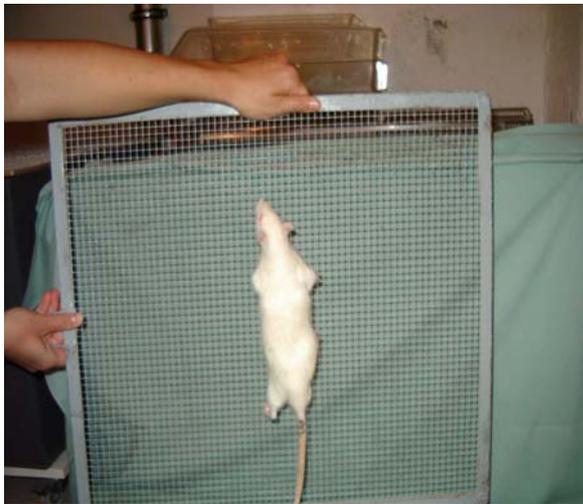
Abbildung 13: Beurteilung des Kletterverhaltens

Um nicht abzustürzen, können sich gesunde Ratten leicht an der Kante hochziehen und auf den horizontalen Teil des Bretts klettern. Tiere mit einem neurologisch-motorischen Defizit

sind meist schwach und können sich höchstens für kurze Zeit am vertikalen Teil des Bretts festhalten.

5. Drahtgittertest

Bei diesem Test wird ein Drahtgitter verwendet (57 x 50 cm, Lochgitterabstand = 1 cm), das in einer Höhe von 40 cm über einer weichen Schaumstoffunterlage (81 x 50 x 9 cm) gehalten wird. Die Ratte wird auf das Drahtgitter gesetzt, das von 0° (horizontale Position) langsam auf die vertikale Position (90°) und dann zügig auf 180° gedreht wird, so dass die Tiere am Gitter hängen. Können sich die Tiere länger als 5 Sekunden festhalten, wird der Test beendet.



Gesunde Ratten sind durchaus in der Lage, sich über einen solchen Zeitraum in vertikaler und umgekehrt horizontaler Position zu halten. Außerdem richten sie sich zur Orientierung in vertikaler Position so aus, dass der Kopf nach oben oder nach unten zeigt. Am vertikalen Gitter erfolgt die Bewertung der Muskelkraft und des Gleichgewichtssinns.

Abbildung 14: Drahtgitter in vertikaler Position.

Am horizontalen Gitter wird die Muskelkraft und, falls die Tiere sich fallen lassen, der Gleichgewichtssinn und der Stellreflex getestet werden (COMBS und D'ALECY 1987).



Abbildung 15: Drahtgitter in horizontaler Position

3.6.3 Das Hole-Board-Protokoll

Das Prinzip der Versuchsanordnung beruht darauf, dass während des Versuchs, das Verhalten der Ratte durch den Untersucher unter Verwendung eines speziellen Computerprogramms erfasst werden kann.

Das Versuchstier wird aus dem Heimkäfig herausgenommen und in die Versuchsarena eingesetzt. Zeitgleich wird das Computerprogramm gestartet und damit eine Stoppuhr in Gang gesetzt. Das Programm wird mit der Computertastatur bedient, wobei bestimmte Aktionen des Versuchstiers durch eine Taste kodiert sind (siehe *Tabelle 6*). Es wird die Art der Aktion, der Zeitpunkt des Auftretens und in bestimmten Fällen die Dauer der Aktion festgehalten. Das Programm beendet sich automatisch, sobald dreimal die Aktion „Fressen beendet“ eingegeben wurde, oder nach Ablauf von 600 Sek.

Die erfassten Parameter werden in einer Excel-Tabelle festgehalten.

Tabelle 6: Das Hole-Board-Protokoll

Aktion	Tastenbelegung	Definition
Start	Leertaste	sobald das Tier in die Versuchsarena eingesetzt ist, alle Pfoten berühren den Boden
Betritt Board	Leertaste	Zielgerichtetes Betreten des Hole-Boards mit zwei Pfoten oder einer Vorderpfote und Schnauze
Verlässt Board	Leertaste	Ratte verlässt mit Vorderpfoten das Board
Erstmals am Loch	Ö	erstes aktives Bewegen eines markierten Lochs mit Vorderpfoten oder Schnauze
Loch 1 zu	J	Loch 1 ist ein markiertes und befülltes Loch; es besitzt die niedrigste Nummer der Tageslochsequenz; das Loch gilt als besucht, wenn die Ratte den Deckel des Lochs aktiv mit Schnauze oder Pfoten bewegt
Loch 2 zu	K	Ratte öffnet aktiv das Loch mit der mittleren Tageslochkombination

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Loch 3 zu	L	Ratte öffnet aktiv das Loch mit der höchsten Tageslochkombination
Fressen beendet	H	keine Kaubewegungen mehr zu sehen
Wiederholung Loch 1/2/3	wiederholter Druck auf die Tasten J/K/L	erneutes Öffnen eines vorher besuchten markierten Lochs mit Futteraufnahme; nicht gewertet wird ein erneutes Nachschauen, sofern die Ratte sich während des Fressens nicht vom Loch abgewendet hat.
Falsches Loch	Ä	Ratte bewegt aktiv den Deckel eines nicht markierten Lochs mit Schnauze oder Pfoten.
Männchen machen	U	Ratte stellt sich aufrecht auf Hinterbeine, sowohl frei als auch mit Abstützen an der Wand, auch innerhalb einer Schnupper- oder Fressphase
Beginn Schnuppern Trennwand	I	Tier steckt Nase durch ein Trennwandloch und schnuppert in den Heimkäfigbereich hinein
Ende Schnuppern Trennwand	I	Tier beendet Schnuppern und zieht Nase aus dem Trennwandloch
Beginn Groom	O	Tier beginnt sich zu putzen
Ende Groom	O	Tier hört auf sich zu putzen
Bolus	P	Kotabsatz
Beginn Inaktivität	Return Taste	Ratte zeigt keine Aktivität, beginnt nach 3-5 Sek ohne Aktivität
Ende Inaktivität	Return Taste	erneute Bewegung

3.6.3.1 Gedächtnisparameter

Wrong choice (Fehler)

Wird ein Loch ohne Markierung bzw. Futterbelohnung besucht, wird dies als Fehler oder wrong choice (WC) bewertet. Die Anzahl der Fehler ergibt sich aus der Summe von „falschen Löchern“ eines Durchlaufs. Der Totalwert von WC (WCt) errechnet sich aus WC addiert mit der Anzahl an Unterlassungsfehlern (OE).

Omission error (Unterlassungsfehler)

Werden markierte bzw. mit Futterbelohnung versehene Löcher innerhalb eines Durchlaufs nicht besucht, so wird dies als Unterlassungsfehler oder omission error (OE) bezeichnet. Der Wert von OE errechnet sich aus der Anzahl aller besuchter Löcher (Number of hole visits, siehe 3.6.3.2.1) abzüglich der korrekt besuchten Löcher und abzüglich der Summe aus WC und RC.

Repeated choice (Wiederholung)

Der erneute Besuch eines markierten bzw. mit Futterbelohnung versehenen Lochs innerhalb eines Durchlaufs wird als Wiederholung oder repeated choice (RC) gewertet. Die Anzahl der Wiederholungen ergibt sich aus der Summe von „Wiederholung Loch 1,2,3“ eines Durchlaufs. Werden nicht markierte Löcher wiederholt besucht, wird dies nicht als Wiederholung, sondern als Fehler bewertet.

Time complete (TC)

Die Dauer eines Durchlaufs wird als Time complete (TC) bezeichnet und in Sekunden angegeben. Der Durchlauf beginnt mit dem Einsetzen der Ratte („Start“) und endet, wenn die dritte Futterbelohnung gefressen wurde („Fressen beendet“) oder die maximale Versuchsdauer von 600 Sek überschritten wurde, ohne dass alle Futterbelohnungen gefressen wurden.

3.6.3.2 Verhaltensparameter

3.6.3.2.1 Explorations- und Motivationsparameter

Latency first correct hole visit (LFCHV)

LFCHV stellt die Zeitspanne [s] dar, die vergeht bis das Tier zum ersten Mal ein Loch öffnet, das mit einer Futterbelohnung versehen ist. Sie ergibt sich aus dem Parameter „Erstmals am Loch“.

Number of hole visits (NHV)

NHV gibt die Anzahl der insgesamt besuchten Löcher wieder. Sie berechnet sich aus den korrekt besuchten Löchern, Fehlern und Wiederholungen. Es handelt sich bei diesem Parameter um gerichtetes Explorationsverhalten.

Rearing (Männchen machen)

Gemeint ist damit das Aufrichten der Ratte auf die Hinterpfoten, wobei das Tier entweder frei steht, oder sich an der Wand der Versuchsarena abstützt. Dieser Verhaltensparameter ist Ausdruck eines ungerichteten Explorationsverhaltens der Ratte. Gezählt wird die Anzahl der Ereignisse eines Durchlaufs.

3.6.3.2.2 Angstbezogene Parameter

Time on board (TOB)

Dieser Parameter gibt den Zeitraum in Prozent an, den die Ratte, bezogen auf die Gesamtdauer des Durchlaufs, auf dem Board verbringt. Er errechnet aus der Summe der Intervalle „Betritt Board“ bis „Verlässt Board“. Von diesem Wert werden die Intervalle „Loch 1/2/3 zu“ bis „Fressen beendet“ bzw. „Verlässt Board“ abgezogen, was TOB [s] ergibt. Der Wert von TOB [s] wird mal 100 genommen und durch Time complete (TC) dividiert. Es ergibt sich TOB [%].

Number of board entries (NBE)

Mit dem Parameter NBE wird angegeben, wie oft ein Tier das Hole-Board innerhalb eines Durchlaufs betritt. Gezählt werden die Ereignisse „Betritt Board“.

Latency first entry on board (LFEB)

Gibt die Zeitspanne [s] bis zum ersten Betreten des Hole-Boards an. Sie ergibt sich aus dem Parameter „Betritt Bord“.

Time immobile (Inaktivität)

Umfasst alle Intervalle, in denen das Tier keinerlei Aktivität zeigt. Die Intervalle werden begrenzt von den Ereignissen „Beginn Inaktivität“ und „Ende Inaktivität“. Die Zeitspanne der Immobilität (IMB) [s] wird auf die gesamte Dauer des Durchlaufs bezogen und als prozentualer Anteil angegeben. Er errechnet sich aus dem Quotienten von IMB [s] und TC [s] mal 100.

3.6.3.2.3 Soziale Affinität

Number of group contacts (NGC)

Gibt die Häufigkeit an, mit der eine Ratte durch die Trennwand Kontakt zu den anderen Ratten aufnimmt. Alle Ereignisse „Beginn Schnuppern Trennwand“ werden addiert.

Group contact

Der Parameter Group contact [s] umfasst die gesamte Dauer der Kontaktaufnahme zu den Artgenossen durch die Trennwand hindurch. Er ergibt sich aus der Summe der Intervalle „Beginn Schnuppern Trennwand“ und „Ende Schnuppern Trennwand“. Die Gesamtdauer der Kontaktaufnahme wird auf die Dauer des Durchlaufs bezogen und in Prozent angegeben. Sie ergibt sich aus dem Quotienten von Group contact [s] und TC[s] mal 100.

3.6.3.2.4 Erregung

Groom (Putzen)

Gelegentlich putzen sich die Ratten während des Versuchsdurchlaufs. Die Anzahl der „Beginn Groom“ gibt die Häufigkeit des Putzens an. Die Zeitdauer des Putzens errechnet sich aus der Summe der Intervalle „Beginn Groom“ bis „Ende Groom“. Die gesamte Putzdauer wird in Beziehung zur Gesamtzeit des Durchlaufs gesetzt. Grooming [s] wird durch TC [s] dividiert und mal 100 genommen.

Bolus (Kotabsatz)

Ein Kotabsatz oder Bolus während der Testsituation wird als ein Ausdruck von innerer Erregung interpretiert (HALL 1934; BINDRA und THOMPSON 1953). Dieser Parameter gibt die Häufigkeit des Kotabsatzes innerhalb eines Durchlaufs an.

3.6.3.3 Motorische Funktion (prozedurales Lernen)

Die motorischen Funktionen der Tiere werden mit Hilfe der **time food intake** [s] (**Fresszeit**) überprüft. Die Zeitintervalle, welche die Tiere benötigen, um die Futterbelohnungen zu fressen, werden zur Fresszeit zusammengefasst. Sie errechnet sich daher aus der Summe der Intervalle „Loch 1/2/3 zu“ bis „Fressen beendet“. Die Fresszeit beginnt demnach mit dem ersten aktiven Bewegung eines markierten Deckels mit Schnauze oder Vorderpfote. Das Tier öffnet den Deckel, holt die Futterbelohnung in Form eines Puffreiskorns heraus, indem es das Deckelchen meist mit einer Vorderpfote aufhält, und beginnt anschließend zu fressen. Die Fresszeit endet, wenn das Tier keine Kaubewegungen mehr zeigt.

3.7 Statistische Berechnungen und Dokumentation

Die Daten werden in den Tabellen mit Mittelwerten (MW) \pm Standardabweichungen (SD) angegeben. In den Graphiken sind die Mittelwerte (MW) verzeichnet.

Ausgewertet werden die zwei Durchläufe des modifizierten Hole-Board-Tests, die neurologisch-motorische Untersuchung, das prozentuale Körpergewicht und der Futter- und Wasserverbrauch der Tiere über den Zeitraum von Tag -3 bis Tag 21.

Es werden fünf Versuchsgruppen gebildet und ausgewertet: die Kontrollgruppe (n = 7), die Sham-Gruppe (n = 10), die Gruppe EKZ/RO (n = 10), die Gruppe EKZ/NGO (n = 10) und die Infektgruppe (n = 8).

Unterschiede im Verlauf der Parameter werden angenommen, wenn der Wechselwirkungsfaktor (Zeit² x Gruppe) signifikant ($p < 0,05$) ist. Posthoc-Analysen beschränken sich auf den Tag der untersuchten Veränderungen (t-Tests) ($p < 0,05$).

Für die statistischen Berechnungen wird die Software SPSS Version 11.5 für Windows benutzt.

3.8 Ergebnisse

3.8.1 Physiologische Parameter

3.8.1.1 Prozentuales Körpergewicht

Tabelle 7: Tägliche, prozentuale Zu-/Abnahme des Körpergewichts [%], angegeben im prozentualen Mittelwert pro Tag (MW± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	100%	±	0,0%	100%	±	0,0%	100%	±	0,0%	100%	±	0,0%	100%	±	0,0%
-2	101%	±	0,6%	101%	±	0,8%	102%	±	0,8%	102%	±	0,4%	101%	±	1,8%
-1	102%	±	1,0%	103%	±	1,1%	103%	±	1,2%	103%	±	0,9%	102%	±	1,3%
OP	104%	±	1,1%	104%	±	1,3%	104%	±	1,8%	104%	±	1,0%	103%	±	1,3%
1	105%	±	0,4%	102%	±	2,7%	100%	±	1,6%	99%	±	1,6%	100%	±	2,5%
2	106%	±	1,5%	102%	±	2,4%	100%	±	2,0%	100%	±	1,8%	101%	±	2,4%
3	107%	±	1,1%	104%	±	1,9%	102%	±	2,0%	102%	±	1,5%	102%	±	3,0%
4	108%	±	1,1%	105%	±	2,1%	103%	±	2,6%	103%	±	1,9%	103%	±	3,3%
5	109%	±	1,5%	106%	±	2,4%	104%	±	2,4%	104%	±	2,3%	104%	±	3,1%
6	110%	±	1,2%	107%	±	2,2%	105%	±	2,3%	105%	±	2,5%	105%	±	3,4%
7	111%	±	2,0%	108%	±	2,6%	106%	±	3,1%	106%	±	2,8%	106%	±	3,6%
8	112%	±	1,9%	110%	±	3,4%	108%	±	2,6%	107%	±	2,8%	106%	±	3,8%
9	113%	±	1,8%	111%	±	3,7%	109%	±	3,4%	109%	±	3,8%	108%	±	4,1%
10	114%	±	1,7%	112%	±	3,9%	110%	±	3,3%	110%	±	4,0%	109%	±	4,0%
11	115%	±	2,1%	113%	±	3,9%	112%	±	3,7%	111%	±	4,0%	110%	±	4,9%
12	116%	±	2,0%	115%	±	4,2%	113%	±	3,6%	112%	±	4,4%	110%	±	4,5%
13	117%	±	2,6%	116%	±	4,1%	114%	±	3,5%	112%	±	4,7%	111%	±	5,5%
14	118%	±	2,8%	116%	±	4,8%	116%	±	3,5%	114%	±	4,7%	112%	±	5,1%
15	119%	±	2,9%	117%	±	4,8%	117%	±	3,6%	115%	±	5,2%	113%	±	5,4%
16	119%	±	3,0%	118%	±	5,2%	118%	±	4,1%	115%	±	5,6%	113%	±	6,1%
17	120%	±	2,9%	119%	±	5,3%	119%	±	4,1%	116%	±	6,2%	114%	±	5,4%
18	121%	±	2,8%	120%	±	5,5%	120%	±	4,4%	117%	±	6,5%	114%	±	5,9%
19	121%	±	3,1%	121%	±	5,9%	121%	±	4,6%	118%	±	6,5%	115%	±	6,1%
20	122%	±	3,5%	122%	±	6,2%	122%	±	4,6%	119%	±	6,4%	116%	±	6,4%
21	122%	±	3,1%	123%	±	6,4%	123%	±	4,5%	119%	±	6,4%	117%	±	6,4%

Das prozentuale Körpergewicht der Tiere ist in *Tabelle 7* dargestellt (MW±SD). Das Ausgangsgewicht der Tiere wird am Tag -3 (Beginn des Versuchszeitraums) mit 100%

angegeben. Eine Abnahme des Körpergewichts weist auf ein gestörtes Allgemeinbefinden bzw. Krankheit hin.

In der präoperativen Phase ist der Kurvenverlauf in allen Versuchsgruppen ähnlich. Postoperativ steigt das prozentuale Körpergewicht in der Kontrollgruppe über den gesamten Versuchszeitraum konstant weiter an (siehe *Abbildung 16*). In allen anderen Versuchsgruppen verlieren die Tiere postoperativ gegenüber den Tieren der Kontrollgruppe vorübergehend signifikant an Körpergewicht (Zeit² x Gruppe: $p < 0,05$). Die Kurvenverläufe der Sham-Gruppe und der Gruppe EKZ/NGO nähern sich bis zum Versuchsende wieder an den Kurvenverlauf der Kontrollgruppe an. In der Gruppe EKZ/RO findet die Angleichung an die Kontrollgruppe nicht im gleichen Umfang statt. Die Tiere der Gruppe EKZ/RO zeigen postoperativ folglich eine sehr viel langsamere Erholung des prozentualen Körpergewichts als die Tiere der Gruppe EKZ/NGO. Die Zunahme des prozentualen Körpergewichts ist bei den Tieren der Infektgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe über die gesamte postoperative Phase signifikant vermindert (Zeit² x Gruppe: $p < 0,05$). Auch gegenüber der Sham-Gruppe und der Gruppe EKZ/NGO nehmen die Tiere der Infektgruppe gegen Ende des Versuchszeitraums vorübergehend signifikant weniger zu (Zeit² x Gruppe: $p < 0,05$).

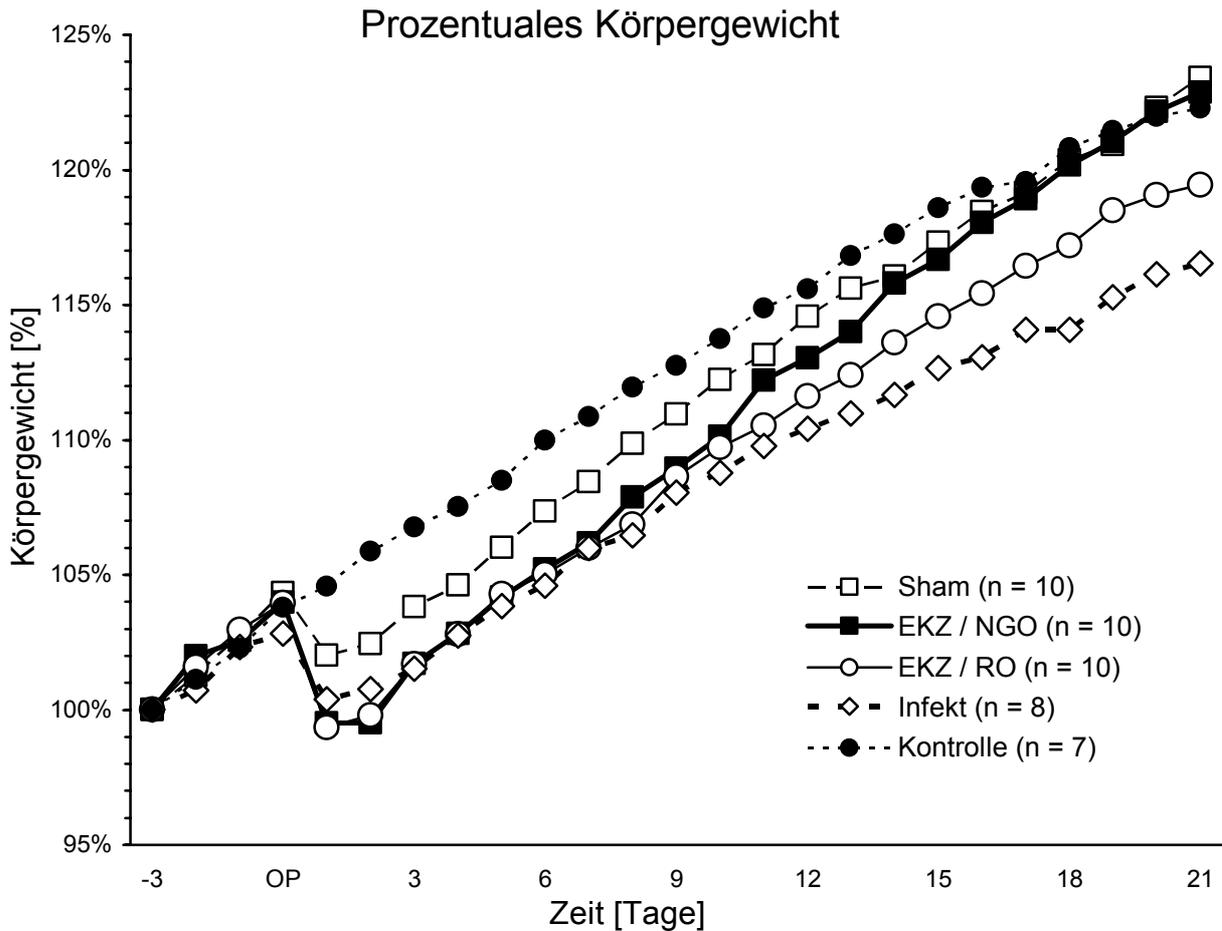


Abbildung 16: Durchschnittliche tägliche Zunahme des Körpergewichts[%] der Tiere aller Gruppen im Zeitraum Tag -3 bis Tag 21.

Der Kurvenverlauf zeigt, dass die narkotisierten und operierten Tiere nach der Operation vorübergehend signifikant geringere Zunahmen des prozentualen Körpergewichts zeigen als die Kontrolltiere ($\text{Zeit}^2 \times \text{Gruppe}: p < 0,05$). Das prozentuale Körpergewicht der Infekttiere bleibt postoperativ über den gesamten Versuchszeitraum signifikant hinter dem der Kontrolltiere zurück ($\text{Zeit}^2 \times \text{Gruppe}: p < 0,05$).

3.8.1.2 Aufgenommene Futtermenge

Tabelle 8: Tägliche Futterraufnahme [g], angegeben im arithmetischen Mittelwert pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	28	±	2	25	±	4	27	±	3	24	±	5	26	±	3
-2	25	±	2	27	±	2	26	±	3	28	±	3	29	±	8
-1	25	±	3	27	±	3	30	±	12	27	±	3	24	±	8
OP	24	±	3	23	±	5	23	±	5	24	±	4	24	±	8
1	23	±	9	21	±	4	18	±	3	17	±	4	21	±	3
2	26	±	4	26	±	7	22	±	3	20	±	4	24	±	6
3	28	±	3	26	±	3	31	±	12	25	±	3	21	±	4
4	27	±	2	27	±	3	25	±	3	26	±	2	24	±	5
5	27	±	4	27	±	5	28	±	3	25	±	3	24	±	3
6	27	±	3	28	±	2	26	±	3	28	±	2	24	±	4
7	33	±	9	27	±	3	28	±	3	28	±	3	25	±	6
8	29	±	5	28	±	3	26	±	4	27	±	3	25	±	6
9	27	±	4	28	±	3	29	±	4	29	±	5	27	±	4
10	28	±	3	29	±	3	29	±	2	29	±	5	27	±	2
11	28	±	3	28	±	2	28	±	5	28	±	3	28	±	2
12	27	±	2	29	±	6	28	±	2	27	±	4	28	±	3
13	27	±	3	28	±	3	28	±	2	28	±	3	26	±	3
14	27	±	2	27	±	3	30	±	4	28	±	4	26	±	2
15	27	±	3	30	±	3	28	±	2	27	±	3	28	±	3
16	26	±	3	29	±	3	29	±	2	28	±	2	22	±	7
17	28	±	3	28	±	3	29	±	3	27	±	4	27	±	4
18	25	±	2	29	±	3	30	±	3	27	±	2	26	±	4
19	27	±	3	29	±	4	28	±	3	28	±	3	27	±	3
20	27	±	3	29	±	3	30	±	3	27	±	4	27	±	4
21	27	±	4	28	±	5	31	±	6	28	±	2	26	±	3

In *Tabelle 8* wird die durchschnittliche tägliche Futterraufnahme [g] der Tiere dargestellt (MW ± SD). Ein Absinken der Futterraufnahme ist Ausdruck eines gestörten Allgemeinbefindens bzw. von Krankheit.

Präoperativ nehmen die Tiere aller Versuchsgruppen durchschnittlich 23 bis 30g Futter pro Tag auf. Am Tag nach dem operativen Eingriff geht in allen Gruppen, am stärksten jedoch in den beiden EKZ-Gruppen, die Futterraufnahme tendenziell zurück (siehe *Abbildung 17*). Die

Futteraufnahme normalisiert sich in der Kontroll-, Sham- und Infektgruppe bereits am zweiten postoperativen Tag, während die EKZ-Gruppen erst am dritten (Gruppe EKZ/RO) bzw. vierten (Gruppe EKZ/NGO) postoperativen Tag zu präoperativen Werten zurückkehren.

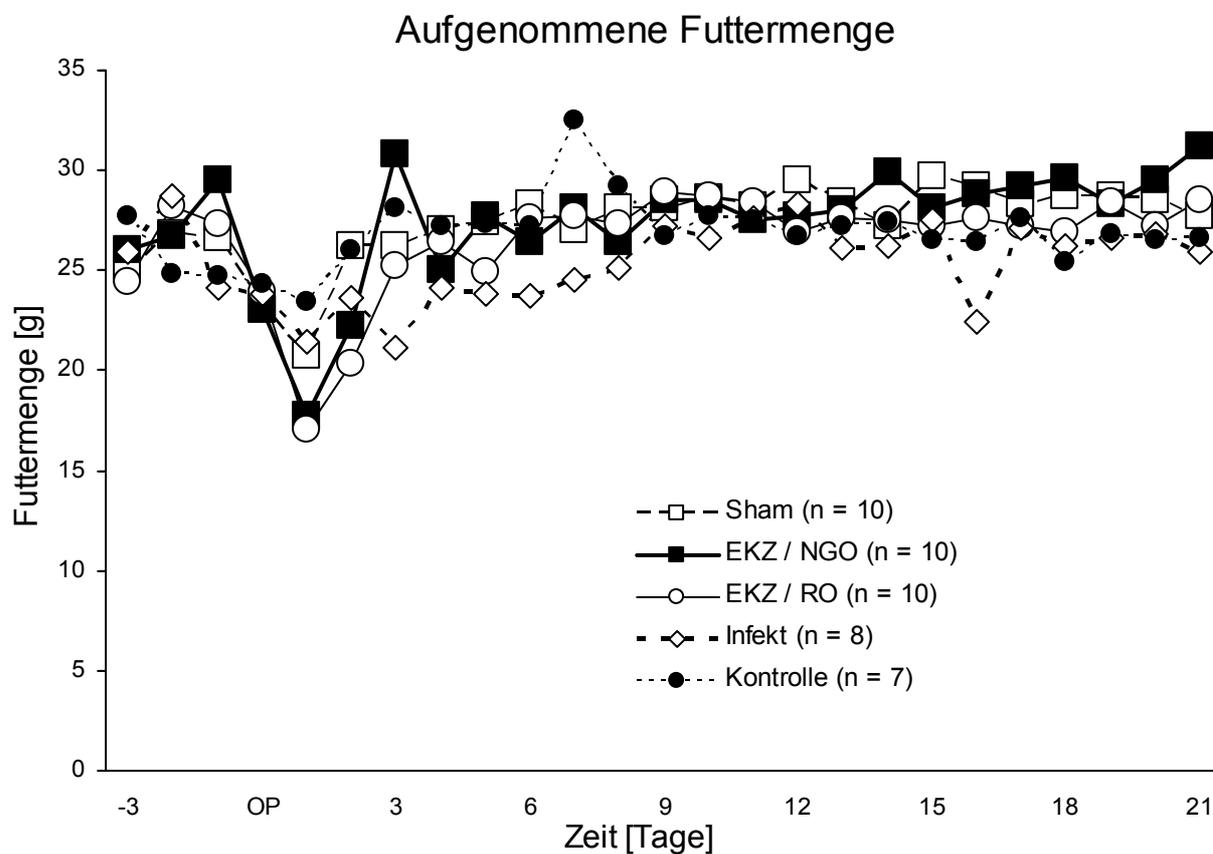


Abbildung 17: Durchschnittliche tägliche Futteraufnahme [g] der Tiere aller Gruppen im Zeitraum Tag -3 bis Tag 21.

3.8.1.3 Wasseraufnahme

Tabelle 9: Täglicher Wasserverbrauch [g], angegeben im arithmetischen Mittelwert pro Tag (MW± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	37,7	±	2,9	37,4	±	7,2	36,2	±	5,7	31,3	±	5,4	34,6	±	5,2
-2	37,8	±	5,2	37,1	±	7,7	32,0	±	4,9	33,0	±	5,2	35,2	±	5,0
-1	35,1	±	5,6	37,4	±	7,7	35,0	±	9,9	35,9	±	4,4	35,5	±	9,5
OP	37,2	±	4,0	32,0	±	8,5	32,6	±	10,4	34,6	±	7,9	34,2	±	2,7
1	32,7	±	6,6	29,7	±	4,3	24,9	±	3,4	24,6	±	6,8	26,5	±	5,2
2	37,0	±	5,5	37,6	±	4,9	36,5	±	8,8	32,4	±	7,2	32,7	±	5,4
3	38,9	±	2,5	40,5	±	5,6	36,4	±	6,5	34,5	±	3,1	33,6	±	5,7
4	39,2	±	3,5	40,7	±	6,6	37,3	±	5,5	36,6	±	5,0	36,3	±	4,5
5	38,4	±	4,8	38,2	±	8,5	37,2	±	6,6	36,0	±	3,5	33,2	±	2,2
6	39,6	±	2,8	40,7	±	6,0	38,8	±	7,0	35,0	±	5,9	34,1	±	8,0
7	38,3	±	1,8	41,1	±	5,7	38,4	±	3,4	37,8	±	5,2	33,6	±	6,1
8	41,3	±	3,9	39,9	±	7,2	36,4	±	6,3	36,6	±	6,0	34,9	±	3,4
9	40,5	±	4,8	40,9	±	7,4	40,5	±	9,3	37,8	±	6,0	35,3	±	4,6
10	42,6	±	5,6	42,2	±	8,2	40,3	±	8,8	36,9	±	6,2	36,4	±	4,4
11	42,5	±	4,2	39,9	±	9,1	42,5	±	9,3	35,8	±	7,9	34,5	±	6,1
12	40,6	±	2,8	40,7	±	9,0	38,1	±	6,7	39,1	±	6,8	37,7	±	5,6
13	41,7	±	5,1	42,1	±	9,6	43,3	±	9,3	36,3	±	7,2	35,8	±	5,5
14	42,2	±	5,6	41,4	±	9,6	44,9	±	10,6	37,2	±	5,2	34,4	±	4,3
15	40,7	±	4,4	46,0	±	10,6	42,8	±	10,5	38,6	±	7,6	36,3	±	5,6
16	39,7	±	4,5	43,6	±	9,8	43,4	±	6,0	35,9	±	7,3	34,5	±	8,3
17	41,1	±	4,7	41,9	±	8,9	39,9	±	7,5	38,6	±	6,5	40,1	±	7,5
18	40,5	±	4,1	42,6	±	7,0	41,2	±	13,3	37,5	±	5,3	32,5	±	12,0
19	41,8	±	5,8	42,6	±	10,0	43,1	±	10,7	38,4	±	6,0	35,4	±	6,9
20	41,2	±	5,1	42,6	±	9,6	41,1	±	6,2	35,6	±	5,6	35,8	±	7,1
21	42,9	±	7,4	41,2	±	9,2	42,2	±	7,1	41,4	±	6,5	36,2	±	6,3

In *Tabelle 9* ist der durchschnittliche tägliche Wasserverbrauch [g] dargestellt (MW± SD). Eine verminderte Wasseraufnahme weist auf ein gestörtes Allgemeinbefinden der Tiere hin. Die Wasseraufnahme liegt präoperativ bei den Tieren aller Versuchsgruppen zwischen 32 und 38g. Am ersten Tag nach der Operation sinkt die Wasseraufnahme pro Tier tendenziell in allen Versuchsgruppen ab (siehe *Abbildung 18*). Schon am zweiten postoperativen Tag normalisiert sich die Wasseraufnahme in allen Versuchsgruppen wieder. In der Folge zeigt

sich bis zum Versucheende eine tendenzielle Zunahme des Wasserverbrauchs in allen Gruppen.

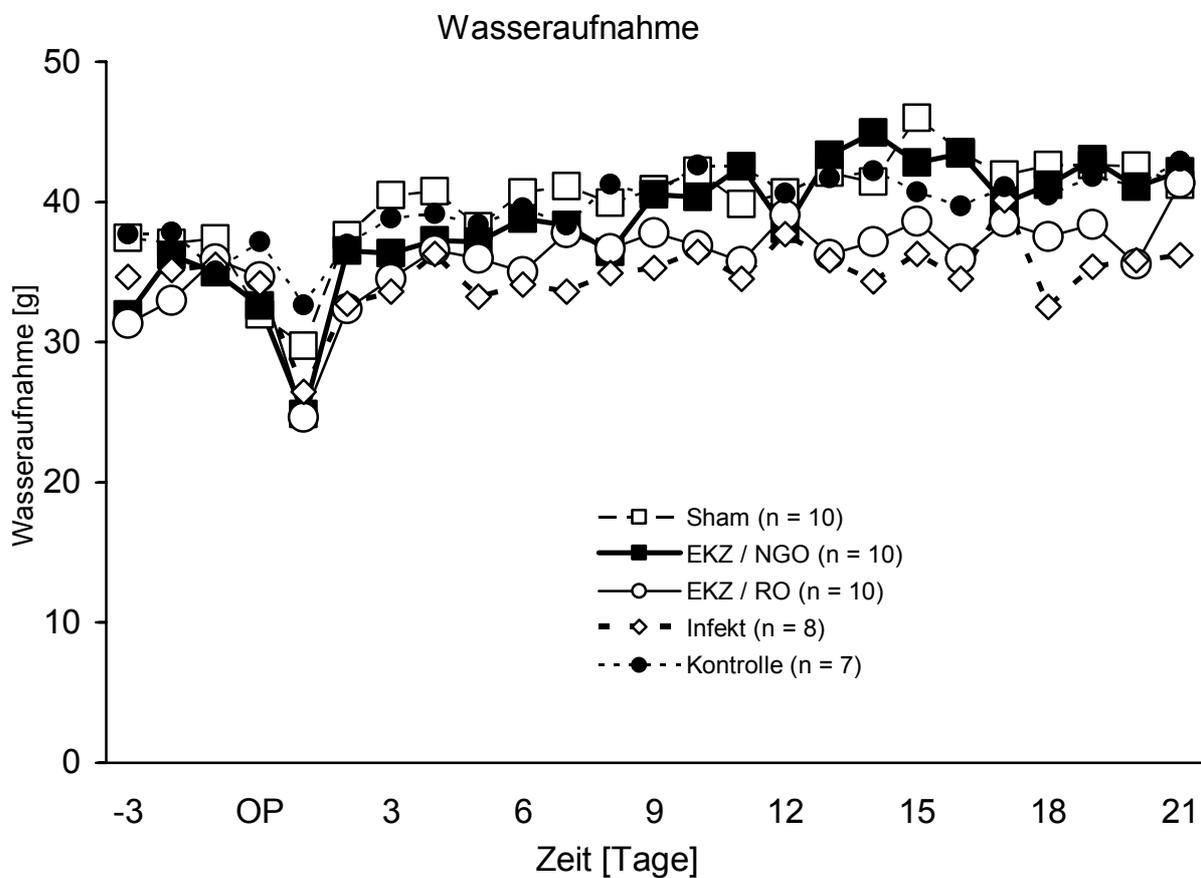


Abbildung 18: Durchschnittlicher täglicher Wasserverbrauch [g] bei den Tieren aller Gruppen im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.

3.8.2 Neurologischer Score

Tabelle 10: Summe der Punkte des neurologischen Bewertungsprotokolls, angegeben im arithmetischen Mittelwert pro Tag (MW± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	0,3	±	0,5	0,4	±	0,5	0,3	±	0,5	0,1	±	0,3	0,0	±	0,0
-2	0,3	±	0,5	0,4	±	0,5	0,4	±	0,7	0,1	±	0,3	0,0	±	0,0
-1	0,1	±	0,3	0,5	±	0,5	0,2	±	0,4	0,2	±	0,4	0,0	±	0,0
OP	0,3	±	0,5	0,7	±	0,5	0,3	±	0,5	0,3	±	0,5	0,0	±	0,0
1	0,4	±	0,5	0,4	±	0,5	0,5	±	0,7	0,7	±	0,8	0,3	±	0,4
2	0,3	±	0,5	0,2	±	0,4	0,4	±	0,5	0,5	±	0,7	0,1	±	0,3
3	0,4	±	0,5	0,3	±	0,5	0,4	±	0,7	0,6	±	0,8	0,1	±	0,3
4	0,1	±	0,3	0,3	±	0,5	0,4	±	0,7	0,7	±	0,8	0,1	±	0,3
5	0,3	±	0,5	0,3	±	0,5	0,3	±	0,6	0,3	±	0,5	0,1	±	0,3
6	0,4	±	0,5	0,2	±	0,4	0,2	±	0,4	0,4	±	0,5	0,1	±	0,3
7	0,1	±	0,3	0,3	±	0,5	0,2	±	0,4	0,4	±	0,5	0,1	±	0,3
8	0,4	±	0,5	0,4	±	0,5	0,1	±	0,3	0,5	±	0,7	0,1	±	0,3
9	0,3	±	0,5	0,0	±	0,0	0,1	±	0,3	0,5	±	0,5	0,3	±	0,4
10	0,4	±	0,5	0,2	±	0,4	0,0	±	0,0	0,1	±	0,3	0,0	±	0,0
11	0,4	±	0,5	0,3	±	0,5	0,3	±	0,5	0,1	±	0,3	0,1	±	0,3
12	0,3	±	0,5	0,3	±	0,5	0,1	±	0,3	0,4	±	0,5	0,0	±	0,0
13	0,6	±	0,5	0,2	±	0,4	0,4	±	0,5	0,4	±	0,5	0,3	±	0,4
14	0,4	±	0,5	0,2	±	0,4	0,1	±	0,3	0,4	±	0,5	0,1	±	0,3
15	0,3	±	0,5	0,1	±	0,3	0,4	±	0,5	0,3	±	0,5	0,1	±	0,3
16	0,3	±	0,5	0,3	±	0,5	0,1	±	0,3	0,6	±	0,5	0,1	±	0,3
17	0,4	±	0,5	0,4	±	0,7	0,2	±	0,4	0,4	±	0,5	0,1	±	0,3
18	0,3	±	0,5	0,2	±	0,4	0,0	±	0,0	0,2	±	0,4	0,3	±	0,4
19	0,6	±	0,5	0,1	±	0,3	0,0	±	0,0	0,4	±	0,5	0,1	±	0,3
20	0,4	±	0,5	0,2	±	0,4	0,0	±	0,0	0,2	±	0,4	0,4	±	0,5
21	0,3	±	0,5	0,5	±	0,7	0,1	±	0,3	0,5	±	0,5	0,1	±	0,3

Tabelle 10 gibt die Punktesumme aller durchgeführten neurologisch-motorischen Tests an (MW±SD).

Die Tests (Drahtgittertest, Kletterverhalten, Bewusstsein, Pflegeverhalten, Laufen) untersuchen ein breites Spektrum der motorischen Fähigkeiten und bewerten das Allgemeinbefinden. Für die Auswertung werden die Punkte der einzelnen Tests zu einem Gesamtscore zusammengefasst.

Insgesamt gibt es keine signifikanten Unterschiede, sondern nur tendenzielle Veränderungen im zeitlichen Verlauf zwischen den unterschiedlichen Versuchsgruppen.

Der Verlauf der Kontrollgruppe ist über den gesamten Versuchszeitraum hinweg weitgehend konstant, wenn es auch gegen Ende des Versuchs tendenziell zu einer schlechteren Leistung der Tiere kommt. Bei der Infektgruppe zeigt sich am ersten postoperativen Tag eine tendenzielle Verschlechterung, indem der Gesamtscore von $0,0 \pm 0,0$ auf $0,3 \pm 0,4$ Punkte ansteigt. Im weiteren Verlauf ist die Leistung der Tiere konstant, wenn auch geringfügig schlechter als präoperativ. Jedoch zeigt sich auch hier gegen Ende des Versuchszeitraums tendenziell eine Zunahme des Gesamtscores. In beiden EKZ-Gruppen kommt es postoperativ zu einer tendenziellen Verschlechterung, die bei der Gruppe EKZ/RO stärker und länger ausgeprägt ist. Bei den Sham-Tieren lässt sich kein Einfluss des operativen Eingriffs feststellen.

Betrachtet man die Ergebnisse der einzelnen Kategorien, wird deutlich, dass der neurologische Gesamtscore weitgehend das Ergebnis des Drahtgittertests widerspiegelt.

Das Bewusstsein und das Laufen der Tiere aller Versuchsgruppen sind über den gesamten Versuchszeitraum hinweg ungestört bzw. völlig physiologisch.

In den Kategorien „Pflege-“, und „Kletterverhalten“ gibt es bei einzelnen Tieren im Versuchsverlauf ein verändertes Verhalten bzw. eine veränderte Leistung, die aber ohne Muster auftreten, so dass diese Änderungen wahrscheinlich keine pathologischen Ereignisse widerspiegeln.

In *Tabelle 11* und *Abbildung 20* sind die Ergebnisse des Drahtgittertests für die Tiere aller Versuchsgruppen für den gesamten Versuchszeitraum angegeben.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Table 11: Punkte des Drahtgittertests, angegeben im arithmetischen Mittelwert pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 bis Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	0,3	±	0,5	0,4	±	0,5	0,3	±	0,5	0,3	±	0,4	0,1	±	0,3
-2	0,3	±	0,5	0,4	±	0,5	0,4	±	0,7	0,1	±	0,3	0,0	±	0,0
-1	0,1	±	0,3	0,5	±	0,5	0,2	±	0,4	0,2	±	0,4	0,1	±	0,3
OP	0,3	±	0,5	0,7	±	0,5	0,4	±	0,5	0,5	±	0,5	0,1	±	0,3
1	0,4	±	0,5	0,4	±	0,5	0,7	±	0,8	0,9	±	0,8	0,5	±	0,7
2	0,3	±	0,5	0,2	±	0,4	0,5	±	0,5	0,6	±	0,7	0,4	±	0,7
3	0,4	±	0,5	0,3	±	0,5	0,5	±	0,7	0,7	±	0,8	0,3	±	0,4
4	0,1	±	0,3	0,3	±	0,5	0,3	±	0,6	0,6	±	0,7	0,3	±	0,4
5	0,3	±	0,5	0,3	±	0,5	0,3	±	0,6	0,3	±	0,5	0,1	±	0,3
6	0,4	±	0,5	0,2	±	0,4	0,2	±	0,4	0,4	±	0,5	0,1	±	0,3
7	0,1	±	0,3	0,3	±	0,5	0,2	±	0,4	0,4	±	0,5	0,1	±	0,3
8	0,4	±	0,5	0,4	±	0,5	0,1	±	0,3	0,3	±	0,5	0,1	±	0,3
9	0,3	±	0,5	0,1	±	0,3	0,1	±	0,3	0,5	±	0,5	0,3	±	0,4
10	0,4	±	0,5	0,4	±	0,5	0,0	±	0,0	0,1	±	0,3	0,0	±	0,0
11	0,4	±	0,5	0,4	±	0,5	0,3	±	0,5	0,1	±	0,3	0,1	±	0,3
12	0,3	±	0,5	0,3	±	0,5	0,1	±	0,3	0,4	±	0,5	0,0	±	0,0
13	0,6	±	0,5	0,3	±	0,5	0,4	±	0,5	0,4	±	0,5	0,3	±	0,4
14	0,4	±	0,5	0,3	±	0,5	0,1	±	0,3	0,4	±	0,5	0,1	±	0,3
15	0,3	±	0,5	0,2	±	0,4	0,4	±	0,5	0,3	±	0,5	0,1	±	0,3
16	0,3	±	0,5	0,4	±	0,5	0,1	±	0,3	0,6	±	0,5	0,1	±	0,3
17	0,4	±	0,5	0,4	±	0,5	0,2	±	0,4	0,4	±	0,5	0,1	±	0,3
18	0,3	±	0,5	0,3	±	0,5	0,0	±	0,0	0,2	±	0,4	0,3	±	0,4
19	0,4	±	0,5	0,1	±	0,3	0,0	±	0,0	0,4	±	0,5	0,1	±	0,3
20	0,4	±	0,5	0,2	±	0,4	0,0	±	0,0	0,2	±	0,4	0,4	±	0,5
21	0,3	±	0,5	0,5	±	0,7	0,1	±	0,3	0,5	±	0,5	0,1	±	0,3

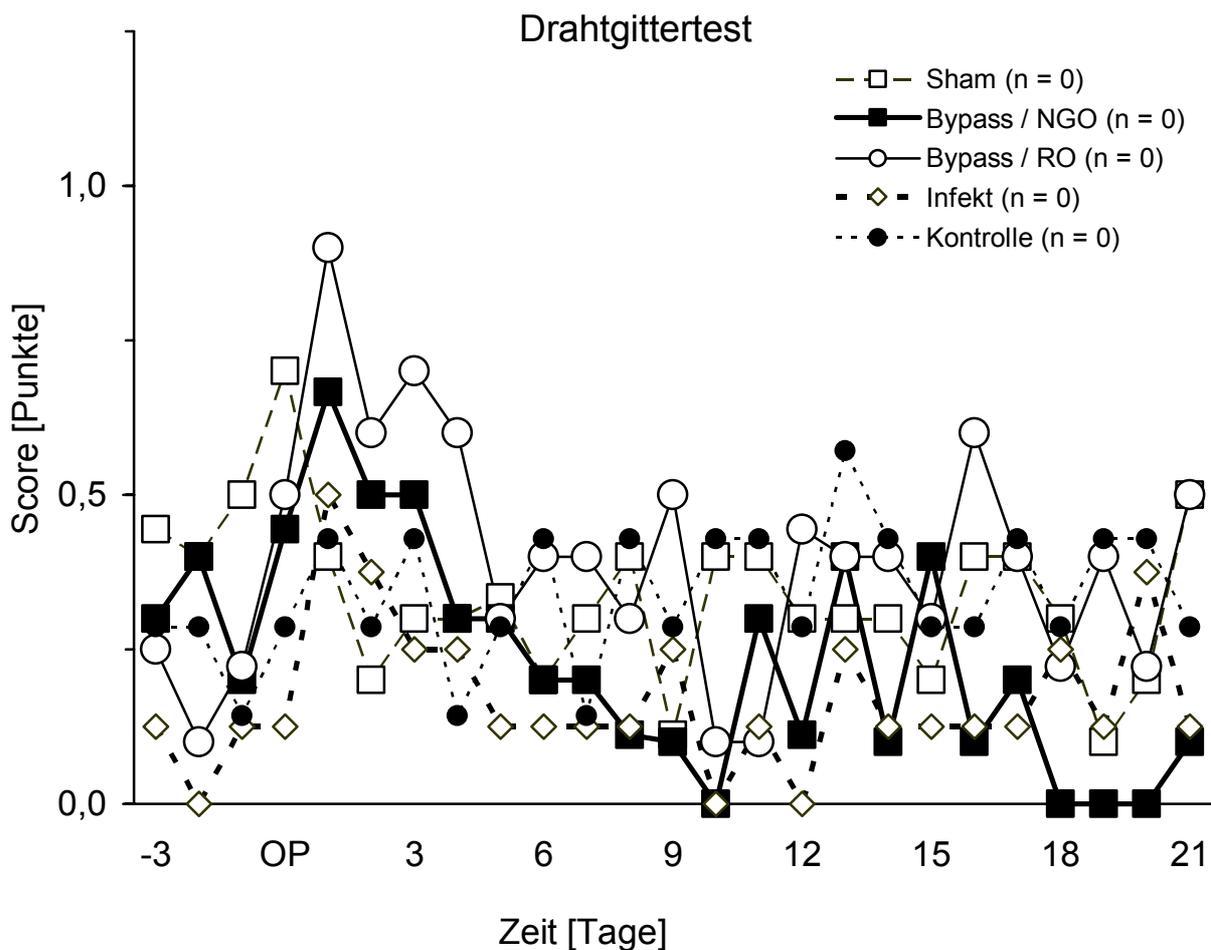


Abbildung 19: Punkteergebnis des Drahtgittertests pro Tag. Die Verlaufskurve umfasst mit Tag -3 vor der Operation bis einschließlich Tag 0 die Ausgangswerte und bis Versuchsende Tag 21 die postoperative Phase.

3.8.3 Neurokognitive Parameter

3.8.3.1 Gedächtnisparameter

Wrong choice (WCt)

Tabelle 12: Anzahl aller Fehler, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infektion (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	0,1	±	0,2	0,2	±	0,3	0,2	±	0,3	0,1	±	0,2	0,0	±	0,0
-2	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2	0,2	±	0,2	0,1	±	0,2	0,3	±	0,4
-1	0,1	±	0,4	0,1	±	0,2	0,2	±	0,3	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2
OP	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2
1	0,1	±	0,2	0,4	±	0,7	0,2	±	0,2	0,6	±	0,7	0,6	±	0,5
2	0,2	±	0,4	0,3	±	0,3	0,4	±	0,5	0,4	±	0,4	0,7	±	1,1
3	0,2	±	0,3	0,1	±	0,2	0,3	±	0,5	0,3	±	0,4	1,6	±	1,8
4	0,1	±	0,2	0,2	±	0,3	0,5	±	0,5	0,3	±	0,5	1,6	±	1,3
5	0,1	±	0,2	0,3	±	0,6	0,4	±	0,5	0,3	±	0,3	2,1	±	1,6
6	0,3	±	0,5	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2	0,3	±	0,4	3,1	±	4,0
7	0,2	±	0,4	0,6	±	0,5	0,2	±	0,2	0,3	±	0,4	2,9	±	1,8
8	0,1	±	0,2	0,2	±	0,5	0,4	±	0,6	0,3	±	0,6	1,1	±	0,9
9	0,2	±	0,3	0,1	±	0,3	0,4	±	0,8	0,2	±	0,3	1,8	±	1,8
10	0,3	±	0,4	0,4	±	0,4	0,4	±	0,6	0,1	±	0,2	0,6	±	0,6
11	0,3	±	0,4	0,1	±	0,2	0,4	±	0,9	0,3	±	0,4	1,4	±	1,1
12	0,2	±	0,3	0,4	±	0,7	0,2	±	0,2	0,1	±	0,2	0,9	±	0,8
13	0,5	±	0,7	0,6	±	0,8	0,6	±	0,5	0,5	±	0,7	1,8	±	1,9
14	0,4	±	0,4	0,5	±	0,6	0,8	±	0,9	0,5	±	0,5	1,2	±	1,1
15	0,4	±	0,4	0,3	±	0,2	0,2	±	0,3	0,3	±	0,5	0,8	±	0,7
16	0,3	±	0,3	0,2	±	0,2	0,2	±	0,3	0,1	±	0,2	0,8	±	1,2
17	0,3	±	0,4	0,5	±	0,7	0,7	±	1,1	0,3	±	0,4	1,1	±	1,0
18	0,2	±	0,2	0,2	±	0,3	0,2	±	0,2	0,5	±	0,5	1,5	±	1,2
19	0,0	±	0,0	0,2	±	0,2	0,7	±	1,0	0,3	±	0,4	0,9	±	1,6
20	0,1	±	0,2	0,5	±	0,9	0,5	±	0,7	0,6	±	0,5	1,3	±	0,8
21	0,1	±	0,2	0,4	±	0,5	0,3	±	0,6	0,1	±	0,2	0,6	±	1,0

In *Tabelle 12* werden die Gesamtfehler (WCt) eines Durchlaufs pro Tag aufgeführt (MW \pm SD). Falsch geöffnete Löcher ohne Markierung bzw. nicht geöffnete markierte Löcher weisen auf eine Beeinträchtigung des deklarativen Gedächtnisses hin.

Vor der Operation absolvieren die Tiere den erlernten Test mit einer konstanten, niedrigen Fehlerquote. Durchschnittlich werden von den Tieren aller Versuchsgruppen pro Durchlauf 0,0 bis 0,3 Fehler gemacht. Im postoperativen zeitlichen Verlauf machen die Tiere der Infektgruppe vorübergehend signifikant mehr Fehler als die der anderen Gruppen (Zeit² x Gruppe: $p < 0,05$) (siehe *Abbildung 20*). Die Tiere der Kontroll-, Sham- und EKZ-Gruppen unterscheiden sich nicht in der Fehleranzahl. Auch machen die Tiere postoperativ nicht mehr Fehler als vor den Eingriff, weisen also zu keinem Zeitpunkt eine Beeinträchtigung des deklarativen Gedächtnisses auf. Im Unterschied dazu zeigt sich bei der Infektgruppe ab dem ersten postoperativen Tag ein schleichender Anstieg der Fehlerzahl. Am sechsten Tag erreicht die Kurve mit $3,1 \pm 4,0$ Fehlern ihren maximalen Wert. An den darauf folgenden Tagen verbessert sich die Leistung der Tiere erneut, bleibt jedoch hinter der Leistung der anderen Versuchsgruppen zurück.

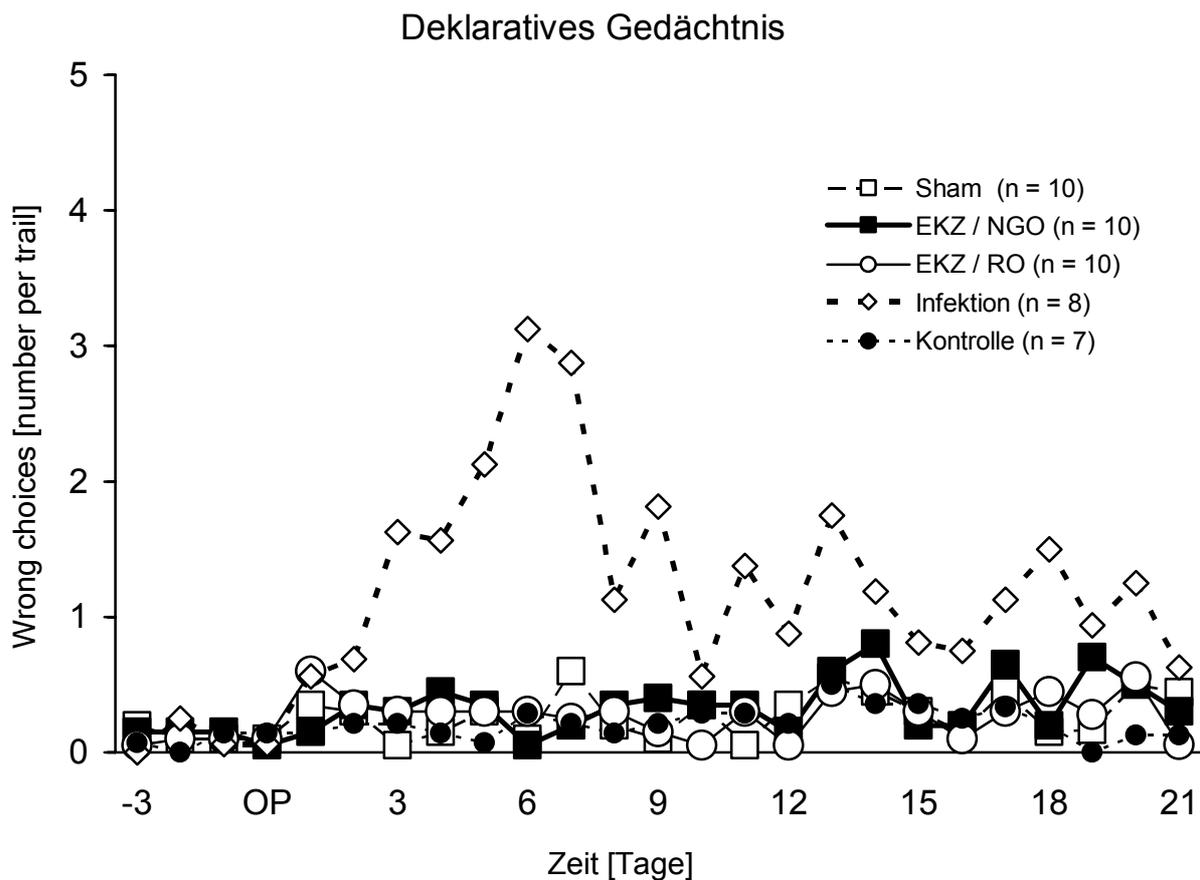


Abbildung 20: Anzahl an Gesamtfehlern (Wrong choices) eines Durchlaufs pro Tag. Die Verlaufskurve umfasst mit Tag -3 vor der Operation bis einschließlich Tag 0 die Ausgangswerte und bis Versuchsende Tag 21 die postoperative Phase.

Der Kurvenverlauf zeigt, dass die Tiere der Infektgruppe nach der Operation vorübergehend signifikant mehr Fehler machen als die Tiere der anderen Versuchsgruppen ($\text{Zeit}^2 \times \text{Gruppe}$: $p < 0,05$). Die Fehleranzahl der Infekttiere liegt bis zum Versuchsende über der Fehleranzahl der anderen Gruppen. Dies ergibt Hinweise auf eine Beeinträchtigung des deklarativen Gedächtnisses.

Repeated choice (Wiederholung)

Tabelle 13: Anzahl an Wiederholungen, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	0,3	±	0,4	0,1	±	0,2	0,2	±	0,2	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
-2	0,1	±	0,2	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2	0,2	±	0,2	0,1	±	0,2
-1	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2
OP	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2	0,0	±	0,0
1	0,0	±	0,0	0,2	±	0,3	0,1	±	0,2	0,3	±	0,4	0,3	±	0,3
2	0,1	±	0,2	0,1	±	0,3	0,3	±	0,4	0,2	±	0,3	0,3	±	0,4
3	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,3	±	0,4	0,3	±	0,3	0,6	±	1,0
4	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2	0,2	±	0,2	0,1	±	0,2	1,0	±	1,1
5	0,1	±	0,2	0,1	±	0,3	0,2	±	0,2	0,1	±	0,2	1,0	±	1,0
6	0,2	±	0,4	0,1	±	0,2	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2	0,5	±	0,9
7	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,2	±	0,3	0,3	±	0,5	1,1	±	1,0
8	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2	0,2	±	0,2	0,4	±	0,5
9	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2	0,2	±	0,3	0,1	±	0,3	0,4	±	0,5
10	0,1	±	0,4	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2	0,2	±	0,4
11	0,1	±	0,2	0,0	±	0,0	0,2	±	0,3	0,3	±	0,3	0,8	±	0,4
12	0,1	±	0,2	0,2	±	0,5	0,3	±	0,4	0,2	±	0,5	0,4	±	0,3
13	0,0	±	0,0	0,3	±	0,5	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2	0,3	±	0,4
14	0,1	±	0,2	0,1	±	0,3	0,2	±	0,5	0,2	±	0,2	0,3	±	0,4
15	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2	0,3	±	0,6	0,3	±	0,5
16	0,1	±	0,2	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2
17	0,0	±	0,0	0,2	±	0,3	0,1	±	0,2	0,0	±	0,0	0,2	±	0,2
18	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2	0,2	±	0,3	0,0	±	0,0
19	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2	0,2	±	0,3	0,0	±	0,0	0,2	±	0,4
20	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2	0,4	±	0,3
21	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,3	±	0,5

In Tabelle 13 wird die Anzahl an Wiederholungen (RC) eines Durchlaufs pro Tag dargestellt (MW ± SD). Das wiederholte Aufsuchen eines markierten Lochs gibt Hinweis auf eine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses.

Die Tiere aller Versuchsgruppen zeigen vor dem operativen Eingriff eine konstant niedrige Anzahl an Wiederholungen (siehe *Abbildung 21*). Die durchschnittliche Anzahl an Wiederholungen übersteigt bei der Kontroll-, der Sham- und den EKZ-Gruppen während des gesamten Versuchszeitraums den Wert von maximal 0,3 Wiederholungen pro Durchlauf nicht, d.h es können postoperativ keine Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses verzeichnet werden. Die Infektgruppe macht im zeitlichen Verlauf vorübergehend signifikant mehr Wiederholungen als die Tiere der übrigen Gruppen (Zeit² x Gruppe: $p < 0,05$). In den ersten drei postoperativen Tagen weisen die Infekttiere nur eine geringfügig schlechtere Leistung auf. Die maximale Anzahl an Wiederholungen pro Durchlauf wird am siebten postoperativen Tag ermittelt. Anschließend nähert sich die Kurve langsam wieder dem Verlauf der anderen Gruppen an, so dass ab dem 14. postoperativen Tag bis zum Versuchsende im Durchschnitt maximal 0,4 Wiederholungen pro Durchlauf auftreten.

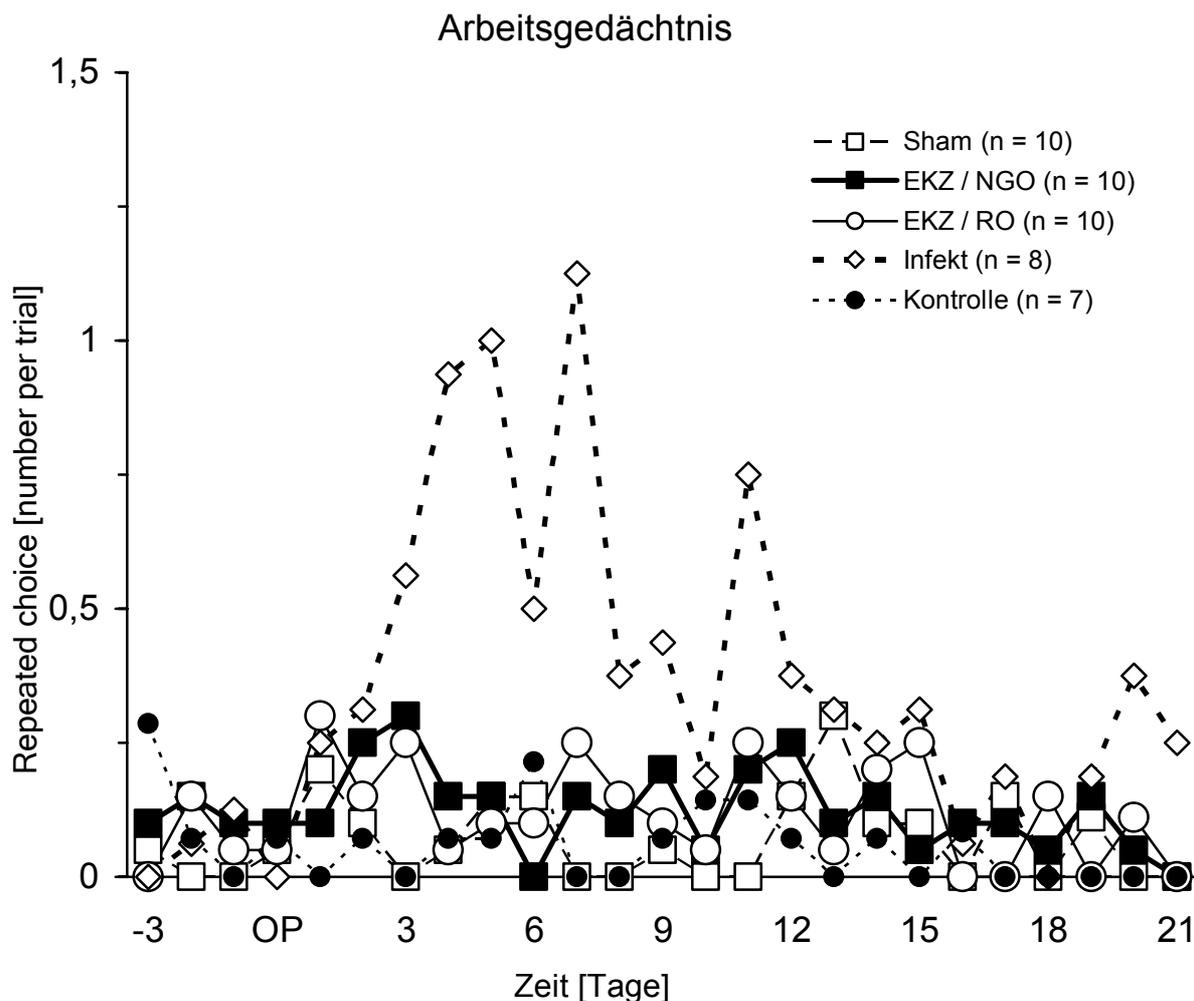


Abbildung 21: Anzahl an Wiederholungen (Repeated choices) eines Durchlaufs pro Tag. Die Verlaufskurve umfasst die Ausgangswerte von Tag -3 vor der OP bis Tag 0 (OP) und die postoperative Phase von Tag 1 bis Tag 21.

Die Verlaufskurve zeigt, dass die Tiere der Infektgruppe nach der Operation vorübergehend signifikant mehr Wiederholungen machen als die Tiere der anderen Versuchsgruppen (Zeit² x Gruppe: $p < 0,05$). Dies weist auf eine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses hin.

Omission error (Unterlassungsfehler)

Tabelle 14: Anzahl an Unterlassungsfehlern, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Scham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
-2	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
-1	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
OP	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
1	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,1	±	0,3
2	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
3	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
4	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2
5	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
6	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
7	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2
8	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
9	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
10	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
11	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
12	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
13	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
14	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
15	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
16	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
17	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
18	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
19	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
20	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
21	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0

In *Tabelle 14* ist die Anzahl der Unterlassungsfehler (OE) eines Durchlaufs pro Tag dargestellt (MW±SD). Nicht besuchte markierte Löcher sind Ausdruck einer Beeinträchtigung des deklarativen Gedächtnisses oder geben Aufschluss über die Motivation der Tiere. Die Tiere der Kontroll-, der Sham- und der beiden EKZ-Gruppen machen während des gesamten Testzeitraums keine Unterlassungsfehler. Allein in der Infektgruppe treten an einzel-

nen Tagen Unterlassungsfehler auf, die eine vorübergehende signifikante Verschlechterung der kognitiven Leistung bzw. der Motivation darstellen (Zeit² x Gruppe: p< 0,05).

Time complete (TC)

Tabelle 15: Gesamtdauer des Durchlaufs [s], angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der OP bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	62	±	27	58	±	27	57	±	26	88	±	67	56	±	19
-2	57	±	36	60	±	26	60	±	25	66	±	23	54	±	26
-1	51	±	36	56	±	21	54	±	23	59	±	22	82	±	43
OP	42	±	17	58	±	25	53	±	23	60	±	24	62	±	35
1	38	±	14	55	±	29	49	±	23	75	±	37	128	±	132
2	44	±	14	68	±	54	56	±	34	59	±	21	106	±	97
3	38	±	8	52	±	25	60	±	23	74	±	40	143	±	162
4	36	±	9	53	±	19	41	±	11	82	±	94	162	±	160
5	43	±	17	52	±	13	51	±	26	44	±	13	133	±	147
6	48	±	12	47	±	26	45	±	26	58	±	30	78	±	69
7	41	±	8	46	±	23	37	±	15	71	±	64	134	±	112
8	40	±	15	37	±	18	40	±	13	52	±	30	60	±	28
9	40	±	13	42	±	17	41	±	14	63	±	43	51	±	25
10	37	±	18	65	±	93	30	±	10	39	±	15	52	±	28
11	39	±	15	69	±	103	35	±	16	58	±	29	67	±	33
12	39	±	14	46	±	40	45	±	27	36	±	9	43	±	16
13	36	±	15	43	±	19	39	±	16	47	±	23	47	±	22
14	30	±	6	35	±	6	43	±	15	47	±	23	43	±	18
15	34	±	11	33	±	8	28	±	11	42	±	27	36	±	16
16	36	±	15	36	±	10	35	±	16	31	±	14	32	±	21
17	39	±	27	36	±	11	39	±	17	45	±	20	37	±	9
18	31	±	4	36	±	17	41	±	27	36	±	11	35	±	13
19	31	±	3	41	±	19	35	±	14	39	±	14	38	±	14
20	43	±	8	43	±	17	40	±	29	44	±	20	33	±	9
21	33	±	4	39	±	11	44	±	22	45	±	35	38	±	7

In *Tabelle 15* wird die Gesamtdauer eines Durchlaufs (TC) pro Untersuchungstag dargestellt (MW±SD). TC wird bestimmt von der kognitiven Leistung und der Motivation der Tiere.

Erneut zeigt sich ein signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf zwischen der Infektgruppe und den anderen Versuchsgruppen ($\text{Zeit}^2 \times \text{Gruppe}$: $p < 0,05$) (siehe *Abbildung 22*). Die Kontroll-, Sham- und EKZ-Gruppen benötigen pro Durchlauf während des gesamten Versuchszeitraums 31 bis maximal 88 Sek. Postoperativ zeigt sich bei den Versuchstieren dieser Gruppen keine Verschlechterung. Über den gesamten Versuchszeitraum gesehen, verbessern sich die Tiere tendenziell. In der Infektgruppe erhöht sich die Zeit, die für einen Durchlauf benötigt wird, von 62 ± 35 Sek am OP-Tag auf 128 ± 132 Sek am ersten postoperativen Tag. Die für einen Durchlauf benötigte Zeit, steigt in den folgenden Tagen weiter an und erreicht am vierten Tag einen maximalen Wert. Ab dem achten Tag nähert sich die durchschnittliche Dauer eines Durchlaufs wieder der der anderen Versuchsgruppen an.

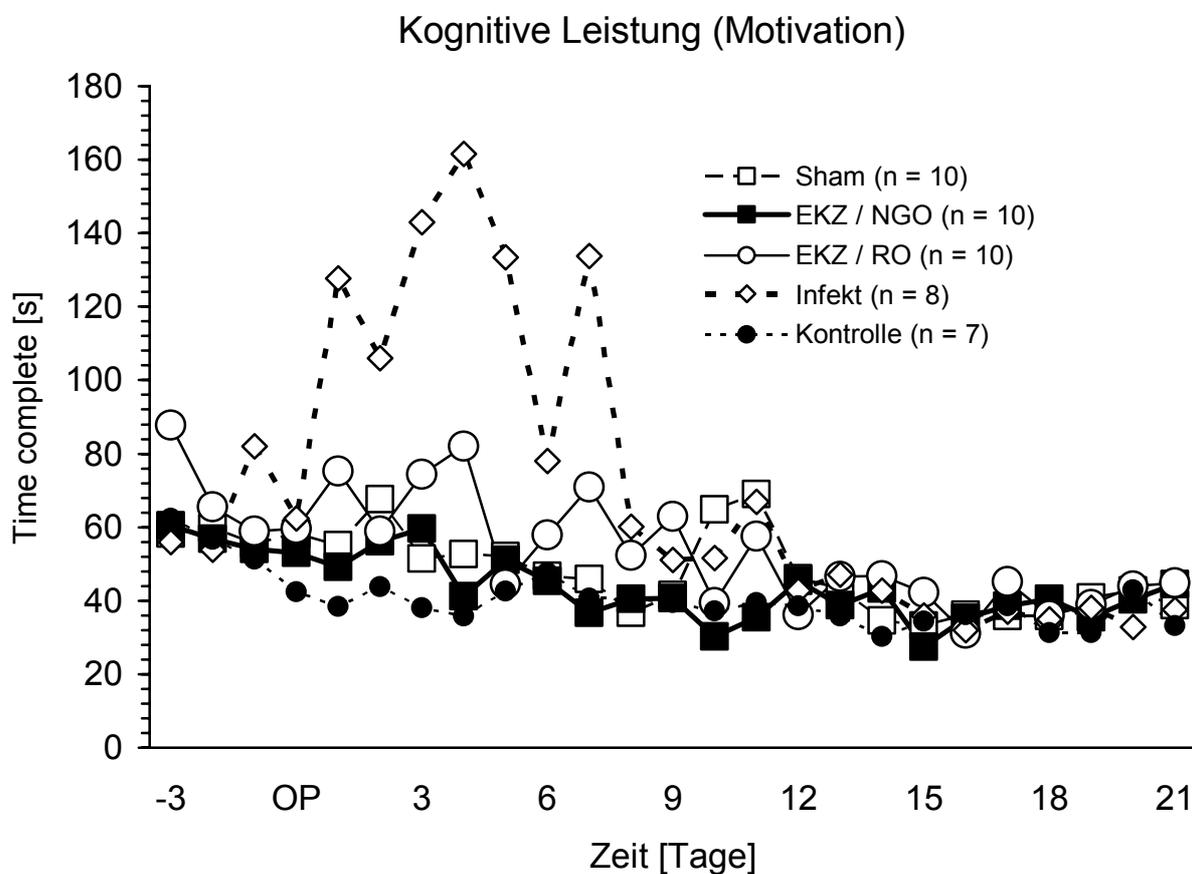


Abbildung 22: Gesamtdauer eines Durchlaufs [s] pro Tag. Die Verlaufskurve zeigt mit Tag -3 vor dem operativen Eingriff bis einschließlich Tag 0 (OP) die Ausgangswerte und bis Versuchsende Tag 21 die postoperative Phase.

Der Kurvenverlauf zeigt, dass die Infekttiere nach der Operation vorübergehend signifikant länger für einen Durchlauf brauchen als die Tiere der anderen Versuchsgruppen ($\text{Zeit}^2 \times \text{Gruppe}$: $p < 0,05$). Dies gibt Hinweis auf die kognitive Leistung und die Motivation der Tiere.

3.8.3.2 Verhaltensparameter

3.8.3.2.1 Explorations- und Motivationsparameter

Latency first correct hole visit (LFCHV)

Tabelle 16: Zeit [s] bis das erste markierte Loch besucht wird, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)		Sham (n = 10)		EKZ / NGO (n = 10)		EKZ / RO (n = 10)		Infekt (n = 8)	
	MW	± SD	MW	± SD	MW	± SD	MW	± SD	MW	± SD
-3	9,3	± 6,5	8,9	± 5,1	8,2	± 12,4	13,9	± 14,7	8,8	± 3,6
-2	9,2	± 11,5	8,9	± 4,1	13,4	± 5,9	11,0	± 6,9	6,7	± 3,0
-1	7,5	± 7,9	7,5	± 5,5	11,7	± 9,5	13,8	± 16,1	10,4	± 7,2
OP	8,0	± 6,1	7,0	± 5,2	9,2	± 5,6	12,2	± 10,2	12,0	± 12,1
1	5,9	± 5,2	7,8	± 7,6	9,8	± 8,1	12,6	± 9,7	17,7	± 16,1
2	5,9	± 3,9	7,7	± 6,6	6,8	± 4,3	10,0	± 5,9	11,8	± 5,2
3	4,7	± 1,1	9,8	± 9,1	8,3	± 9,8	9,0	± 6,3	19,3	± 25,8
4	7,0	± 3,1	8,8	± 6,6	6,4	± 3,9	23,0	± 39,3	12,3	± 12,2
5	4,7	± 3,1	6,5	± 4,3	7,5	± 6,5	6,4	± 4,9	13,7	± 18,3
6	7,9	± 6,2	5,6	± 7,9	8,3	± 7,1	6,6	± 5,7	6,1	± 4,4
7	9,5	± 4,6	5,5	± 4,3	5,6	± 3,9	7,0	± 5,0	5,8	± 2,7
8	8,9	± 2,6	6,8	± 6,3	6,5	± 3,6	8,6	± 4,7	7,3	± 4,0
9	5,4	± 3,3	5,5	± 4,8	6,3	± 4,7	6,9	± 3,9	6,1	± 4,0
10	5,3	± 3,0	5,8	± 5,7	4,5	± 3,1	5,5	± 3,1	7,1	± 3,5
11	4,6	± 2,1	5,5	± 5,4	5,1	± 2,8	6,0	± 3,9	5,6	± 2,5
12	3,3	± 1,6	6,4	± 6,1	6,4	± 6,9	5,3	± 2,2	3,4	± 1,4
13	4,4	± 0,9	7,8	± 5,0	8,1	± 8,7	8,8	± 4,4	8,0	± 5,3
14	4,0	± 3,0	4,2	± 2,4	5,2	± 6,6	4,4	± 2,1	4,0	± 3,1
15	4,2	± 2,4	3,8	± 2,2	3,7	± 1,7	5,6	± 4,5	2,7	± 0,6
16	3,8	± 1,3	5,7	± 3,4	4,9	± 3,3	5,6	± 3,7	5,7	± 6,5
17	3,4	± 1,3	3,8	± 2,6	4,6	± 3,3	5,3	± 5,5	3,4	± 1,5
18	3,9	± 2,4	3,8	± 2,1	9,8	± 17,0	4,4	± 2,7	3,7	± 1,6
19	5,0	± 1,7	8,1	± 5,5	4,1	± 2,8	8,1	± 11,1	3,4	± 1,2
20	3,9	± 1,0	5,8	± 4,3	8,6	± 14,0	4,6	± 2,3	3,3	± 1,5
21	5,9	± 1,5	6,1	± 2,1	9,2	± 9,3	15,8	± 26,2	4,8	± 3,4

In *Tabelle 16* wird die Zeit [s] angegeben, welche die Tiere pro Durchlauf und Tag benötigen, um das erste korrekte Loch aufzufinden (MW±SD). Dieser Parameter weist auf das Motivations- und Explorationsverhalten der Tiere hin.

In der Kontroll-, der Sham- und der EKZ/NGO-Gruppe brauchen die Tiere während des gesamten Versuchszeitraums durchschnittlich zwischen 3 und 13 Sek, bis sie das erste markierte Loch besucht haben. Der Kurvenverlauf der EKZ/RO-Gruppe stimmt weitgehend mit diesem überein, weicht jedoch tendenziell am vierten und 21. postoperativen Tag von dem der anderen ab (siehe *Abbildung 23*). Die Kurve der Infektgruppe zeigt in den ersten postoperativen Tagen ebenfalls einen tendenziellen Anstieg der LFCHV. Der Maximalwert liegt bei $19,3 \pm 25,8$ Sek am dritten postoperativen Tag.

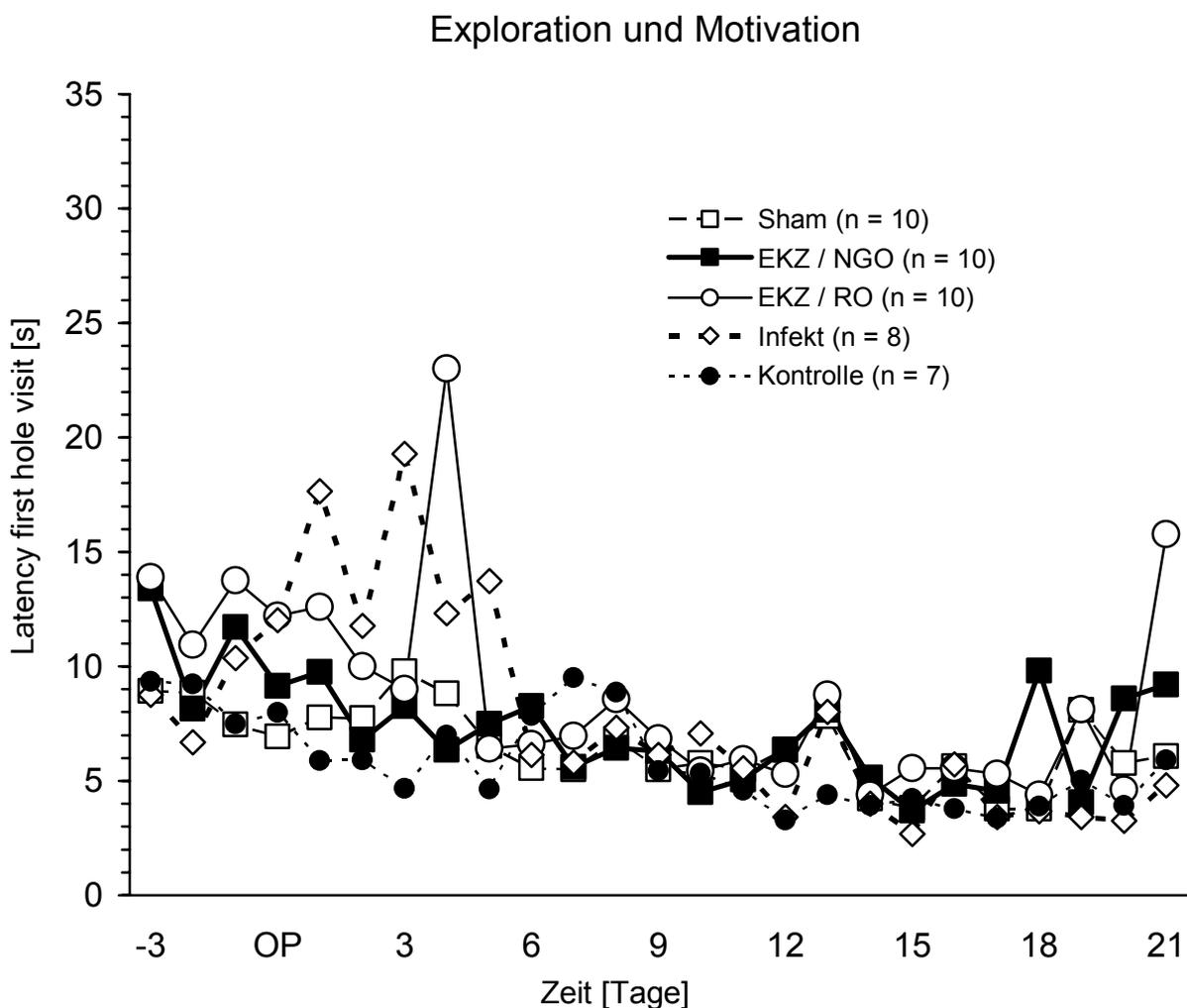


Abbildung 23: Durchschnittliche Zeit [s] bis zum Öffnen des ersten markierten Lochs pro Durchlauf und Tag. Die Verlaufskurve zeigt mit Tag -3 vor der OP bis einschließlich Tag 0 (OP) die Ausgangswerte und bis Tag 21 die postoperative Phase.

Number of hole visits (NHV)

Tabelle 17: Anzahl der insgesamt besuchten Löcher, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der OP bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	3,4	±	0,5	3,3	±	0,4	3,3	±	0,3	3,1	±	0,2	3,0	±	0,0
-2	3,1	±	0,2	3,2	±	0,2	3,3	±	0,3	3,3	±	0,3	3,3	±	0,5
-1	3,1	±	0,3	3,1	±	0,2	3,3	±	0,4	3,2	±	0,2	3,2	±	0,2
OP	3,2	±	0,4	3,2	±	0,2	3,2	±	0,2	3,2	±	0,2	3,1	±	0,2
1	3,1	±	0,2	3,6	±	0,8	3,3	±	0,3	3,9	±	0,7	3,6	±	0,7
2	3,3	±	0,5	3,4	±	0,5	3,6	±	0,6	3,5	±	0,5	4,0	±	1,4
3	3,2	±	0,2	3,1	±	0,2	3,6	±	0,7	3,6	±	0,6	5,2	±	2,7
4	3,2	±	0,4	3,2	±	0,3	3,6	±	0,6	3,4	±	0,6	5,4	±	2,2
5	3,1	±	0,2	3,5	±	0,9	3,5	±	0,5	3,4	±	0,4	6,1	±	2,5
6	3,5	±	0,8	3,3	±	0,3	3,1	±	0,2	3,4	±	0,5	6,6	±	4,7
7	3,2	±	0,4	3,3	±	0,7	3,4	±	0,5	3,5	±	0,7	6,9	±	2,4
8	3,1	±	0,2	2,9	±	0,5	3,5	±	0,6	3,5	±	0,7	4,5	±	1,2
9	3,3	±	0,4	3,2	±	0,3	3,6	±	1,1	3,3	±	0,5	5,3	±	2,2
10	3,4	±	0,7	3,4	±	0,4	3,4	±	0,7	3,1	±	0,2	3,8	±	0,7
11	3,4	±	0,6	3,1	±	0,2	3,6	±	1,2	3,6	±	0,4	5,1	±	1,4
12	3,3	±	0,2	3,5	±	1,2	3,4	±	0,4	3,2	±	0,5	4,3	±	0,9
13	3,5	±	0,7	3,9	±	1,1	3,7	±	0,6	3,5	±	0,6	5,1	±	2,0
14	3,4	±	0,5	3,6	±	0,9	4,0	±	1,2	3,7	±	0,6	4,4	±	1,1
15	3,4	±	0,3	3,4	±	0,4	3,3	±	0,3	3,6	±	1,0	4,1	±	0,9
16	3,3	±	0,4	3,2	±	0,2	3,3	±	0,3	3,1	±	0,2	3,8	±	1,1
17	3,3	±	0,4	3,6	±	1,0	3,8	±	1,2	3,3	±	0,4	4,3	±	1,0
18	3,2	±	0,2	3,2	±	0,3	3,3	±	0,3	3,6	±	0,5	4,5	±	1,2
19	3,0	±	0,0	3,3	±	0,2	3,9	±	1,2	3,3	±	0,4	4,1	±	1,9
20	3,1	±	0,2	3,5	±	0,9	3,6	±	0,7	3,7	±	0,6	4,6	±	1,0
21	3,1	±	0,2	3,4	±	0,5	3,3	±	0,6	3,1	±	0,2	3,9	±	1,5

In *Tabelle 17* wird die Anzahl der insgesamt besuchten Löcher (NHV) eines Durchlaufs pro Tag aufgeführt (MW ± SD). Die Anzahl der besuchten Löcher ist ein Maß für das gerichtete Explorationsverhalten.

Die Tiere aller Versuchsgruppen zeigen vor dem operativen Eingriff konstant niedrige Ausgangswerte. In allen Gruppen außer der Infektgruppe liegt die Anzahl der durchschnittlich besuchten Löcher während des gesamten Versuchzeitraums zwischen 3,1 und 4,0 Löcher pro

Durchlauf, d.h. die Leistung der Tiere ist postoperativ unverändert. Der Kurvenverlauf der Infektgruppe (siehe *Abbildung 24*) hebt sich nach der Operation im zeitlichen Verlauf signifikant davon ab ($\text{Zeit}^2 \times \text{Gruppe}$: $p < 0,05$). Am dritten postoperativen Tag steigt in der Infektgruppe die Anzahl der besuchten Löcher an. Diese Zunahme setzt sich in den folgenden Tagen fort und erreicht am siebten postoperativen Tag mit $6,9 \pm 2,7$ besuchten Löchern den maximalen Wert. Danach fällt die Kurve am achten postoperativen Tag auf $4,5 \pm 1,2$ besuchte Löcher ab, bleibt jedoch bis zum Versuchsende gegenüber den anderen Versuchsgruppen erhöht.

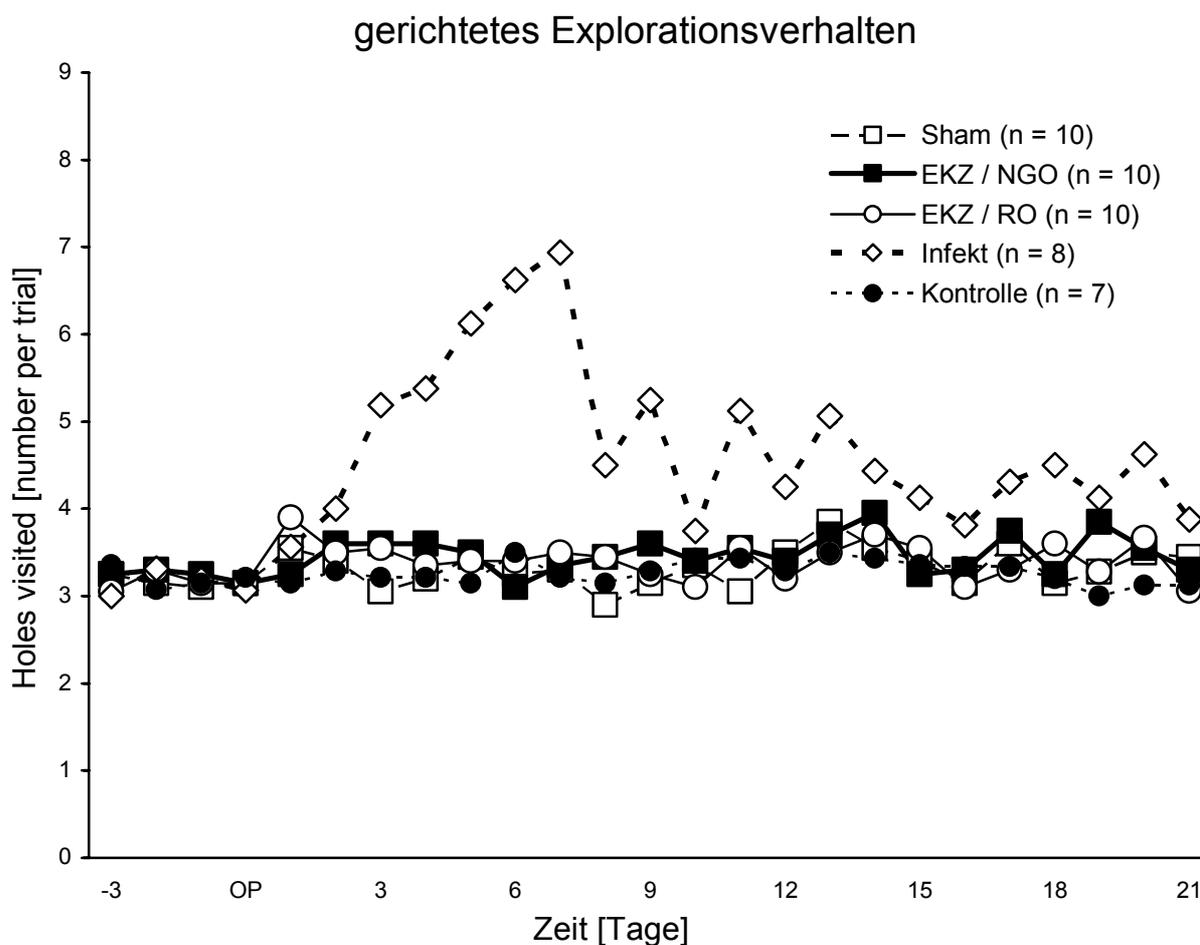


Abbildung 24: Anzahl der insgesamt besuchten Löcher eines Durchlaufs pro Tag. Die Verlaufskurve umfasst die Ausgangswerte von Tag -3 bis einschließlich Tag 0 (OP) und die postoperative Phase von Tag 1 bis Tag 21.

Die Verlaufskurve zeigt, dass die Tiere der Infektgruppe nach der Operation vorübergehend signifikant mehr Löcher besuchen als die Tiere der anderen Versuchsgruppen ($\text{Zeit}^2 \times \text{Gruppe}$: $p < 0,05$). Bis zum Ende des Versuchszeitraums besuchen die Tiere der Infektgruppe mehr Löcher als die übrigen Versuchstiere. Dies weist auf ein verändertes Explorationsverhalten hin.

Rearing (Männchen machen)

Tabelle 18: Anzahl der Ereignisse „Männchen machen“, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	0,2	±	0,3	0,2	±	0,3	1,8	±	1,0	0,5	±	0,5	0,3	±	0,5
-2	0,4	±	0,5	0,3	±	0,5	1,3	±	1,5	0,5	±	0,8	0,8	±	1,1
-1	1,1	±	1,6	0,6	±	0,5	1,4	±	1,5	0,5	±	0,7	1,1	±	1,2
OP	0,6	±	0,9	0,7	±	0,8	1,3	±	1,4	0,5	±	0,6	0,6	±	0,5
1	0,1	±	0,2	0,3	±	0,5	0,7	±	0,8	0,4	±	0,4	1,5	±	1,6
2	0,3	±	0,5	0,8	±	1,3	0,5	±	0,5	0,4	±	0,6	0,9	±	0,9
3	0,3	±	0,5	0,1	±	0,2	1,1	±	1,0	0,4	±	0,7	1,8	±	2,2
4	0,1	±	0,2	0,6	±	0,5	0,6	±	0,9	0,5	±	1,0	2,8	±	2,7
5	0,2	±	0,4	0,5	±	0,6	0,7	±	0,9	0,2	±	0,3	0,9	±	1,0
6	0,2	±	0,3	0,5	±	0,5	0,4	±	0,7	0,6	±	0,6	0,8	±	1,2
7	0,2	±	0,4	0,5	±	0,7	0,4	±	0,6	0,6	±	0,7	1,3	±	1,6
8	0,3	±	0,5	0,2	±	0,4	0,5	±	0,6	0,4	±	0,8	0,5	±	0,7
9	0,4	±	0,4	0,4	±	0,6	0,7	±	0,9	0,5	±	0,6	0,1	±	0,3
10	0,2	±	0,4	0,4	±	0,5	0,6	±	0,4	0,0	±	0,5	0,3	±	0,5
11	0,1	±	0,2	0,6	±	1,4	0,5	±	0,9	0,7	±	0,8	0,9	±	0,6
12	0,2	±	0,4	0,5	±	0,7	1,1	±	1,2	0,2	±	0,2	0,3	±	0,5
13	0,1	±	0,2	0,3	±	0,3	0,9	±	0,9	0,1	±	0,2	0,2	±	0,2
14	0,1	±	0,2	0,1	±	0,2	1,1	±	1,0	0,9	±	1,3	0,2	±	0,2
15	0,3	±	0,5	0,3	±	0,3	0,4	±	0,4	0,2	±	0,2	0,3	±	0,7
16	0,3	±	0,4	0,2	±	0,3	0,4	±	0,4	0,1	±	0,2	0,2	±	0,4
17	0,1	±	0,2	0,3	±	0,4	0,6	±	0,7	1,0	±	1,3	0,2	±	0,4
18	0,1	±	0,2	0,1	±	0,3	1,4	±	2,0	0,4	±	0,6	0,1	±	0,2
19	0,3	±	0,4	0,4	±	0,8	0,6	±	0,5	0,1	±	0,3	0,3	±	0,5
20	0,3	±	0,3	0,3	±	0,5	0,9	±	1,6	0,6	±	1,0	0,2	±	0,4
21	0,3	±	0,4	0,3	±	0,5	1,0	±	1,1	0,1	±	0,2	1,0	±	1,0

In *Tabelle 18* wird angegeben, wie oft die Tiere während eines Durchlaufs pro Tag Männchen machen (MW±SD). Die Häufigkeit mit der die Tiere Männchen machen, ist ein Maß für das ungerichtete Explorationsverhalten.

Der Kurvenverlauf der Kontroll-, der Sham- und der beiden EKZ-Gruppen ist ähnlich und liegt bei 0,1 bis 1,8 Ereignissen pro Durchlauf (siehe *Abbildung 25*). Die Anzahl der Ereignisse steigt in diesen Gruppen postoperativ nicht an. Dagegen machen die Tiere der Infekt-

gruppe im zeitlichen Verlauf in den ersten postoperativen Tagen vorübergehend tendenziell öfters Männchen. Am vierten Tag richten sich die Tiere der Infektgruppe pro Durchlauf $2,8 \pm 2,7$ mal auf.

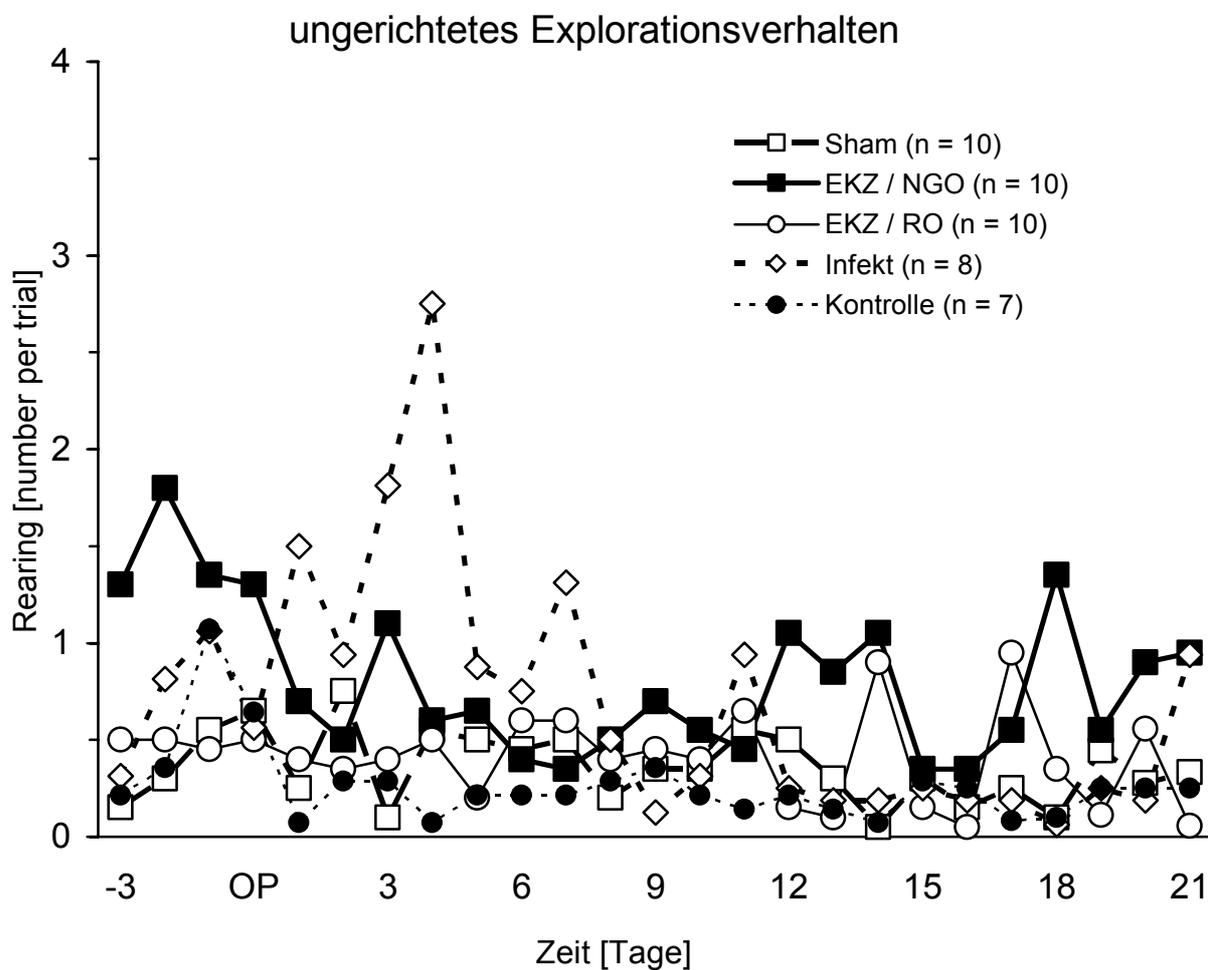


Abbildung 25: Durchschnittliche Häufigkeit, mit der die Tiere innerhalb eines Durchlaufs pro Tag Männchen machen. Die Verlaufskurve zeigt mit Tag -3 vor der Operation bis einschließlich Tag 0 (OP) die Ausgangswerte und bis Tag 21 die postoperative Phase.

3.8.3.2.2 Angstbezogene Parameter

Time on board (TOB)

Tabelle 19: Zeit [%], die pro Durchlauf auf dem Hole-Board verbracht wird, bezogen auf die gesamte Dauer des Durchlaufs, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
- 3	35%	±	7%	30%	±	9%	33%	±	9%	31%	±	10%	34%	±	7%
- 2	31%	±	6%	31%	±	9%	33%	±	5%	34%	±	9%	33%	±	7%
- 1	31%	±	6%	30%	±	7%	36%	±	10%	36%	±	7%	31%	±	9%
OP	24%	±	12%	32%	±	11%	28%	±	9%	29%	±	7%	32%	±	7%
1	26%	±	5%	36%	±	14%	33%	±	10%	38%	±	11%	29%	±	8%
2	30%	±	12%	35%	±	10%	34%	±	11%	31%	±	11%	32%	±	9%
3	30%	±	5%	20%	±	10%	37%	±	10%	27%	±	11%	33%	±	11%
4	30%	±	3%	29%	±	6%	37%	±	6%	32%	±	7%	28%	±	11%
5	33%	±	8%	32%	±	9%	34%	±	9%	32%	±	7%	33%	±	13%
6	33%	±	9%	25%	±	6%	29%	±	10%	32%	±	8%	39%	±	13%
7	33%	±	8%	25%	±	11%	31%	±	8%	26%	±	8%	38%	±	14%
8	27%	±	5%	24%	±	9%	33%	±	10%	28%	±	8%	33%	±	8%
9	30%	±	8%	28%	±	9%	33%	±	12%	31%	±	10%	41%	±	6%
10	29%	±	5%	26%	±	10%	26%	±	7%	30%	±	12%	38%	±	11%
11	36%	±	7%	29%	±	6%	33%	±	11%	35%	±	11%	42%	±	9%
12	34%	±	8%	30%	±	16%	37%	±	10%	31%	±	14%	41%	±	7%
13	39%	±	7%	38%	±	10%	38%	±	9%	35%	±	10%	46%	±	8%
14	35%	±	11%	32%	±	13%	45%	±	15%	35%	±	9%	36%	±	9%
15	33%	±	14%	33%	±	10%	36%	±	12%	34%	±	16%	36%	±	12%
16	39%	±	9%	32%	±	7%	40%	±	9%	33%	±	6%	41%	±	12%
17	36%	±	13%	31%	±	13%	41%	±	11%	34%	±	5%	38%	±	15%
18	37%	±	8%	31%	±	9%	38%	±	10%	38%	±	10%	40%	±	10%
19	32%	±	7%	37%	±	7%	37%	±	14%	35%	±	9%	42%	±	11%
20	35%	±	9%	36%	±	9%	35%	±	11%	38%	±	11%	47%	±	6%
21	37%	±	7%	36%	±	12%	37%	±	10%	32%	±	9%	39%	±	10%

In Tabelle 19 ist die Zeit [%] dargestellt, welche die Tiere während eines Durchlaufs pro Tag auf dem Hole-Board verbringen (MW±SD). Sie wird als TOB bezeichnet und ist ein Maß für die Angst und die Motivation der Tiere.

Es zeigen sich keine Unterschiede im Kurvenverlauf der verschiedenen Versuchsgruppen. Auch die Leistung der Tiere bleibt in allen Versuchsgruppen konstant und somit unbeeinflusst durch den operativen Eingriff. Betrachtet man den gesamten Zeitraum lässt sich eine tendenzielle Zunahme von TOB [%] gegen Ende des Versuchszeitraums feststellen.

Number of board entries (NBE)

Table 20: Häufigkeit, mit der das Hole-Board betreten wird, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	2,8	±	1,8	3,1	±	1,2	4,6	±	1,9	4,1	±	2,0	3,5	±	1,2
-2	2,9	±	2,2	3,2	±	1,6	4,3	±	1,5	4,0	±	1,2	2,8	±	1,1
-1	2,3	±	1,5	3,9	±	2,2	4,2	±	1,6	4,0	±	1,4	4,9	±	1,8
OP	2,6	±	1,5	3,6	±	1,5	4,0	±	2,0	3,9	±	1,5	4,0	±	1,2
1	2,7	±	1,5	3,1	±	1,9	3,6	±	1,6	4,3	±	1,4	5,9	±	2,9
2	2,3	±	0,8	3,3	±	1,7	3,4	±	1,8	3,6	±	1,5	5,4	±	2,9
3	2,0	±	0,8	3,0	±	1,4	4,8	±	2,5	3,9	±	1,7	8,3	±	5,7
4	1,9	±	1,2	3,7	±	1,4	3,1	±	1,1	3,8	±	1,8	6,9	±	3,4
5	2,6	±	1,2	3,6	±	1,0	3,7	±	1,8	2,8	±	1,1	6,1	±	4,1
6	1,9	±	0,7	2,4	±	1,2	3,4	±	2,3	3,6	±	2,3	3,9	±	2,6
7	2,2	±	0,7	2,9	±	2,1	2,6	±	1,2	3,0	±	1,5	5,8	±	4,1
8	2,0	±	1,0	2,5	±	2,5	2,8	±	1,2	2,6	±	1,5	3,4	±	1,6
9	2,6	±	1,4	2,5	±	1,4	2,9	±	1,4	3,3	±	1,0	3,5	±	2,0
10	1,8	±	0,8	2,3	±	1,9	2,2	±	0,9	2,6	±	1,4	2,9	±	1,3
11	2,2	±	0,9	2,5	±	1,7	2,7	±	1,7	3,2	±	1,4	4,9	±	1,6
12	2,1	±	1,5	2,2	±	1,3	3,0	±	1,7	2,5	±	1,4	3,3	±	0,9
13	1,9	±	0,8	2,3	±	1,6	2,8	±	1,4	2,1	±	0,9	3,1	±	0,9
14	1,6	±	0,4	1,7	±	0,5	3,0	±	1,5	3,4	±	2,2	3,3	±	1,1
15	1,9	±	1,1	1,7	±	0,7	1,9	±	0,8	2,8	±	1,2	2,5	±	0,9
16	1,8	±	0,6	2,1	±	1,0	2,2	±	0,6	2,1	±	0,8	2,1	±	0,9
17	2,1	±	1,0	2,2	±	1,0	2,5	±	1,2	3,2	±	1,5	2,6	±	0,7
18	1,4	±	0,5	1,9	±	1,0	3,3	±	2,6	2,2	±	0,7	2,3	±	0,6
19	2,1	±	0,5	2,1	±	1,6	2,1	±	0,6	2,2	±	0,7	2,4	±	0,9
20	2,1	±	1,4	2,5	±	2,1	3,2	±	2,5	2,8	±	1,1	2,5	±	1,1
21	1,3	±	0,4	1,7	±	0,8	2,8	±	1,3	1,9	±	0,6	2,8	±	1,1

In *Tabelle 20* wird dargestellt, wie oft die Tiere aller Versuchsgruppe in einem Durchlauf pro Tag das Hole-Board betreten ($MW \pm SD$). Die Häufigkeit der Hole-Board-Begehungen ist Ausdruck des Angstverhaltens und der Motivation der Tiere.

Es hebt sich die Gruppe der Infekttiere in ihrem zeitlichen Verlauf vorübergehend signifikant von den anderen Gruppen ab ($\text{Zeit}^2 \times \text{Gruppe}$: $p < 0,05$) (siehe *Abbildung 26*). Über den gesamten Versuchszeitraum gesehen, nimmt die Häufigkeit, mit der die Tiere der Kontroll-, der Sham- und der beiden EKZ-Gruppen das Hole-Board betreten, tendenziell ab. Die Tiere der Infektgruppe betreten dagegen in den ersten 11 Tagen nach dem operativen Eingriff das Hole-Board häufiger als vorher und öfter als die Tiere der anderen Versuchsgruppen. Am dritten Tag betreten die Infekttiere das Hole-Board mehr als doppelt so oft wie vor der chirurgischen Präparation.

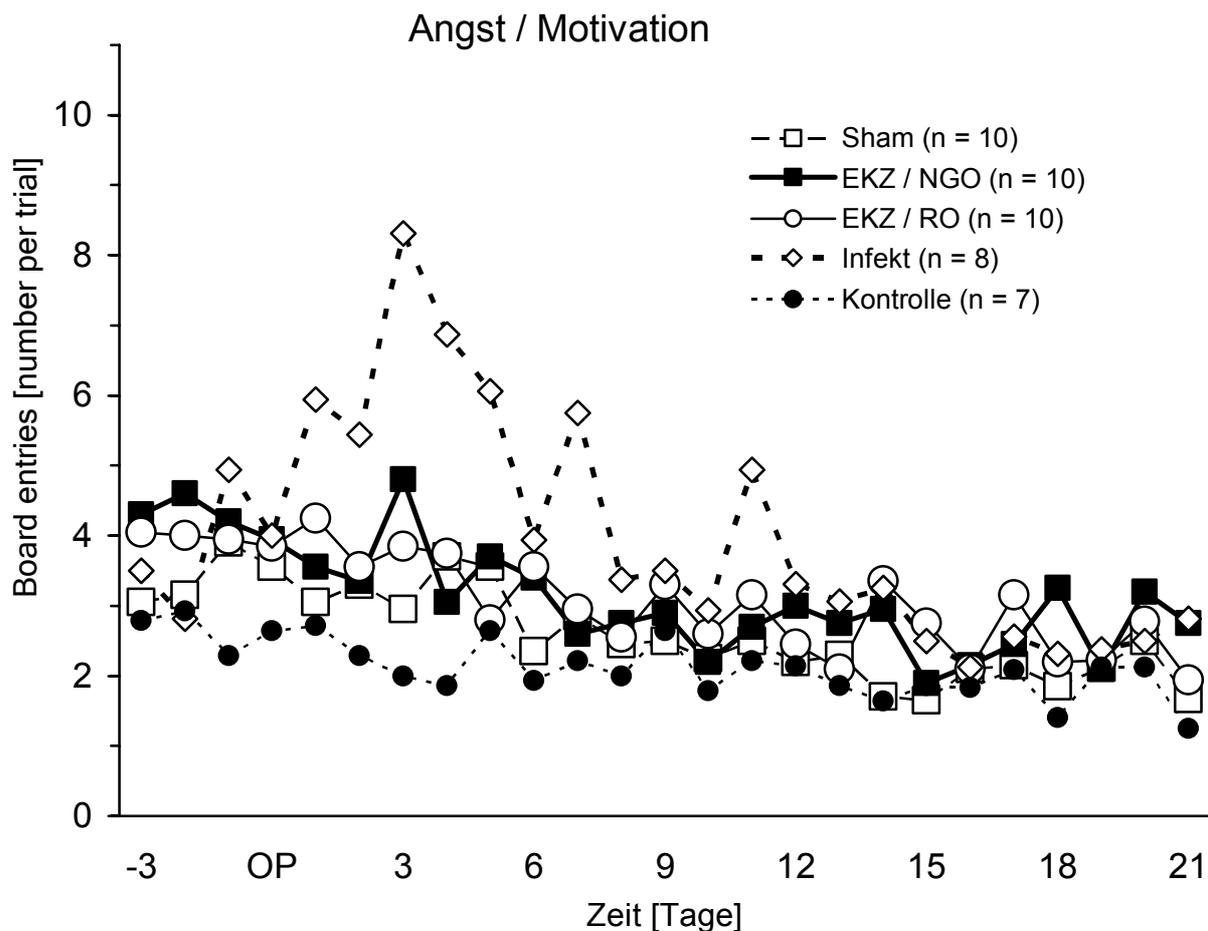


Abbildung 26: Durchschnittliche Anzahl der Ereignisse „Betritt Board“ eines Durchlaufs pro Tag. Die Verlaufskurve zeigt mit Tag -3 vor der Operation bis einschließlich Tag 0 (OP) die Ausgangswerte und bis Tag 21 die postoperative Phase.

Die Verlaufskurve zeigt, dass die Infektiere nach der OP vorübergehend signifikant häufiger das Hole-Board betreten als die Tiere der anderen Versuchsgruppen (Zeit² x Gruppe: $p < 0,05$). Dies ist streng genommen Ausdruck für ein vermindertes Angstverhalten.

Latency first entry on board (LFEB)

Tabelle 21: Zeitdauer [s] bis das Hole-Board erstmals betreten wird, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	2,6	±	1,4	4,2	±	3,0	2,6	±	3,9	4,7	±	3,2	3,5	±	2,0
-2	2,1	±	1,0	4,1	±	3,2	4,1	±	2,0	4,7	±	4,0	3,1	±	1,6
-1	1,6	±	0,9	3,4	±	2,8	2,6	±	1,9	4,3	±	2,8	1,8	±	0,7
OP	1,4	±	0,7	2,7	±	1,5	3,2	±	1,6	3,7	±	3,3	3,5	±	1,6
1	1,9	±	1,4	3,4	±	2,8	2,4	±	1,2	4,2	±	3,4	4,2	±	2,9
2	2,8	±	2,0	4,3	±	3,7	2,6	±	1,2	4,2	±	4,0	4,9	±	3,6
3	2,1	±	1,2	4,9	±	4,5	2,1	±	0,7	6,5	±	5,8	4,8	±	3,4
4	2,1	±	0,9	3,1	±	1,8	1,9	±	1,8	6,2	±	8,0	3,8	±	2,4
5	1,2	±	0,6	2,9	±	2,9	1,6	±	0,7	2,9	±	1,7	3,6	±	2,7
6	3,5	±	3,4	2,7	±	3,1	1,8	±	1,0	2,2	±	1,4	2,6	±	1,6
7	3,9	±	2,0	3,8	±	3,8	2,3	±	2,3	2,7	±	1,7	2,3	±	1,0
8	2,2	±	1,3	2,9	±	2,8	2,8	±	2,3	4,5	±	4,6	3,8	±	4,2
9	1,4	±	0,7	3,2	±	2,8	1,7	±	1,0	3,3	±	3,1	2,0	±	1,3
10	1,8	±	1,1	2,2	±	1,8	1,6	±	1,0	2,1	±	0,9	4,0	±	3,5
11	2,1	±	1,3	2,7	±	1,9	2,1	±	1,9	2,5	±	2,1	2,4	±	1,2
12	1,8	±	1,2	3,0	±	2,7	2,6	±	2,6	2,3	±	1,4	1,6	±	0,8
13	1,2	±	0,5	3,5	±	3,3	1,8	±	0,6	2,8	±	1,6	1,6	±	0,5
14	2,3	±	2,1	2,2	±	1,1	1,9	±	1,4	2,1	±	0,9	1,1	±	0,3
15	2,1	±	1,8	2,3	±	1,3	2,3	±	1,4	3,4	±	3,3	1,3	±	0,3
16	1,3	±	0,5	2,2	±	1,4	2,2	±	1,4	2,7	±	1,6	1,3	±	0,7
17	2,2	±	1,5	2,1	±	1,4	1,7	±	0,8	2,4	±	1,6	1,4	±	0,7
18	1,9	±	1,0	1,9	±	1,3	2,1	±	1,5	2,8	±	2,5	1,5	±	1,0
19	2,0	±	0,6	3,4	±	2,4	1,7	±	1,0	6,1	±	11,2	1,5	±	0,8
20	2,3	±	0,6	3,0	±	3,4	2,7	±	2,5	2,1	±	1,3	2,2	±	1,8
21	2,1	±	1,0	2,4	±	1,3	2,6	±	2,5	12,1	±	26,5	2,3	±	1,3

Die *Tabelle 21* gibt in Sek an, wie lange die Tiere pro Tag in einem Durchlauf brauchen, um das Hole-Board zu betreten an (MW ± SD). Dieser Parameter ist ein Indikator für das Angstverhalten der Tiere.

Abgesehen von der Gruppe EKZ/RO finden sich bei allen anderen Versuchsgruppen keine Veränderungen der Messwerte über den gesamten Zeitraum hinweg. Bei der Gruppe EKZ/RO liegt am dritten und vierten postoperativen Tag der Zeitpunkt für das Betreten des Hole-

Boards tendenziell über dem Durchschnittswert der anderen Gruppen. Eine zweite Abweichung erfolgt an den Tagen 19 und 21 nach der OP.

Time immobile (IMB)

Tabelle 22: Zeitraum [%], in dem die Tiere inaktiv sind, bezogen auf die gesamte Dauer des Durchlaufs, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor den operativem Eingriff bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	1%	±	3%	0%	±	0%
-2	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%
-1	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	2%	±	3%
OP	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	1%	0%	±	0%
1	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	5%	±	13%
2	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	1%	0%	±	1%	2%	±	6%
3	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	2%	±	7%	0%	±	1%
4	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	2%	±	4%	7%	±	19%
5	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	1%	0%	±	0%	3%	±	8%
6	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	1%	±	1%
7	0%	±	0%	5%	±	15%	0%	±	0%	3%	±	8%	1%	±	2%
8	0%	±	0%	5%	±	15%	0%	±	0%	1%	±	3%	1%	±	1%
9	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%
10	0%	±	0%	5%	±	14%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%
11	0%	±	0%	2%	±	7%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%
12	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%
13	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	1%	±	2%	0%	±	0%
14	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%
15	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	2%	±	3%	0%	±	0%
16	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%
17	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	1%	±	2%	0%	±	0%
18	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%
19	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	3%	±	9%	0%	±	0%
20	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	1%	0%	±	0%
21	0%	±	0%	0%	±	0%	0%	±	0%	7%	±	20%	0%	±	0%

In *Tabelle 22* wird die Zeit [%] aufgeführt, in welcher die Tiere inaktiv sind, bezogen auf die Gesamtdauer des Durchlaufs pro Tag (MW±SD). Inaktivität ist ein Zeichen von Angst, kann aber auch das Wohlbefinden der Tiere beschreiben.

Die Tiere der Kontroll- und der EKZ/NGO-Gruppe zeigen zu keinem Zeitpunkt des Versuchszeitraums Inaktivität. Die Tiere der Gruppe EKZ/RO sind während des gesamten Testzeitraums immer wieder tendenziell inaktiv. In der Sham-Gruppe tritt Inaktivität an verschiedenen Tagen nach dem operativen Eingriff auf, jedoch durchgehend mit einer hohen Standardabweichung. In der Infektgruppe zeigen die Tiere ab dem ersten bis zum achten postoperativen Tag immer wieder Phasen der Inaktivität. Im zeitlichen Verlauf sind die Tiere der Infektgruppe daher vorübergehend signifikant inaktiv (Zeit² x Gruppe: $p < 0,05$).

3.8.3.2.3 Soziale Affinität

Number of group contacts (NGC)

Tabelle 23: Anzahl der Kontakte zu den Artgenossen, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlauf pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	1,1	±	0,8	0,9	±	0,5	1,6	±	1,9	1,8	±	2,1	1,0	±	0,8
-2	1,6	±	2,1	1,2	±	1,1	1,9	±	1,5	1,2	±	1,1	0,9	±	0,6
-1	0,8	±	1,0	1,3	±	1,1	1,4	±	1,3	1,1	±	0,9	2,3	±	0,9
OP	1,3	±	1,1	1,4	±	0,8	1,5	±	1,4	1,4	±	1,3	2,5	±	2,6
1	0,7	±	0,6	1,1	±	1,2	1,3	±	1,3	1,6	±	1,0	3,2	±	3,0
2	0,9	±	1,2	1,9	±	1,8	1,3	±	1,1	1,1	±	1,2	2,1	±	2,2
3	0,9	±	0,7	0,8	±	0,5	1,3	±	1,3	1,9	±	2,2	5,4	±	8,6
4	0,7	±	0,8	1,1	±	0,9	1,2	±	1,0	1,1	±	0,9	4,1	±	3,6
5	0,6	±	0,5	1,1	±	0,9	1,3	±	1,1	0,9	±	1,0	3,9	±	5,8
6	0,4	±	0,4	1,1	±	1,7	0,8	±	0,8	1,2	±	1,2	1,7	±	1,9
7	0,9	±	0,4	1,1	±	1,2	0,8	±	0,9	1,5	±	2,3	3,7	±	4,9
8	0,5	±	0,5	0,7	±	0,6	0,7	±	0,7	1,1	±	1,5	1,5	±	1,9
9	0,9	±	0,8	0,6	±	0,6	0,6	±	0,7	1,5	±	2,1	0,5	±	0,7
10	0,5	±	0,6	1,0	±	1,6	0,7	±	1,0	0,5	±	0,5	0,8	±	1,0
11	0,3	±	0,4	0,8	±	1,6	0,5	±	0,5	1,2	±	1,4	1,2	±	1,1
12	0,3	±	0,5	1,2	±	1,7	0,6	±	1,0	0,4	±	0,6	0,9	±	0,7
13	0,3	±	0,5	0,7	±	0,7	0,5	±	0,5	0,5	±	0,8	0,8	±	0,7
14	0,1	±	0,2	0,2	±	0,5	0,7	±	0,6	0,8	±	0,7	1,1	±	1,0
15	0,4	±	0,3	0,2	±	0,3	0,2	±	0,2	0,9	±	1,6	0,7	±	0,9
16	0,3	±	0,4	0,5	±	0,7	0,4	±	0,5	0,3	±	0,5	0,4	±	0,3
17	0,3	±	0,4	0,4	±	0,2	0,5	±	0,7	0,6	±	0,7	0,4	±	0,4
18	0,0	±	0,0	0,4	±	0,5	1,1	±	1,9	0,3	±	0,5	0,7	±	0,6
19	0,3	±	0,3	0,7	±	0,8	0,5	±	0,6	0,2	±	0,2	0,7	±	0,7
20	0,3	±	0,4	0,6	±	0,8	0,6	±	0,6	0,7	±	0,9	0,4	±	0,5
21	0,0	±	0,0	0,3	±	0,5	0,8	±	0,8	0,2	±	0,3	0,6	±	0,7

In Tabelle 23 ist die Anzahl der Kontakte (NGC) zu den Artgenossen innerhalb eines Durchlaufs pro Tag aufgeführt (MW± SD). NGC ist ein Maß für den Grad der Gruppenzugehörigkeit und das Angstverhalten.

Die Tiere der Kontroll-, der Sham-, und der beiden EKZ-Gruppen zeigen konstante Ausgangswerte von durchschnittlich 1,3 Gruppenkontakten pro Durchlauf (siehe *Abbildung 27*). Im Verlauf des gesamten Versuchszeitraums nehmen die Kontakte zu den Artgenossen in diesen Gruppen tendenziell noch weiter ab. Der Kurvenverlauf der Infektgruppe zeigt bereits an den Tagen -1 und 0 eine geringfügige Zunahme der Kontakte zu den Artgenossen. Im Zeitraum vom ersten bis einschließlich siebten postoperativen Tag schnuppern die Infekttiere signifikant häufiger als die Tiere anderer Versuchsgruppen durch die Trennwand hindurch zu den Artgenossen hinüber. Im zeitlichen Verlauf haben die Tiere der Infektgruppe vorübergehend signifikant mehr Gruppenkontakte ($\text{Zeit}^2 \times \text{Gruppe}$: $p < 0,05$).

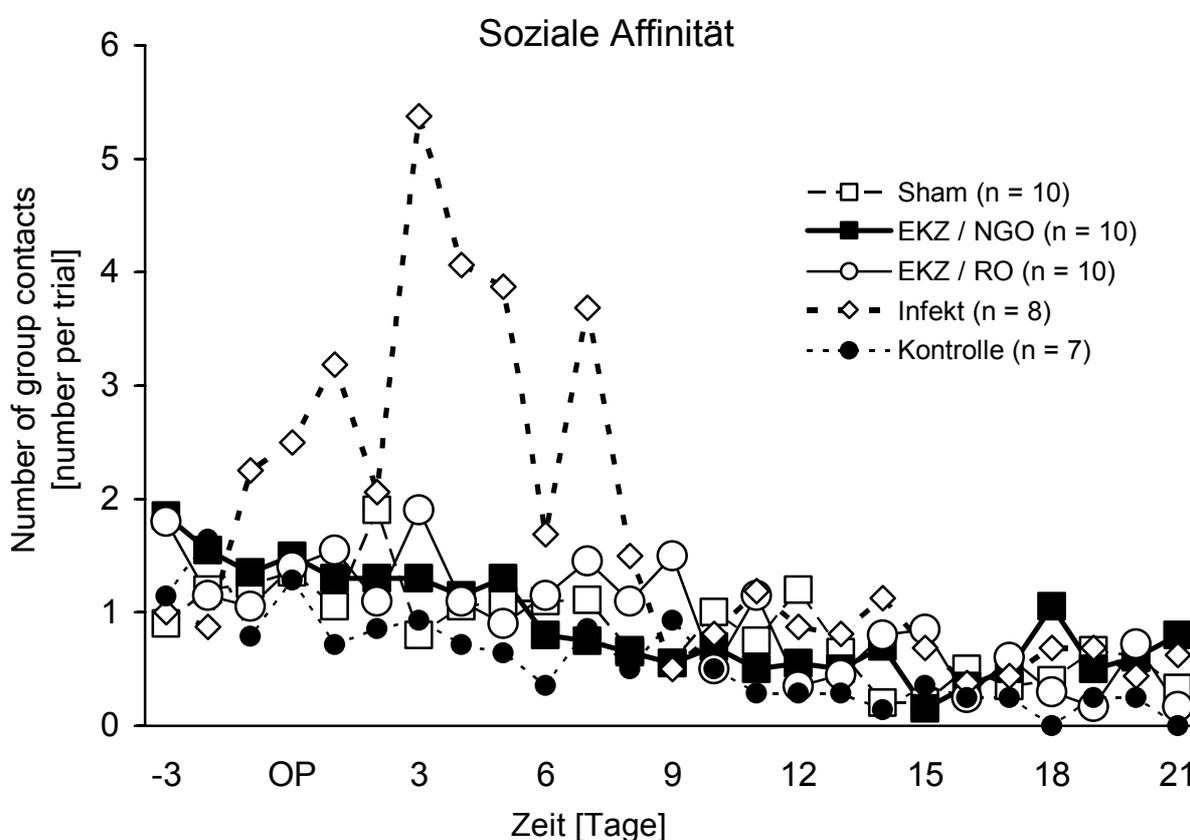


Abbildung 27: Durchschnittliche Häufigkeit der Kontaktaufnahme zu den Artgenossen innerhalb eines Durchlaufs pro Tag. Die Verlaufskurve zeigt mit Tag -3 vor der Operation bis einschließlich Tag 0 (OP) die Ausgangswerte und bis Versuchsende Tag 21 die postoperative Phase.

Der Kurvenverlauf zeigt, dass die Tiere der Infektgruppe nach der Operation vorübergehend signifikant häufiger Kontakt zu den Artgenossen aufnehmen als die Tiere der anderen Versuchsgruppen ($\text{Zeit}^2 \times \text{Gruppe}$: $p < 0,05$). Dies gibt Hinweise auf ein verändertes Angstverhalten.

Group contact

Tabelle 24: Zeitraum [%], in dem die Tiere Kontakt zu den Artgenossen haben, bezogen auf die gesamte Dauer des Durchlaufs, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor der OP bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	2,1%	±	1,7%	1,1%	±	0,7%	3,3%	±	2,1%	2,3%	±	2,4%	1,1%	±	0,9%
-2	1,3%	±	1,2%	1,6%	±	1,8%	2,3%	±	3,9%	1,3%	±	1,3%	1,0%	±	0,8%
-1	0,6%	±	0,8%	2,1%	±	1,8%	2,2%	±	2,1%	2,0%	±	2,8%	3,8%	±	2,4%
OP	1,7%	±	1,6%	2,1%	±	1,5%	3,5%	±	3,6%	2,2%	±	1,6%	3,5%	±	2,7%
1	1,5%	±	1,7%	1,1%	±	1,5%	2,5%	±	2,4%	2,2%	±	1,4%	4,1%	±	2,8%
2	1,2%	±	1,3%	1,9%	±	1,2%	3,0%	±	2,4%	1,2%	±	1,2%	2,4%	±	1,9%
3	1,7%	±	1,2%	0,8%	±	1,0%	2,1%	±	2,1%	3,1%	±	3,2%	3,2%	±	2,4%
4	1,3%	±	1,3%	1,4%	±	1,0%	3,1%	±	3,4%	1,2%	±	1,0%	2,7%	±	1,9%
5	0,5%	±	0,5%	1,2%	±	1,3%	3,1%	±	4,8%	1,5%	±	1,6%	2,4%	±	2,2%
6	0,0%	±	0,0%	1,0%	±	1,6%	2,1%	±	3,7%	0,9%	±	0,8%	0,9%	±	0,9%
7	1,3%	±	1,1%	1,5%	±	1,5%	1,2%	±	1,3%	0,7%	±	0,8%	2,7%	±	3,2%
8	0,8%	±	1,1%	0,9%	±	1,0%	1,2%	±	1,9%	1,6%	±	2,1%	2,7%	±	3,1%
9	1,2%	±	1,4%	0,7%	±	0,7%	1,2%	±	1,4%	1,5%	±	1,3%	0,9%	±	1,3%
10	0,4%	±	0,5%	0,8%	±	1,6%	1,6%	±	3,4%	0,9%	±	1,4%	1,6%	±	2,2%
11	0,1%	±	0,3%	0,1%	±	0,3%	1,2%	±	2,0%	1,5%	±	2,0%	1,8%	±	1,9%
12	0,2%	±	0,4%	0,7%	±	1,0%	1,3%	±	2,6%	0,4%	±	0,6%	1,7%	±	1,4%
13	0,2%	±	0,4%	0,7%	±	1,2%	1,2%	±	1,4%	0,7%	±	0,9%	1,4%	±	1,3%
14	0,1%	±	0,3%	0,5%	±	0,9%	0,9%	±	1,0%	1,3%	±	1,5%	2,6%	±	2,2%
15	0,6%	±	0,8%	0,3%	±	0,8%	0,5%	±	1,0%	1,5%	±	2,3%	0,9%	±	1,3%
16	0,5%	±	0,8%	0,8%	±	1,0%	0,7%	±	1,0%	0,4%	±	0,8%	0,9%	±	1,1%
17	0,3%	±	0,5%	1,1%	±	0,9%	0,7%	±	0,9%	1,4%	±	1,9%	1,1%	±	1,2%
18	0,0%	±	0,0%	0,6%	±	0,7%	2,3%	±	3,7%	0,5%	±	0,8%	1,0%	±	0,9%
19	0,5%	±	0,9%	0,7%	±	0,9%	0,9%	±	1,0%	0,2%	±	0,3%	1,4%	±	2,1%
20	0,4%	±	0,7%	0,8%	±	0,9%	0,9%	±	1,2%	1,2%	±	1,7%	1,1%	±	1,4%
21	0,0%	±	0,0%	0,4%	±	0,6%	1,9%	±	2,0%	0,4%	±	0,7%	1,3%	±	1,5%

Die Tabelle 24 zeigt die Gesamtzeit [%] an, in der die Tiere während eines Durchlaufs pro Tag Kontakt zu den Artgenossen aufnehmen (MW±SD). Diese Zeit wird bezogen auf die gesamte Dauer des Durchlaufs. Sie ist ein Maß für den Grad der Gruppenzugehörigkeit und die Ängstlichkeit der Tiere.

Tendenziell zeigt sich eine Verkürzung der Kontaktzeit pro Durchlauf in allen Gruppen über den gesamten Testzeitraum hinweg. Postoperativ findet sich nur in der Infektgruppe ein kurzfristiger tendenzieller Anstieg der Zeit für die Kontaktaufnahme zu den Artgenossen.

3.8.3.2.4 Erregung

Groom (Putzen)

Tabelle 25: Zeitraum [%], in dem die Tiere mit Putzen beschäftigt sind, bezogen auf die gesamte Dauer des Durchlaufs, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor der OP bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)		Sham (n = 10)		EKZ / NGO (n = 10)		EKZ / RO (n = 10)		Infekt (n = 8)	
	MW	± SD	MW	± SD	MW	± SD	MW	± SD	MW	± SD
-3	0%	± 0%	0%	± 1%	0%	± 0%	1%	± 1%	0%	± 0%
-2	0%	± 0%	0%	± 1%	0%	± 0%	0%	± 0%	0%	± 0%
-1	0%	± 1%	0%	± 0%	0%	± 1%	0%	± 0%	0%	± 1%
OP	1%	± 1%	0%	± 0%	0%	± 1%	1%	± 1%	1%	± 2%
1	0%	± 0%	0%	± 0%	1%	± 2%	2%	± 2%	2%	± 4%
2	4%	± 11%	1%	± 1%	3%	± 5%	1%	± 2%	3%	± 3%
3	0%	± 1%	0%	± 0%	1%	± 2%	1%	± 1%	8%	± 13%
4	0%	± 1%	0%	± 0%	0%	± 0%	1%	± 1%	3%	± 5%
5	0%	± 0%	1%	± 2%	1%	± 2%	0%	± 0%	5%	± 4%
6	0%	± 0%	1%	± 1%	2%	± 5%	2%	± 2%	2%	± 2%
7	0%	± 0%	0%	± 0%	1%	± 2%	0%	± 0%	1%	± 2%
8	0%	± 1%	0%	± 1%	0%	± 0%	1%	± 2%	1%	± 2%
9	0%	± 1%	0%	± 1%	0%	± 0%	1%	± 1%	1%	± 2%
10	0%	± 0%	0%	± 0%	0%	± 0%	0%	± 1%	2%	± 3%
11	0%	± 0%	0%	± 1%	0%	± 1%	1%	± 2%	1%	± 2%
12	0%	± 0%	0%	± 1%	1%	± 1%	0%	± 0%	1%	± 1%
13	0%	± 0%	0%	± 1%	0%	± 0%	0%	± 1%	0%	± 0%
14	1%	± 2%	0%	± 0%	1%	± 1%	1%	± 2%	1%	± 2%
15	0%	± 0%	0%	± 0%	0%	± 0%	0%	± 1%	0%	± 0%
16	0%	± 1%	0%	± 0%	0%	± 0%	1%	± 1%	0%	± 0%
17	0%	± 0%	0%	± 0%	0%	± 0%	0%	± 1%	0%	± 0%
18	0%	± 1%	0%	± 1%	0%	± 0%	1%	± 1%	0%	± 0%
19	0%	± 0%	0%	± 0%	0%	± 0%	0%	± 0%	1%	± 2%
20	0%	± 0%	0%	± 0%	0%	± 1%	0%	± 0%	0%	± 0%
21	0%	± 0%	0%	± 0%	0%	± 0%	0%	± 0%	0%	± 0%

In *Tabelle 22* wird die Zeit [%] angegeben, in der sich die Tiere innerhalb eines Durchlaufs pro Tag putzen, bezogen auf die Gesamtdauer des Durchlaufs. Das Putzverhalten gibt Hinweis auf den Erregungszustand der Tiere.

Präoperativ putzen sich die Tiere aller Versuchsgruppen während des modifizierten Hole-Board-Tests gar nicht, oder nur in geringem Maße (bis zu 1 % der Gesamtzeit). Nach dem operativen Eingriff zeigen sich bei den verschiedenen Versuchsgruppen unterschiedliche Verläufe (siehe *Abbildung 28*). In der Sham-Gruppe steigt die fürs Putzen benötigte Zeit nie über 1 % der Gesamtzeit an. Ein einmaliger Anstieg der Putzzeit auf 4 % der Gesamtdauer des Durchlaufs findet sich bei den Kontrolltieren am zweiten postoperativen Tag. Von dieser Ausnahme abgesehen, bleiben die Putzzeiten der Kontrolltiere im Bereich der Ausgangswerte. Die Tiere der beiden EKZ-Gruppen putzen sich in den ersten Tagen nach dem Eingriff bis zum sechsten postoperativen Tag tendenziell geringfügig mehr als die Tiere der Kontroll- und der Sham-Gruppe. Für die Tiere der Infektgruppe konnte kein signifikanter Gruppenunterschied gegenüber den anderen Versuchsgruppen ermittelt werden, jedoch putzen sich die Infekttiere postoperativ vorübergehend signifikant länger als vor dem operativen Eingriff ($\text{Zeit}^2 \times \text{Gruppe}: p < 0,05$). Die Kurve steigt am ersten und zweiten Tag nach dem operativen Eingriff langsam an und erreicht am dritten postoperativen Tag ihr Maximum. Anschließend fallen die Putzzeiten erneut bis auf 1 % am siebten postoperativen Tag ab und steigen nur noch am neunten postoperativen Tag einmalig auf 2 % an.

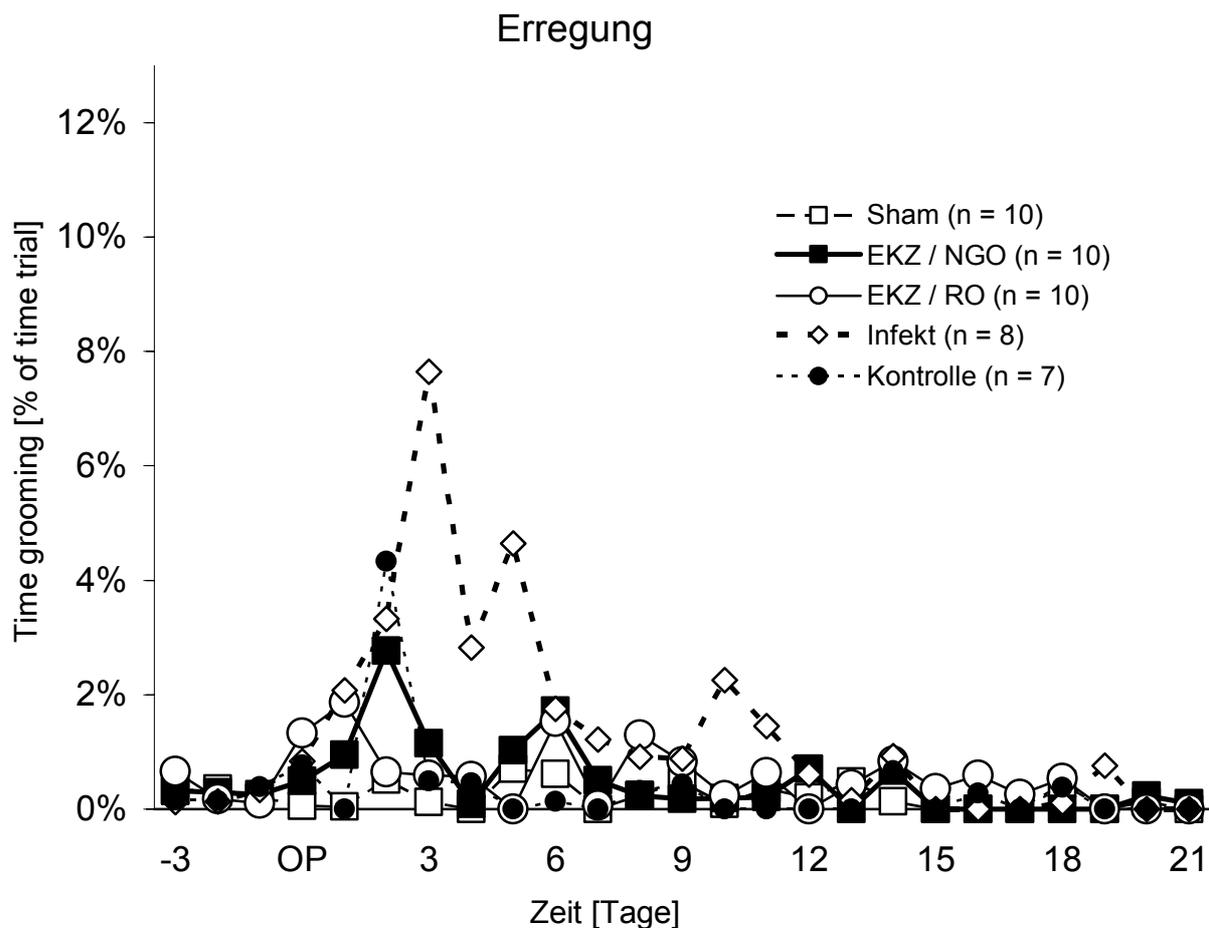


Abbildung 28: Zeitspanne [%] eines Durchlaufs pro Tag, in dem sich die Tiere putzen, bezogen auf die gesamte Dauer des Durchlaufs. Die Verlaufskurve beinhaltet mit dem Tag -3 vor der OP bis einschließlich Tag 0 (OP) die Ausgangswerte und bis Versuchsende Tag 21 die postoperative Phase.

Der Kurvenverlauf zeigt, dass sich die Tiere der Infektgruppe nach der Operation vorübergehend signifikant länger putzen als vor der OP ($\text{Zeit}^2 \times \text{Gruppe}: p < 0,05$). Die Putzdauer gibt Hinweise auf den Erregungszustand der Tiere.

Bolus (Kotabsatz)

Tabelle 26: Häufigkeit des Kotabsatzes, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor der OP bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			Bypass / alt (n = 10)			Bypass / neu (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
-2	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
-1	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
OP	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
1	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
2	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
3	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2
4	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
5	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
6	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
7	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2
8	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,1	±	0,2	0,0	±	0,0
9	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
10	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
11	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
12	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
13	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
14	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
15	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
16	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
17	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
18	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
19	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
20	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
21	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0

In *Tabelle 26* wird die Häufigkeit angegeben, mit der die Tiere innerhalb eines Durchlaufs pro Tag Kot absetzten. Das Absetzen von Kot ist ein Indikator für die Erregung der Tiere.

Über den gesamten Versuchszeitraum hinweg zeigen die Tiere aller Versuchsgruppen während des Hole-Board-Tests kaum Kotabsatz. Allein am dritten und siebten postoperativen Tag in der Infektgruppe und am achten postoperativen Tag in der Gruppe EKZ/RO setzen einzelne Tiere Kot ab.

3.8.3.3 Motorische Funktion

Table 27: Fresszeit (time food intake) [s], angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.

Tag	Kontrolle (n = 7)			Sham (n = 10)			EKZ / NGO (n = 10)			EKZ / RO (n = 10)			Infekt (n = 8)		
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD
-3	27,9	±	8,9	23,3	±	6,6	16,7	±	7,2	20,6	±	4,6	21,1	±	4,5
-2	25,3	±	10,1	23,5	±	9,1	20,7	±	6,3	21,5	±	4,7	20,9	±	5,0
-1	22,8	±	8,4	22,35	±	5,8	17,2	±	4,5	19,9	±	4,1	21,5	±	8,5
OP	19,6	±	5,3	19,3	±	6,9	18,5	±	7,6	21,4	±	6,7	16,1	±	4,2
1	20,8	±	5,4	20,7	±	6,1	15,7	±	6,4	22,0	±	10,6	17,9	±	4,2
2	21,3	±	5,3	19,9	±	5,8	15,6	±	3,1	23,7	±	11,6	17,7	±	4,9
3	21,1	±	4,2	24,8	±	4,5	15,9	±	6,1	19,7	±	5,2	19,6	±	5,1
4	20,6	±	4,5	20,2	±	3,7	15,7	±	3,8	21,6	±	6,8	19,7	±	4,8
5	21,6	±	7,0	20,4	±	4,4	15,9	±	2,4	19,4	±	6,1	22,2	±	8,0
6	23,4	±	5,2	20,3	±	4,1	16,5	±	4,7	22,6	±	5,5	16,8	±	2,7
7	20,3	±	6,8	22,1	±	7,2	16,1	±	3,9	22,1	±	4,1	18,4	±	5,7
8	23,1	±	6,3	19,1	±	5,4	17,2	±	4,9	19,6	±	2,2	19,9	±	3,5
9	18,4	±	6,7	19,6	±	6,8	16,7	±	3,1	19,7	±	5,8	16,8	±	3,1
10	18,7	±	5,6	20,6	±	5,4	15,2	±	2,8	17,9	±	2,7	16,6	±	4,5
11	20,0	±	6,7	20,6	±	7,4	15,6	±	4,0	19,2	±	4,7	16,5	±	3,4
12	19,5	±	6,0	18,3	±	9,8	15,2	±	6,2	16,6	±	5,0	15,6	±	2,3
13	18,3	±	8,3	17,5	±	6,5	13,4	±	4,5	18,4	±	5,2	14,8	±	2,9
14	16,1	±	4,6	17,4	±	6,2	13,0	±	2,5	15,6	±	4,3	16,1	±	3,2
15	17,4	±	7,2	18,0	±	4,6	11,9	±	5,0	13,6	±	4,7	15,5	±	4,3
16	17,0	±	5,8	17,0	±	4,8	14,0	±	6,3	13,0	±	4,3	12,1	±	3,3
17	17,3	±	7,1	18,1	±	6,0	12,5	±	3,0	15,6	±	3,2	16,8	±	5,8
18	16,4	±	3,6	19,5	±	7,3	12,4	±	2,9	15,2	±	5,4	16,0	±	5,6
19	16,3	±	3,4	17,3	±	3,5	14,0	±	4,9	15,9	±	4,4	15,5	±	4,9
20	22,3	±	10,6	18,4	±	7,2	12,7	±	3,4	14,5	±	4,3	12,6	±	2,9
21	17,6	±	3,5	18,1	±	7,0	14,4	±	3,8	14,9	±	3,6	14,1	±	4,2

In *Table 27* sind die Fresszeiten der Tiere eines Durchlaufs pro Tag angegeben (MW ± SD). Die Fresszeit ist ein sehr selektiver Parameter für die Motorik der Vorderpfote und das prozedurale Gedächtnis.

Postoperativ kommt es in keiner der Versuchsgruppen zu einer Einschränkung der motorischen Funktion. Jedoch zeigt sich bei allen Gruppen über den gesamten Testzeitraum hinweg eine tendenzielle Verkürzung der Fresszeit.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Modell der extrakorporalen Zirkulation

Die Gründe für das Auftreten neurokognitiver und neurologischer Defizite nach EKZ mit HLM sind noch nicht hinreichend geklärt. Es ist daher notwendig, zugrunde liegende Ursachen und Pathomechanismen in einem geeigneten, einfach reproduzierbaren und kontrollierten Tiermodell zu untersuchen. Einen zweiten Schwerpunkt stellt die Entwicklung neuroprotektiver Strategien dar, die Auftreten und Ausmaß der Schädigungen vermindern sollen.

Die Ratte erscheint bei der Suche nach einem Tiermodell aus vielerlei Gründen als optimales Versuchstier.

Zum einen ist die Anatomie des Herzens bei Ratte und Mensch vergleichbar. Die einzig wichtige Abweichung tritt auf der venösen Seite auf, da die Ratte zwei Venae cavae superiores besitzt (PRAKASH 1954; BIVIN et al. 1979).

Auch bei einem anatomischen und funktionellen Vergleich des Gehirns von Mensch und Ratte, zeigen sich Parallelen. Vergleicht man den frontalen Kortex bei beiden Spezies, finden sich zwar erhebliche Unterschiede im relativen Volumen der Gehirnstruktur und im Verhaltensrepertoire an sich. Jedoch zeigt sich eine bemerkenswerte Übereinstimmung bei der Funktion des frontalen Kortex, da bei Läsionen in diesem Bereich, bei Mensch und Ratte ähnliche Symptomenkomplexe auftreten (KOLB 1984). Auch bei einem ganz allgemeinen Vergleich der kognitiven Prozesse bei Menschen und Wirbeltieren, findet sich ein beträchtliches Ausmaß an Gemeinsamkeiten, v. a. was Lernprozesse angeht (MACPHAIL 1996).

Der Vorteil der Ratte liegt darin, dass ihre Physiologie und Pathophysiologie mittlerweile gut erforscht sind und viele neurokognitive und neurologische Verhaltenstests (siehe auch Kapitel 2.3.2.1 und 2.3.2.2) speziell für die Ratte entwickelt wurden. Weiterhin wurde sie schon oftmals für Modelle zur Erforschung zerebraler Schädigung genutzt.

Ein weiterer Vorteil ergibt sich daraus, dass Rattenmodelle kostengünstiger, mit geringerem personellen Aufwand durchgeführt werden können als Modelle mit größeren Säugetieren (BALLAUX et al. 1999).

Allerdings ist auch die Entwicklung eines entsprechenden Rattenmodells für die EKZ mit HLM nicht ohne Schwierigkeiten.

Da in der vorliegenden Arbeit insbesondere auch kognitive Langzeitschäden untersucht werden sollen, ist ein Langzeitüberleben der Tiere nach dem chirurgischen Eingriff besonders wichtig (NEWMAN et al. 2001a). Aus diesem Grund ist die Durchführung einer Sternotomie, wie sie beim Menschen standardmäßig durchgeführt wird, hier nicht möglich, da die Eröffnung des Brustkorbs auch immer mit einer Durchtrennung der Pektoralismuskulatur einhergeht. Der uneingeschränkte und schmerzlose Gebrauch der Brustmuskulatur ist für die Ratte jedoch essentiell, da die Vordergliedmaßen für die Futteraufnahme notwendig sind. Tierstudien an Ratten, bei denen eine Sternotomie erfolgt, bedeuten daher nur kurze Überlebenszeiten für die Tiere (SUBRAMANIAN et al. 1968; TRIGGIANI et al. 1970; WEHBERG et al. 1996). Daher wird bei dem hier verwendeten Tiermodell eine periphere Kanülierung durchgeführt. Diese Art der Kanülierung wurde bereits früher verwendet, allerdings mit dem Problem einer unzureichenden venösen Drainage. Während der EKZ könnten daher nur Blutflüsse erreicht werden, die weit unterhalb des normalen HZV der Ratte lagen. GROCOTT et al. (2001) beschrieben erstmalig eine periphere Kanülierung, die eine vollständige Drainage der Hohlvenen ermöglicht. Durch die optimierte venöse Drainage kann man hier von einer vollständigen extrakorporalen Zirkulation sprechen, die ohne zusätzliche Beatmung des Tieres auskommt und der klinischen Situation beim Menschen nahe kommt. Jedoch ist die Dauer der EKZ bei GROCOTT et al. (2001) mit 60 min sehr kurz und die Überlebenszeit der Tiere, die 12 Tage umfasst, lässt keine ausreichende Beurteilung neurokognitiver Langzeitschäden zu. In der vorliegenden Arbeit umfasst die Nachbeobachtungszeit der Tiere 21 Tage, wodurch Langzeitschäden besser erfasst werden können. Zum anderen entspricht eine EKZ-Dauer von 90 min eher der klinischen Situation beim Menschen.

Lange Zeit war es technisch nicht möglich, einen Oxygenator zu entwickeln, der an die Größe der Ratte adaptiert ist, d.h. der Oxygenator und damit auch das Füllungsvolumen der EKZ waren relativ zu groß für die Ratte im Vergleich mit der EKZ beim Menschen. Dadurch sind größere Fremdblutmengen und mehr Spendertiere notwendig, um den Kreislauf aufzufüllen, weswegen der Übertragbarkeit des Tiermodells auf die klinische Situation beim Menschen Grenzen gesetzt sind. So ist auch der bei GROCOTT et al. (2001) verwendete Neugeborenen-oxygenator mit einem Füllungsvolumen von 34 ml, im Vergleich zur Situation beim Menschen, für die Ratte 15fach überdimensioniert und erfordert die Verwendung von zwei Spendertieren zur Füllung der EKZ. In der vorliegenden Arbeit konnte dies durch die Konstruktion eines an die Größe der Ratte adaptierten Oxygenators mit einem Füllungsvolumen von 4 ml vermieden werden. So ist die Fremdblutmenge im Ratten-oxygenator sehr viel geringer und es muss nur ein Spendertier zur Füllung der EKZ geopfert werden.

4.1.2 Neurologisch-motorische Tests

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden eine Reihe von Verhaltenstest ausgewählt, um ein möglichst breites Spektrum der motorischen Fähigkeiten erfassen zu können und Aufschluss über das Allgemeinbefinden der Tiere zu erhalten. Zur Untersuchung auftretender neurologisch-motorischer Defizite wird ein Punktebewertungssystem angewendet. Das Punktesystem basiert auf einem Bewertungsschema nach COMBS und D'ALECY (1987), das in modifizierter Form mehrfach bei neurologischen Untersuchungen verwendet wurde (COMBS und D'ALECY 1987; GIONET et al. 1991; GROCOTT et al. 2001). Die Ergebnisse aller neurologisch-motorischer Tests werden zu einem Gesamtscore zusammengefasst, so dass eine klinische Beurteilung des neurologisch-motorischen Status möglich ist.

Die neurologische Untersuchung setzt sich zusammen aus sechs verschiedenen Kategorien, die mit unterschiedlichen Punktzahlen bewertet werden.

In der Kategorie „Bewusstsein“ wird der Funktionszustand der kortikalen und thalamischen Hirnareale beurteilt. Wichtig sind in dieser Kategorie, ebenso wie in der Kategorie „Laufen“, in der Bewegungsabläufe und –fähigkeit der Tiere untersucht wird, die Erfahrung des Untersuchers. Des Weiteren ist auf eine möglichst objektive Bewertung des Verhaltens und die Rücksichtnahme auf individuelle Unterschiede im Temperament der Tiere zu achten.

Das Pflegeverhalten ist ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung des Allgemeinbefindens und der Emotionalität der Tiere. Wenn die Tiere nicht direkt beim Putzen beobachtet werden, können Beschaffenheit und Verschmutzungen des Haarkleids Aufschluss über das Putzverhalten geben. Wichtig ist die Unterscheidung, ob das Allgemeinbefinden reduziert, oder die Motorik der Vorder- und Hintergliedmassen eingeschränkt ist.

Mit dem Drahtgittertest und bei der Bewertung des Kletterverhaltens werden insbesondere Gleichgewichtssinn, Muskelkraft und Stellreflexe beurteilt. Bei diesen Untersuchungen muss v. a. auf die Motivation der Ratte geachtet werden. Mit der täglichen Durchführung wird das Tier an den Untersucher und den Testaufbau gewöhnt und lernt, dass es sich, beispielsweise beim Drahtgittertest, gefahrlos auf die weiche Schaumstoffunterlage fallen lassen kann. Dies kann zu einer Abnahme der Motivation beitragen und dazu führen, dass sich die Tiere nicht mehr anstrengen und bewusst fallen lassen.

Um Fehler bei der Beurteilung zu vermeiden, muss der Untersucher genaue Kenntnisse über die Verhaltensweisen der Versuchstiere haben. Auch müssen die Tiere an den Untersucher gewöhnt sein, um Verhaltensänderungen, verursacht durch Stress oder Angst, möglichst zu vermeiden. Grundvoraussetzung ist eine objektive Beurteilung des Verhaltens. Wichtig ist

auch das Einhalten der Erholungsphasen für das Tier zwischen den einzelnen Tests, damit ein falsches Ergebnis, verursacht durch Überlastung des Tieres, vermieden werden kann.

Die Durchführung der neurologisch-motorischen Tests erfordert nur einen relativ geringen Zeitaufwand und nur wenige zusätzliche Utensilien. Durch die quantifizierbaren Verhaltens-tests und die aktive Testung der Leistungsfähigkeit, können möglicherweise Defizite erfasst werden, die bei nur passiver Beobachtung der Versuchstiere nicht offensichtlich gewesen wären (COMBS und D'ALECY 1987). Fraglich ist aber, ob dieses Punktesystem zur Bewertung neuromotorischer Schädigungen sensitiv genug ist, um auch schon geringfügige Abweichungen vom Verhalten erfassen zu können (GIONET et al. 1991).

Um die Aussagekraft der Tests weiter zu erhöhen, und eine differenziertere Beurteilung des neurologischen Defizits zu ermöglichen, könnten zusätzlich der Gleichgewichts-Balken-Test und der Balken-Geh-Test (siehe auch Kapitel 2.3.2.2) verwendet werden. Dadurch können der Gleichgewichtssinns und auftretende Asymmetrien in Haltungs- und Stellreaktionen besser erfasst werden (KOLB und WHISHAW 1985; COMBS und D'ALECY 1987).

4.1.3 Der Hole-Board-Test

Zum Erfassen neurokognitiver Schädigungen nach EKZ, wird der modifizierte Hole-Board-Test nach OHL eingesetzt (OHL et al. 2001a).

Ursprünglich wurde der mHBT für Spitzmäuse (*Tupaia belageri*), die der Familie der Insektenfresser angehören, entwickelt, um die Auswirkungen von chronischem psychosozialen Stress auf kognitive Prozesse zu untersuchen (OHL et al. 1998).

Der Test wurde für Nagetiere weiter modifiziert und v. a. zur Verhaltensphänotypisierung von Mäusen und für Rattenmodelle über Angstverhalten genutzt (OHL et al. 2001b; OHL et al. 2001c).

Im Gegensatz zu den Spitzmäusen, die bereits ab dem zweiten Tag stabile Ausgangswerte erreichen, benötigen die Ratten eine wesentlich längere und damit aufwendigere Trainingsphase. Ratten erreichen nach vorliegenden Untersuchungen etwa ab dem 10.Tag eine stabile Leistung.

Der mHBT ist ein visuell-räumlicher Test, der das deklarative Gedächtnis und das Arbeitsgedächtnis untersucht. In der vorliegenden Studie liegt der Schwerpunkt auf dem Vergessen von gelernten Informationen und auf der visuellen Komponente des Tests. In der 14-tägigen Lernphase erlernen die Tiere den Test und zeigen am Ende der präoperativen Phase eine konstant gute Leistung. Nach dem operativen Eingriff wird überprüft, ob es zu einer Beeinträchtigung des deklarativen Gedächtnisses als Bestandteil des Langzeitgedächtnisses, oder des Arbeitsgedächtnis, das dem Kurzzeitgedächtnis zugeordnet ist, kommt. Der mHBT dient daher der Erfassung und Beurteilung von Lern- und Gedächtnisprozessen

Neben diesen kognitiven Parametern deckt der mHBT auch eine Vielzahl an Verhaltensparametern ab. Im Unterschied zu anderen Verhaltenstests, deren Aussagekraft sich meist auf einen speziellen Parameter beschränkt, können im mHBT eine breite Palette an Verhaltensdimensionen erfasst werden. Der mHBT erlaubt die Untersuchung von Angst- und Sozialverhalten, Erregung, gerichteter und ungerichteter Exploration, von lokomotorischer Aktivität und Motivation. Dadurch dass so viele Verhaltensparameter erfasst werden können, reduzieren sich die notwendigen Tierzahlen, der Zeitaufwand und auch die Kosten sind geringer (OHL et al. 2001a). Des Weiteren fällt eine unerwünschte Beeinflussung der Tiere aufgrund des Absolvierens verschiedener Verhaltenstests weg, so dass die untersuchten Parameter eine größere Aussagekraft besitzen.

Im Vergleich zu anderen Verhaltenstests, wie z. B. dem Water-Maze-Test, können im mHBT beeinflussende, stressvolle Faktoren wie chronische soziale Isolation, Futter- und Wasserdeprivation minimiert werden.

In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass soziale Isolation zu einer Vielzahl von Verhaltensstörungen führt, die emotionale (WRIGHT et al. 1991), motivationale (WRIGHT et al. 1991) und kognitive (GEYER et al. 1993) Veränderungen reflektieren.

Ratten in Einzelhaltung zeigen in fremder, bedrohlich erscheinender Umgebung ein geringeres Explorationsverhalten als Tiere, die in Gruppen gehalten werden. In einer neuen, aber wenig bedrohlichen Situation verhalten sich die sozial isolierten Tiere hyperaktiv im Vergleich zu den Kontrolltieren (AHMED et al. 1995).

Auch andere Stress-auslösende Faktoren und Situationen wie Futter- und Wasserdeprivation, fremde, bedrohliche Umgebungen (siehe Open-field-Test) und Schwimmen (siehe Water-Maze-Test) beeinflussen und modulieren die kognitive Leistung der Versuchstiere (MCEWEN und SAPOLSKY 1995). Um jedoch eine objektive Bewertung der Kognition zu ermöglichen und um gegebenenfalls unzulässige Schlussfolgerungen zu vermeiden, sollte das Tier soweit wie möglich eine normale Physiologie und ein normales Verhalten zeigen (POOLE 1997).

Daher ist es ein weiterer Vorteil, dass die Tiere zur Testdurchführung nicht in eine unbekannte Umgebung transportiert werden müssen und nicht mit einer Stresserzeugenden, fremden Umgebung konfrontiert werden, sondern bereits an die Versuchsarena und das Hole-Board habituiert sind. Zur Stressreduzierung trägt auch dazu bei, dass die Tiere während des Tests jederzeit visuellen und olfaktorischen Kontakt zu ihren Artgenossen aufnehmen können. All diese Faktoren, die eine möglichst stress- und angstfreie Versuchsdurchführung für die Tiere ermöglichen, führen zu einer hohen Motivation der Tiere. Zu dieser Motivation trägt auch bei, dass im mHBT eine natürliche Verhaltensweise der Ratte, das Futtersuchverhalten, ausgenutzt wird, um einen Lernerfolg zu demonstrieren. Die Futterbelohnung motiviert die Tiere sehr stark, was sich deutlich in der Schnelligkeit zeigt, mit der sie den Test absolvieren. Eine partielle Futter- und/oder Wasserdeprivation (siehe Radial-arm-maze) zur Steigerung der Motivation sind daher nicht notwendig (OHL und FUCHS 1998).

Die Verwendung visueller Signale (Markierung der Deckel mit Klebestreifen) zur visuellen Orientierung scheint sich nicht nachteilig auszuwirken, auch wenn die Sehschärfe von Ratten relativ gering ist. Durch die Verwendung weißer Klebestreifen kann ein deutlicher Kontrast zum grauen Hole-Board erzeugt werden. Ferner konnten in einer Reihe von Studien an Ratten Hinweise darauf gefunden werden, dass visuelle Signale durchaus eine wichtige Rolle bei der räumlichen Orientierung spielen (HODGES 1996).

Ein wichtiger Punkt ist sicherlich die Frage, ob sich die Ratten im mHBT auch olfaktorisch orientieren können. Zwar werden zur Geruchsangleichung in der Testvorbereitung alle Löcher gleichmäßig mit Johannisbeeraroma ausgewischt und ein Puffreiskorn, das als Futterbelohnung fungiert, zunächst in Johannisbeeraroma getaucht, jedoch kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass der Geruch des Puffreises nicht doch für die Ratten wahrnehmbar ist. Das Auffinden der Futterbelohnungen wäre daher nicht nur visuell durch die Markierung, sondern zumindest teilweise auch auf olfaktorischem Weg möglich. Zum Ausschluss dieser möglichen Fehlerquelle wäre es erforderlich, das Hole-Board so umzugestalten, dass alle Löcher den gleichen Geruch aufweisen. So könnte beispielsweise in jedes Loch ein dünnes Drahtgitter als Zwischenboden eingelegt und darunter ein Puffreiskorn platziert werden, so dass für die Ratte alle Löcher gleich riechen. Allein in die markierten Löcher wird noch zusätzlich ein Puffreiskorn auf das Drahtgitter gelegt und dient somit als Futterbelohnung für die Ratten. Damit könnten Geruchsunterschiede weiter minimiert werden.

Als weiterer Nachteil muss die hohe Störanfälligkeit des mHBT genannt werden. Die Ratten reagieren höchst sensibel auf kleinste Störungen durch die Untersucher, Geräusche von außerhalb des Versuchsraums und selbst Wetteränderungen, wie z. B. Luftdruckschwankungen. Auch wenn die Störungen durch den Untersucher und die Umgebung so weit wie möglich reduziert werden, ist es nicht immer möglich, eine Beeinflussung der Tiere vollständig zu vermeiden. Eine daraus resultierende schlechtere oder veränderte Leistung der Tiere stellt jedoch ein einzelnes Ereignis dar und fällt aufgrund der hohen Standardabweichung in der Ergebnisauswertung nicht ins Gewicht.

Es lässt sich sagen, dass, auch wenn es sich um einen relativ „neuen“ Verhaltenstest handelt, die Sensitivität des mHBT schon in einer Reihe von Arbeiten demonstriert werden konnte. Neben den Studien von OHL et al. (OHL et al. 2001a; OHL et al. 2001c; OHL et al. 2002), wurde der mHBT bereits bei Sepsis-, und Ischämie-Modellen zum Erfassen neurokognitiver Schädigungen eingesetzt (MANN 2001; MICHAELIS 2002; MÜLLER 2004).

In der vorliegenden Arbeit konnte zum einen der Nachweis erbracht werden, dass der mHBT sensitiv genug ist, um Beeinträchtigungen des Verhaltens, der Leistungsfähigkeit und der kognitiven Fähigkeiten, die durch eine Infektion des oberen Respirationstraktes verursacht wurden, zu erfassen. Zum anderen wird durch die vorliegenden Daten deutlich, dass das Auftreten einer nosokomialen Infektion nach einem operativen Eingriff, ernstzunehmende Auswirkungen auf die Rekonvaleszenz haben kann.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Physiologische Parameter

Das Bestimmen physiologischer Parameter ermöglicht eine objektive Beurteilung des Allgemeinbefindens der Versuchstiere nach dem operativen Eingriff.

Die Tiere der Kontrollgruppe, die keiner Narkose und keinem chirurgischen Trauma ausgesetzt sind, sondern nur in den Operationsbereich verbracht werden, zeigen postoperativ keine Abnahme oder Stagnation des prozentualen Körpergewichts, sondern nehmen kontinuierlich weiter zu. Die Trennung der Tiere von den Artgenossen, der Transport und das Verbringen in eine fremde Umgebung haben demnach keinen Einfluss auf das prozentuale Körpergewicht.

Alle anderen Versuchsgruppen zeigen postoperativ eine vorübergehend signifikante Abnahme des prozentualen Körpergewichts. Die Gewichtsreduktion ist Folge der Operationsbedingten Belastung der Tiere und der reduzierten Futter- und Wasseraufnahme in der Aufwach- und Erholungsphase nach der Operation. Einen Flüssigkeitsverlust über den Respirationstrakt durch die Inhalationsnarkose mit Beatmung im offenen System wird bei den EKZ-Tieren durch ein Auffüllen des Volumens über den extrakorporalen Kreislauf entgegengewirkt. Bei den Sham-Tieren fällt die Gewichtsreduktion am geringsten aus und nähert sich dem Kurvenverlauf der Kontrollgruppe am schnellsten wieder an. Im Vergleich mit den EKZ-Gruppen zeigt dies deutlich den Einfluss der EKZ auf das Allgemeinbefinden der Tiere. In beiden EKZ-Gruppen ist ein ähnlicher Abfall des prozentualen Körpergewichts in den ersten postoperativen Tagen zu verzeichnen. Das prozentuale Körpergewicht der Tiere der Gruppe EKZ/NGO steigt jedoch schneller wieder an und gleicht sich gegen Versuchsende wieder an den Kurvenverlauf der Kontrolltiere an. Die Tiere der Gruppe EKZ/RO nehmen dagegen schlechter zu, was auf eine zumindest tendenziell schlechtere Erholung dieser Tiere nach der Operation Hinweis gibt. Obwohl beim an Rattengröße adaptierten Oxygenator die nicht endothelialisierte Oberfläche sehr viel geringer ist und damit das Ausmaß der systemischen Inflammation und die Gefahr einer Aktivierung der Gerinnungskaskade vermindert sind, scheint der Rattenoxygenator gegenüber dem Neugeborenenoxygenator langfristig eine eher nachteilige Wirkung zu haben.

Die Tiere der Infektgruppe verlieren postoperativ an Gewicht und nehmen im weiteren postoperativen Verlauf signifikant langsamer zu als die Tiere der Kontrollgruppe. Zurückzuführen ist dies auf den Infekt der oberen Atemwege, der zu einer Schwächung des Tieres, einem verminderten Wohlbefinden und damit zu einer verminderten Futterraufnahme führt.

Die Reduktion des Körpergewichts spiegelt sich auch in einer verminderten Futter- und Wasseraufnahme in den ersten Tagen wieder.

Da die Tiere immer paarweise in einem Abteil untergebracht sind, kann nur der gemittelte Futter- und Wasserverbrauch beider Tiere gemessen werden, d.h. es kann kein Absolutwert für jedes Tier erhoben werden. Auch gehören die zwei Tiere eines Abteils nicht immer der gleichen Versuchsgruppe an, da sie am Operationstag randomisiert auf eine Versuchsgruppe verteilt werden. Um die Aussagekraft dieser beiden Messparameter zu erhöhen, müssten daher zumindest beide Tiere dem gleichen Versuchsprotokoll unterzogen werden.

Ein weiteres Problem ist die relative Messungenauigkeit, zu der es beim Abwiegen von Wasser und Futter kommt. Kleine Futterreste können durch das Gitter der Raufe in den Heimkäfig hineinfallen, oder verbleiben beim Abwiegen in der Raufe. Auch kann es passieren, dass bei Manipulationen am Käfig, ganze Futterpellets aus dem Futterspender herausfallen. Werden vor dem Wiegevorgang verstreute Futterpellets neben der Futterraufe gefunden, darf für diesen Tag keine Messung des Futtermittels bei den entsprechenden Tieren erfolgen. Bei den Trinkflaschen passiert es in seltenen Fällen, dass sie undicht sind und auslaufen, oder aufgrund eines Defekts die Wasserabgabe nicht funktioniert. Auch können die Wasserflaschen durch Manipulationen an Käfig herunterfallen und auslaufen. In all diesen Fällen wird die Wasseraufnahme für diesen Tag nicht berücksichtigt.

4.2.1.1 Neurologisch-motorische Parameter

Der neurologisch-motorische Test gibt Aufschluss über neurologische Schädigungen als Folge des operativen Eingriffs.

Das Bewusstsein der Tiere aller Versuchsgruppen ist bis auf die Narkosedauer in den entsprechenden Gruppen zu keinem Zeitpunkt eingeschränkt, so dass eine Beeinträchtigung kortikaler und thalamischer Hirnareale ausgeschlossen werden kann.

Das Pflegeverhalten der Tiere ist insgesamt bei zwei Tieren reduziert, wobei ein Tier der Gruppe EKZ/NGO und ein Tier der Sham-Gruppe zugehört. Da es sich um einzelne Tiere handelt, die an bestimmten Tagen ein verändertes Verhalten zeigen, sind diese Ereignisse als nicht relevant zu werten.

Als weiterer neurologisch-motorischer Parameter wurde das Laufen der Tiere untersucht, das wiederum über den gesamten Versuchszeitraum bei allen Tieren physiologisch ist.

Das Kletterverhalten ist an vier Tagen in unterschiedlichen Versuchsgruppen eingeschränkt. In der Gruppe EKZ/NGO hängt eine Ratte am ersten Tag nach der OP an der senkrechten Kletterwand und zieht sich nicht nach oben. Dies gibt Hinweis auf eine postoperativ verminderte Muskelkraft oder eine verstärkte Irritation und Ängstlichkeit des Tieres. Das reduzierte Kletterverhalten der anderen Tiere lässt aufgrund des zeitlichen Abstands zu der OP und der unveränderten Leistung an den anderen Tagen eher auf ein Motivationsproblem oder eine Irritation der Tiere durch Störungen von außen schließen.

Im Drahtgittertest zeigt sich bei den beiden EKZ-Gruppen und der Infektgruppe eine tendenzielle Verschlechterung der Leistung am ersten postoperativen Tag, die sich in den darauf folgenden Tagen langsam erholt und bis zum Versuchende weitgehend konstant bleibt. Zurückzuführen ist dieses Ergebnis vermutlich auf eine Verminderung der Muskelkraft durch Schwäche oder eine eingeschränkte Motorik im Anschluss an den operativen Eingriff. Der Gleichgewichtssinn und der Stellreflex bleiben jedoch in allen Fällen unverändert. Im Vergleich zu den Sham- und Kontrolltieren kann hier eine tendenzielle Verschlechterung des neurologischen Status der Tiere dokumentiert werden.

4.2.2 Neurokognitive Parameter

4.2.2.1 Gedächtnisparameter

Die Gedächtnisparameter (Fehler, Wiederholung, Unterlassungsfehler, Gesamtzeit) geben Aufschluss über kognitive Defizite, die durch Schädigung entsprechender Gehirnareale entstehen.

Zu Beginn der Lernphase lernt die Ratte, dass sich nur unter den markierten Deckeln Futterbelohnungen befinden. Im Laufe der Lernphase werden zunächst noch sporadisch unmarkierte und daher leere Löcher exploriert. Am Ende der Lernphase suchen die Tiere die befüllten Löcher schnell und zielorientiert auf, so dass die Leistung konstant und die Fehlerquote niedrig ist. Nach dem operativen Eingriff wird daraufhin in der postoperativen Phase überprüft, ob es zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistung kommt.

Fehler (wrong choice) und Unterlassungsfehler (omission error) fragen die Leistung des deklarativen Gedächtnisses ab. Öffnet die Ratte ein nicht markiertes Loch, oder unterlässt sie es, ein markiertes Loch zu öffnen, spricht dies für ein Defizit des deklarativen Gedächtnisses. Dieses ist mit dem Hippokampus assoziiert und Bestandteil des Langzeitgedächtnisses

(SQUIRE und ZOLA 1996). Hier werden gelernte Informationen und Fakten über die räumliche Umgebung gespeichert und bewusst erinnert (O'KEEFE und CONWAY 1978; BECKER et al. 1980). Um den mHBT erfolgreich zu absolvieren, müssen die Ratten verschiedene, die Umwelt betreffende Informationen abspeichern und erneut aufrufen, um die Futterbelohnungen auffinden zu können. Dadurch, dass sich die Lochsequenzen täglich ändern, werden flexible und damit hippocampusabhängige kognitive Prozesse angesprochen. Es wird verhindert, dass sich automatisierte und damit hippocampusunabhängige kognitive Prozesse etablieren.

Unterlassungsfehler erfassen jedoch nicht nur die kognitive Leistung, sondern sind auch ein wichtiger Indikator für eine verminderte Motivation der Tiere (siehe auch Kapitel 4.2.2.2.1).

Öffnet die Ratte ein markiertes Loch, das sie bereits besucht und geleert hat, gilt dies als Wiederholung (repeated choice). Diese wird als fehlerhafte Leistung des Arbeitsgedächtnisses gewertet. Das Arbeitsgedächtnis ist im präfrontalen Kortex lokalisiert und speichert Informationen kurzzeitig ab, um sie dort einer weiteren Bearbeitung zur Verfügung zu stellen (BADDELEY 1998). Auch hier werden visuell-räumliche Informationen im visio-spatialen Teil des Arbeitsgedächtnisses gespeichert und bearbeitet. Im mHBT merkt sich die Ratte mit Hilfe des Arbeitsgedächtnisses, welche der markierten Löcher sie in diesem Durchlauf schon besucht und geleert hat. Da das Arbeitsgedächtnis extrem stör anfällig ist (OLTON et al. 1979), muss während der Testdurchführung auf eine ruhige und störungsfreie Umgebung geachtet werden. Nur bestimmte Personen betreten den Raum bzw. führen den Test durch.

In der vorliegenden Arbeit erreichen die Tiere nach der Lernphase eine stabile Gedächtnisleistung, bei der sie maximal 0,3 Fehler und Wiederholungen pro Durchlauf und keine Unterlassungsfehler zeigen.

In der postoperativen Phase kommt es bei den Kontrolltieren, die nur einem zweistündigen Transport in den Operationsbereich ausgesetzt sind, erwartungsgemäß zu keiner Beeinflussung der kognitiven Parameter.

Des Weiteren tritt auch bei den Sham-Tieren, in der Gruppe EKZ/NGO und in der Gruppe EKZ/RO nach dem operativen Eingriff kein kognitives Defizit auf, das sich einer Verschlechterung der kognitiven Parameter äußern würde. Auch findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden EKZ-Gruppen. Demnach hat die Größe der EKZ, die beim modifizierten Neugeborenenoxxygenator für die Ratte stark überdimensioniert ist, in dem vorliegenden Versuchsaufbau keinen Einfluss auf den neurokognitiven Status.

Darüber hinaus stehen die Ergebnisse im Kontrast zu den Ergebnissen von GROCOTT et al. (2001) (siehe dazu Kapitel 2.1.10 und 3.1), bei denen die Tiere einer EKZ mit

Neugeborenenoxygenator unterzogen wurden und am ersten, dritten und zwölften postoperativen Tag ein signifikantes neurokognitives Defizit aufwiesen.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Studien ist die Verwendung unterschiedlicher Verhaltenstests. Anders als im mHBT, in dem die Tiere durch eine Futterbelohnung motiviert werden, ist die Ratte im Water-Maze einer potentiell lebensbedrohlichen Situation ausgesetzt, indem sie ins Wasser verbracht wird und eine verborgene Plattform auffinden muss. Daher ist der Water-maze für die Tiere sehr mit Angst und Stress assoziiert. Vor allem der Stress kann als Störfaktor angesehen werden, der bei den Kontrolltieren andere Auswirkungen zeigt als bei den beeinträchtigten Tieren, wobei die Beeinträchtigung nicht zwingend einem kognitiven Defizit entsprechen muss (LINDNER 1997). Die Aussagekraft und Sensitivität des Water-maze wird zusätzlich in Frage gestellt durch die Ergebnisse einer Studie, in der blinde Ratten in der Lage waren, diesen visuell-räumlichen Verhaltenstest erstaunlich gut zu absolvieren (LINDNER et al. 1997). Des Weiteren scheint er für wiederholte Testungen und für die Beurteilung des Langzeitgedächtnisses ungeeignet zu sein (HODGES 1996). Dennoch ist der Water-maze-Test ein etablierter Verhaltenstest für Ischämie-Modelle, während die Erfahrungen mit dem mHBT in diesem Bereich noch gering sind (MÜLLER 2004). Die Zweifel, ob der modifizierte Hole-Board-Test geeignet ist, schon geringfügige kognitive Veränderungen widerzuspiegeln, scheinen daher berechtigt. Einen guten Hinweis für die Sensitivität des mHBT liefert jedoch die vorliegende Arbeit. Die kognitive Leistung der Infekttiere ist alle Gedächtnisparameter betreffend vorübergehend signifikant schlechter als bei den anderen Versuchsgruppen. Ursache für die verschlechterte kognitive Leistung scheint der Infekt der oberen Atemwege zu sein, der bei allen Tieren der Infektgruppe im Anschluss an den operativen Eingriff auftritt. In einer Studie über die Auswirkungen einer Erkrankung des oberen Respirationstrakts beim Menschen ergaben sich zwar Beeinträchtigungen des Wohlbefindens, der Motivation und der psychomotorischen Funktionen, jedoch zeigte sich keine Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses und des semantischen Gedächtnisses (HALL und SMITH 1996). Möglicherweise spielt die Art des Erregers bei der Ausprägung der Symptome eine Rolle. Zum anderen mag dies auch an der Art und Vergleichbarkeit der verwendeten kognitiven Tests liegen. Sicherlich stellt sich auch hier die Frage, inwieweit sich eine Infektion des oberen Respirationstraktes bei der Ratte mit einer ähnlich gearteten Infektion beim Menschen vergleichen lässt.

Jedoch muss auch hier diskutiert werden, ob sich die Ratten möglicherweise stärker olfaktorisch orientieren (siehe Kapitel 4.1.3). Unbeeinträchtigte Ratten wären demnach in der Lage, die Futterbelohnungen olfaktorisch (und visuell) wahrzunehmen und die befüllten

Löcher so aufzufinden. Die schlechte Leistung der Infekttiere wäre folglich darauf zurückzuführen, dass der Geruchssinn der Tiere aufgrund des Infekts beeinträchtigt ist und sie beim Auffinden der befüllten Löcher signifikant mehr Fehler machen. Entscheidend ist die Frage, ob die Tiere den Puffreis trotz des Johannisbeeraromas wahrnehmen können oder nicht.

Neben Fehlern, Wiederholungen und Unterlassungsfehlern ist auch die Gesamtzeit eines Durchlaufs (TC) Ausdruck für die kognitive Leistung der Tiere. So lässt sich auch bei den Infekttieren bei dem Parameter TC in den Tagen nach dem operativen Eingriff eine vorübergehend signifikante Erhöhung der Gesamtdauer feststellen. Zum einen ist dies zurückzuführen auf die beeinträchtigte kognitive Leistung der Infekttiere, d.h. die Tiere brauchen sehr viel länger bis sie die markierten Löcher mit den Futterbelohnungen aufgefunden haben, wodurch sich natürlich die Dauer des Durchlaufs verlängert. Zum anderen ist TC auch ein Maß für die Motivation der Tiere, die in den ersten postoperativen Tagen vermindert scheint (siehe dazu Kapitel 4.2.2.2.1).

4.2.2.2 Verhaltensparameter

4.2.2.2.1 Explorations- und Motivationsparameter

Um das Explorationsverhalten und die Motivation der Tiere zu beschreiben, wird der Zeitpunkt bestimmt, bei dem das erste markierte Loch (LFCHV) besucht wird. Je schneller die Tiere das erste Loch öffnen, desto stärker die Motivation und desto ausgeprägter das gerichtete Explorationsverhalten. Das Ereignis „Männchen machen“ (Rearing) wird als Ausdruck des ungerichteten Explorationsverhaltens gewertet (FILE und WARDILL 1975b), während die Anzahl der besuchten Löcher (NHV) das gerichtete Explorationsverhalten beschreibt (FILE und WARDILL 1975b).

Im Gegensatz zu der Kontroll-, der Sham- und der EKZ/NGO-Gruppe, bei denen der Zeitraum bis zur Öffnung des ersten markierten Lochs (LFCHV) weitgehend konstant bleibt, zeigen die Tiere der Infektgruppe vom ersten bis zum fünften postoperativen Tag eine tendenziell verminderte Motivation, das erste korrekte Loch zu öffnen. Zurückzuführen ist dies vermutlich auf die beginnende Erkrankung der oberen Atemwege, die in der Regel zu einer Abnahme des Wohlbefindens, der Aufmerksamkeit und Munterkeit der Tiere führt (HALL und SMITH 1996; SMITH et al. 2000b), was sich hier darin äußert, dass die Tiere eine verminderte Motivation beim Aufsuchen der Futterbelohnungen zeigen. In der Gruppe

EKZ/RO zeigen zwei Tiere einmalig eine stark verlängerte Latenz bis zur Öffnung des ersten Lochs. Bei beiden Tieren muss von einer Irritation der Tiere durch eine Störung von außen, vom Untersucher oder von den Artgenossen im Heimkäfig ausgegangen werden, was zu einer Verminderung der Motivation der Tiere ausgelöst durch Angst oder Ablenkung führt. Unmotiviert oder sogar ängstliche Tiere zeigen lange Phasen der Inaktivität, der ungerichteten Exploration, des lang andauernden Putzens oder der häufigeren Kontaktaufnahme zu den anderen Artgenossen.

Die Häufigkeit mit der die Tiere Männchen machen, ist ein Ausdruck für ungerichtetes Explorationsverhalten, welches sich bei den Tieren der Kontroll-, der Sham- und der EKZ-Gruppen über den gesamten Versuchszeitraum weitgehend unverändert präsentiert. Die Tiere der Infektgruppe richten sich in den ersten Tagen nach der Operation dagegen tendenziell öfter auf den Hinterbeinen auf. Eine denkbare Erklärung für dieses verstärkte ungerichtete Explorationsverhalten könnte die verminderte Motivation der Tiere sein, die Futterbelohnungen möglichst schnell aufzufinden (s. o.). Auch kann es durch den Infekt zu einer Irritation oder einer Störung des Wohlbefindens der Tiere gekommen sein. Die Tiere zeigen daher ein Unruheverhalten, das sich in einer Zunahme der ungerichteten Exploration äußert und die Gesamtdauer eines Durchlaufs (TC) ansteigen lässt. Zum anderen könnte auch die beeinträchtigte kognitive Leistung der Tiere, Ursache für die vermehrte Exploration sein. Die Tiere brauchen länger bis sie alle Futterbelohnungen gefunden haben, öffnen dabei vermehrt falsche und bereits geleerte Löcher, betreten das Hole-Board häufiger (siehe Kapitel 4.2.2.2) und benötigen mehr Zeit für einen Durchlauf, was sich in einer verstärkten ungerichteten Exploration niederschlägt.

Die Anzahl der insgesamt besuchten Löcher (NHV) verändert sich über den gesamten Versuchszeitraum bei der Kontroll-, der Sham-, und den EKZ-Gruppen kaum. Im Gegensatz dazu zeigt die Infektgruppe ab dem ersten postoperativen Tag vorübergehend einen signifikanten Anstieg der NHV. Diese Zunahme des gerichteten Explorationsverhaltens bei den Infekttieren geschieht wahrscheinlich auch hier aufgrund des kognitiven Defizits, oder möglicherweise aufgrund des beeinträchtigten Geruchsinns (s. o.), wodurch sie Schwierigkeiten beim Auffinden der Futterbelohnungen haben, falsche Löcher öffnen oder Wiederholungen machen, und gerichtet weitersuchen.

Die bei den Gedächtnisparametern bereits erwähnten Unterlassungsfehler und TC, können beide auch Ausdruck für die Motivation der Tiere sein, die Futterbelohnungen aufzufinden. Bei den Infekttieren steigen beide Parameter postoperativ vorübergehend signifikant an, was

sowohl als kognitives Defizit als auch als verminderte Motivation der Tiere bewertet werden kann.

4.2.2.2.2 Angstbezogene Parameter

Verschiedene Parameter können als Indikator für Angstverhalten herangezogen werden. Zum einen die Inaktivität, bei der das Tier meist bewegungslos in einer Ecke der Versuchsarena sitzt. Neben der Angst kann Inaktivität auch ein Anzeichen für Krankheit oder Schwäche der Tiere sein. Andere Angstparameter geben an, wie oft die Ratte während eines Durchlaufs das Hole-Board betreten hat (NBE), wann sie es zum ersten Mal betreten hat (LFEB) und wie viel Zeit sie insgesamt auf dem Hole-Board verbracht hat (TOB). Ängstliche Tiere zeigen oft Phasen der Inaktivität, betreten das Hole-Board später und nicht so häufig wie weniger ängstliche Tiere und verbringen insgesamt weniger Zeit auf dem Hole-Board (OHL et al. 2001c). Diese Parameter sind also Ausdruck eines Vermeidungsverhaltens gegenüber der offenen, ungeschützten Fläche auf dem Hole-Board im Zentrum der Versuchsarena (OHL et al. 2001a).

In der vorliegenden Arbeit wird in Bezug auf die NBE ein Unterschied zwischen der Infektgruppe und den anderen Gruppen deutlich. Die Tiere der Kontroll-, der Sham- und der beiden EKZ-Gruppen betreten das Hole-Board im Laufe des Versuchzeitraums tendenziell immer seltener. Jedoch muss in diesem Zusammenhang die hohe Motivation (NHV, LFCHV) und die kognitive Leistung (TOB, WC, RC, OE) der Tiere berücksichtigt werden, so dass der Rückgang der NBE hier eher Ausdruck dafür ist, dass die Tiere den Test zielstrebig und schnell absolvieren, und das Hole-Board nur noch ein- bis zweimal pro Durchlauf betreten. Dagegen betreten die Infekttiere in den Tagen nach der Operation vermehrt das Hole-Board. Am dritten Tag sogar mehr als doppelt so häufig wie präoperativ. Auch hier kann dieser Parameter wohl weniger als Ausdruck für Angstverhalten gesehen werden, sondern ist in Zusammenhang mit den Kognitions- und Motivationsparametern zu betrachten. Die kognitive Leistung der Tiere verschlechtert sich gegenüber den andern Versuchsgruppen nach der Operation vorübergehend signifikant, was sich anhand der vielen Fehler und Wiederholungen und einer verlängerten TC dokumentieren lässt. Gleichzeitig mit den RC und WC steigt auch die Zahl der Lochbesuche (NHV) an. Die Tiere besuchen aufgrund ihrer schlechten kognitiven Leistung also mehr falsche Löcher und machen mehr Wiederholungen, brauchen daher für das Auffinden der Futterbelohnungen länger und betreten das Hole-Board daher

auch öfter. Unterstrichen wird dies durch andere Angst-bezogene Parameter wie TOB und LFEB. Der prozentuale Zeitanteil, den die Tiere auf dem Hole-Board verbringen (TOB), verändert sich nach der Operation weder bei den Infekttieren noch bei den anderen Gruppen. Auch der Zeitpunkt, bei dem die Tiere das Hole-Board betreten (LFEB), variiert bei den Tieren der Kontroll-, Sham-, EKZ/NGO-, und der Infektgruppe über den gesamten Versuchszeitraum nur geringfügig, d.h. dass bei Betrachtung dieser Parameter von keinem erhöhten Angstverhalten ausgegangen werden kann. Allein einzelne Tiere der Gruppe EKZ/RO betreten an einzelnen Tagen das Hole-Board verzögert. Diese Ergebnisse spiegeln daher wohl keine pathologischen Ereignisse wider, sondern sind auf die Störanfälligkeit des Tests zurückzuführen (siehe Kapitel 4.1.3). Anhand zusätzlich veränderter Parameter und der Bemerkungen im Kommentar kann man davon ausgehen, dass es zu einer Irritation oder Störung der Tiere kam, was zum entsprechenden Verhalten führte.

Betrachtet man den Parameter Inaktivität, dann sind die Tiere der Kontroll- und der EKZ/NGO-Gruppe zu keinem Zeitpunkt inaktiv. In der Gruppe EKZ/RO und bei den Sham-Tieren sind wiederholt Tiere inaktiv, wobei es sich hier meist um einzelne Tiere handelt, was an den hohen Standardabweichungen abzulesen ist. Die Tiere der Infektgruppe sind in den Tagen nach der Operation vorübergehend signifikant inaktiv. Ab dem neunten postoperativen Tag treten bei den Infekttieren keine weiteren Phasen der Inaktivität auf, was möglicherweise für eine vorübergehende Zunahme des Angstverhaltens in den Tagen nach dem operativen Eingriff bzw. in den ersten Tagen der Infektion spricht. Eine negative Beeinflussung des Gemütszustandes und der Ängstlichkeit lassen sich zumindest in Studien beim Menschen in der ersten Woche einer Infektion der oberen Atemwege nachweisen (HALL und SMITH 1996; SMITH et al. 2000b). Sehr wahrscheinlich ist jedoch, dass sich die Tiere durch den Infekt schlicht krank fühlten und im Allgemeinbefinden reduziert waren.

4.2.2.2.3 Soziale Affinität

Den Tieren ist es möglich, während des mHBT durch die Löcher der Trennwand mit den anderen Artgenossen im Heimkäfig visuellen und olfaktorischen Kontakt aufzunehmen. OHL et al. (2001a) konnten zeigen, dass die Tiere nicht an der Trennwand an sich, sondern am sozialen Kontakt zu ihren Artgenossen interessiert sind. Vor allem in neuen, unbekanntem Situationen ist ein solcher Kontakt wichtig, was insbesondere für ängstliche Ratten gilt.

Sozialer Kontakt scheint daher vor allem für ängstliche Ratten hilfreich zu sein, um mit den Anforderungen, die eine neue Umgebung an sie stellt, besser zu Recht zu kommen.

In der vorliegenden Arbeit verkürzt sich die Zeit, die für eine Kontaktaufnahme genutzt wird, tendenziell bei den Tieren aller Versuchsgruppen über den Versuchszeitraum hinweg, was für einen Gewöhnungseffekt an die zunächst neue Testsituation spricht. Allein bei den Tieren der Infektgruppe lässt sich am Tag nach dem operativen Eingriff erkennen, dass die Tiere ein geringfügig erhöhtes Bedürfnis nach sozialem Kontakt zeigen.

Betrachtet man die insgesamt Anzahl an Kontaktaufnahmen (NGC), wird deutlich, dass die Tiere der Infektgruppe im zeitlichen Verlauf vorübergehend signifikant häufiger an der Trennwand zu den Artgenossen hinüberschnuppern. Eine mögliche Ursache dafür wäre, dass das durch den Infekt beeinträchtigte Wohlbefinden der Tiere, zu einer Verunsicherung und gesteigerten Ängstlichkeit geführt haben könnte.

Vergleicht man den Parameter NGC mit der Zeit, die insgesamt für die Kontaktaufnahme verwendet wurde, dann zeigt sich, dass die Tiere der Infektgruppe zwar vorübergehend signifikant häufiger an der Trennwand geschnuppert haben, insgesamt jedoch nicht mehr Zeit als die anderen Tiere benötigt haben, d.h. die Infekttiere haben zwar häufiger, aber auch kürzer zu den Artgenossen Kontakt aufgenommen. Eine mögliche Begründung für dieses Verhalten könnte die Irritation und das Unwohlsein der Tiere ausgelöst durch den Infekt in den oberen Atemwegen sein.

4.2.2.2.4 Erregung

Kotabsatz ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Emotionalität und der inneren Erregung der Tiere (HALL 1934; BROADHURST 1957). Häufig tritt er auf, wenn die Tiere fremden und bedrohlich erscheinenden Situationen ausgesetzt werden. So setzen besonders leicht erregbare Tiere bisweilen Kot ab, wenn sie noch nicht an das Handling durch den Untersucher gewöhnt sind, die neurologisch-motorische Untersuchung erstmalig durchlaufen, oder sich an die Testsituation im Hole-Board-Test habituieren müssen.

Während des gesamten Versuchszeitraums tritt Kotabsatz nur vereinzelt auf. Die Tiere sind an Umgebung und Testsituation weitgehend gewöhnt. Sowohl die EKZ als auch der Schnupfen scheinen allenfalls tendenzielle Auswirkungen auf den Erregungszustand der Tiere zu haben.

Das Putzen ist ein spezies-spezifisches Verhalten der Tiere, das nach DOYLE und YULE (1957) eher für einen geringen Erregungszustand der Tiere spricht. Doch auch wenn Putzen

nicht unbedingt als Maß für Emotionalität oder als Übersprungshandlung gewertet werden kann, ist es nicht ausgeschlossen, dass es unter bestimmten Gegebenheiten, ein Anzeichen für Erregung sein kann.

Vor dem operativen Eingriff verwenden die Tiere aller Versuchsgruppen höchstens 1 % der Gesamtzeit eines Durchlaufs, um sich zu putzen. In den ersten Tagen nach der Operation steigen die Putzzeiten bei den EKZ-Tieren tendenziell geringfügig an, was möglicherweise für eine erhöhte Erregung der Tiere spricht. Wahrscheinlicher ist, dass die Wundnähte an der Schwanzwurzel und im Hals- und Inguinalbereich eine leichte Irritation der Tiere verursachen, die sich in einer vermehrten Körperpflege äußert.

Bei den Infekttieren sind die Putzzeiten nach der Operation im zeitlichen Verlauf vorübergehend signifikant verlängert. Schon bei der subjektiven Beobachtung der Infekttiere fiel auf, dass das vermehrte Putzen in engem Zusammenhang mit dem Einsetzen der Schnupfens stand, der sich in einem häufigen Niesen der Tiere äußerte. Vermutlich kam es durch den Schnupfen zu einer Entzündung der Schleimhäute des oberen Respirationstraktes, die zu einem Anschwellen der Nasenschleimhaut, einer vermehrten Schleimproduktion und zum Niesen führte. Das verstärkte Putzen ist daher wohl Ausdruck für das Unwohlsein und die Irritation der Tiere durch die Schnupfensymptome.

4.2.2.3 Motorische Funktion

Ein guter Indikator zur Untersuchung der motorischen Funktion ist die Fresszeit der Tiere.

Das Tier öffnet den Deckel mit Schnauze und/oder Vorderpfote, holt die Futterbelohnung in Form eines Puffreiskorns heraus, indem es das Deckelchen meist mit einer Vorderpfote aufhält, und beginnt anschließend zu fressen. Die Fresszeit endet, wenn das Tier keine Kaubewegungen mehr zeigt. Sowohl beim Herausholen als auch bei Fressen der Futterbelohnung setzt die Ratte geschickt ihre Vorderpfoten ein. Bei Läsionen des motorischen Kortex, die zu Störungen der Feinmotorik oder Lähmungen der contralateralen Körperhälfte führen, wäre die Funktion der betroffenen Vordergliedmaße entsprechend eingeschränkt. Eine verlängerte Fresszeit, verursacht durch eingeschränkte Benutzung der Vordergliedmaße, kann daher Rückschlüsse auf Leistung und Funktion des motorischen Kortex geben.

In der vorliegenden Untersuchung kommt es bei keiner der Versuchsgruppen zu einer Einschränkung der motorischen Funktion der Vordergliedmaßen und damit zu einer verlängerten

Fresszeit. Es gibt daher keinen Hinweis auf eine Läsion des motorischen Kortex durch die EKZ oder andere Operations- und Narkose-bedingte Einflüsse. Tendenziell kommt es über den gesamten Versuchszeitraum hinweg sogar zu einer Verkürzung der Fresszeit, d.h. die Tiere sind in der Lage, motorische Abläufe zu erlernen und zu üben (prozedurales Lernen) (siehe 2.2.2.2).

Auch in der Gruppe der Infekttiere findet sich zu keinem Zeitpunkt eine Einschränkung der motorischen Funktion. Im Gegensatz dazu konnte in einer Reihe von Studien gezeigt werden, dass Erkältungen beim Menschen zu einer Beeinträchtigung der psychomotorischen Funktion (Verschlechterung der Hand-Augen-Koordination, verlangsamte Reaktionszeiten) führen können, wobei sie vermutlich eine generelle Verlangsamung der Motorik bewirken (HALL und SMITH 1996; SMITH et al. 2000b; SMITH et al. 2000a). Bei den Ratten konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden, was möglicherweise im Virustyp begründet ist, oder von der Schwere der Infektion abhängig ist. Möglicherweise ist auch diese Art der Aktivität nicht geeignet, entsprechende Beeinträchtigungen der Motorik anzuzeigen.

4.3 Schlussfolgerung

Eine 90minütige EKZ führt bei jungen Ratten zu keinem neurokognitiven Defizit und zu keinen Verhaltensänderungen im mHBT. Außerdem werden keine signifikanten neurologisch-motorischen Beeinträchtigungen durch die EKZ hervorgerufen. Das prozentuale Körpergewicht der narkotisierten und operierten Tiere geht postoperativ im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant zurück und bleibt bei der Gruppe EKZ/RO und v. a. bei den Infekttieren bis zum Versuchsende vermindert. Das im Vergleich zu der Kontrollgruppe geringere prozentuale Körpergewicht ist Ausdruck eines verminderten Allgemeinbefindens und der Operations- und Infekt-bedingten Belastung der Tiere.

Eine Erklärung für die normale zerebrale Funktion der Tiere in diesem Modell kann darin liegen, dass ausschließlich junge Ratten gewählt wurden, die keinerlei Vorerkrankungen und damit auch keine Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen aufweisen. Für die Inzidenz von zerebralen Schädigungen spielen jedoch eine Vielzahl von Faktoren wie das Alter der Patienten, Dauer der EKZ, genetische Prädisposition, Vorerkrankungen wie Atherosklerose und Diabetes mellitus und neurologische Vorerkrankungen eine wichtige Rolle. Das wichtige Ergebnis dieser Arbeit ist folglich, dass die EKZ alleine beim gesunden Tier zu keinen zerebralen Schädigungen führt.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Studie beim Menschen, die einen Vergleich zwischen der EKZ mit HLM und der koronaren Bypassoperation am schlagenden Herzen („off pump“) (siehe Kapitel 2.1.9) zieht. Es ergeben sich für beide Patientengruppen, die jeweils ein geringes Risiko für Komplikationen aufwiesen, ein Jahr nach der Operation keine Unterschiede in der Mortalität, im kardiologischen Ergebnis, bei der Inzidenz für Schlaganfälle und bei der Lebensqualität (VAN DIJK et al. 2001; NATHOE et al. 2003). Allerdings kann dieses Ergebnis nicht auf Patienten mit einer weiter fortgeschrittenen Erkrankung der Koronararterien oder einem höheren perioperativem Risiko extrapoliert werden. Dies zeigt sich in einer retrospektiven Analyse für Hochrisikopatienten, in der für diese Patientengruppe eine höhere Inzidenz für Schlaganfälle bei EKZ mit HML als bei einer off-pump Operation gefunden werden kann (CLEVELAND et al. 2001). Ein weiterer wichtiger Schritt wäre es demzufolge, das vorgestellte Tiermodell bei alten, diabetischen, neurologisch Vorgeschädigten oder transgenen Ratten, welche die humane Isoform ApoE-ε 4 exprimieren (siehe dazu Kapitel 2.1.5.4), anzuwenden.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass anhand der Infektgruppe die Sensitivität des modifizierten Hole-Board-Tests verifiziert werden kann, da diese in den

ersten Tagen der Infektion eine signifikante Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung und Verhaltensänderungen (verminderte Motivation, signifikant verlängerte Putzzeiten) zeigen. Auf den Menschen übertragen bedeutet dies, dass Infektionen nach einem operativen Eingriff in ihrer Wirkung insbesondere auf die kognitive Leistung nicht unterschätzt werden dürfen.

5 Zusammenfassung

Beeinflusst die komplette extrakorporale Zirkulation (EKZ) die neurokognitive Leistung, den neurologischen Status und das Verhalten? Untersuchungen am EKZ-Modell der Ratte.

Zur Ursachenfindung neurokognitiver und neurologischer Schädigungen nach EKZ und zur Entwicklung neuroprotektiver Strategien beim Menschen soll ein Tiermodell entworfen werden. Mit Hilfe des modifizierten Hole-Board-Tests nach OHL (mHBT) (OHL und FUCHS 1998) und einer Reihe neurologisch-motorischer Tests werden die Auswirkungen einer nicht pulsatilen, normothermen und vollständigen EKZ von 90minütiger Dauer an der Ratte untersucht, wobei entweder ein modifizierter Neugeborenenoxygenator oder ein speziell an die Größe der Ratte adaptierter Oxygenator Einsatz finden. Insbesondere neurokognitive und neurologisch-motorische Beeinträchtigungen als Folge des operativen Eingriffs sind zu erfassen. Es werden vier Versuchsgruppen gebildet, auf welche männliche Sprague Dawley Ratten randomisiert verteilt werden. Durch das Auftreten eines postoperativen Infekts der oberen Atemwege in zwei Tiergruppen (n = 8), erfolgt die Bildung einer zusätzlichen Versuchsgruppe. Die fünf Versuchsgruppen (n = 45) setzen sich wie folgt zusammen:

- Kontrollgruppe (n = 7):** 2-stündiges Verbringen in den Operationsbereich, ohne Narkose und Operation
- Sham-Gruppe (n = 10):** identische Kanülierung und identisches zeitliches und anästhesiologisches Protokoll wie EKZ-Gruppen, kein Anschluss an die EKZ
- Gruppe EKZ/NGO (n = 10):** Durchführung einer nicht pulsatilen, normothermen (37,5°C) und vollständigen EKZ über 90 Minuten, Einsatz eines Neugeborenenoxygenators (Füllungsvolumen = 34 ml)
- Gruppe EKZ/RO (n = 10):** Durchführung einer nicht pulsatilen, normothermen (37,5°C) und vollständigen EKZ über 90 Minuten, Einsatz eines Rattenoxygenators (Füllungsvolumen = 4 ml)
- Infektgruppe (n = 8):** 6 Sham-Tiere und 2 EKZ-Tiere, bei denen es im Zeitraum der Operation zu einer Infektion der oberen Atemwege kam

Alle Tiere erlernen in einer 14-tägigen präoperativen Lernphase den mHBT. Nach der Operation wird der Test täglich über 21 Tage fortgesetzt. Beim mHBT sind 3 der 15 Löcher auf dem Hole-Board markiert und mit Futterbelohnungen versehen. Die Tiere lernen, dass nur in den markierten Löchern, Belohnungen zu finden sind. Jedes Tier absolviert pro Tag drei/zwei Durchläufe, wobei die Lochkombinationen jeden Tag wechseln. Mit dem Test können die kognitiven Leistungen des deklarativen Gedächtnisses und des Arbeitsgedächtnisses, sowie verschiedene Verhaltensparameter beurteilt werden. Das Allgemeinbefinden und der neurologische Status der Tiere werden anhand neurologisch-motorischer Tests überprüft. Zusätzlich wird täglich das Körpergewicht sowie der Futter- und Wasserverbrauch protokolliert.

In der Infektgruppe kommt es in den Tagen nach der OP zu einer vorübergehenden signifikanten Verschlechterungen aller Gedächtnisparameter. Ebenso treten Verhaltensänderungen wie eine verringerte Motivation und eine Zunahme des Putzverhaltens im Verlauf der Infektion auf. Auch der Anstieg des prozentualen Körpergewichts ist postoperativ gegenüber den Kontrolltieren signifikant verzögert. In beiden EKZ-Gruppen sowie in der Kontroll- und Sham-Gruppe finden sich postoperativ keine neurokognitiven und keine signifikanten neurologischen Defizite. Es findet sich kein Hinweis auf zerebrale Schädigungen. Das vorliegende EKZ-Modell führt bei der jungen und gesunden Ratte zu keinen neurokognitiven und signifikanten neurologischen Schäden, was dafür spricht, dass die EKZ bei einem Patientengut mit niedrigem Risiko für Komplikationen keine negativen Auswirkungen hat.

6 Summary

Does complete cardiopulmonary bypass (CPB) influence the neurocognitive outcome, the neurological status and the behaviour of the rat?

An animal model is to be sketched to examine the source of neurocognitive and neurological dysfunctions after CPB and for the development of neuroprotective strategies in humans. The hole-board-test modified by OHL (OHL und FUCHS 1998) and a number of neurological tests are utilised to evaluate the effects of a 90 minutes lasting pulsatile, normothermic and complete CPB in the rat. Therefore a modified neonatal oxygenator and an oxygenator specifically adapted to the rat are used. Neurocognitive and neurological impairments after CPB are to be observed in the first place. Four experimental groups are formed on which male Sprague Dawley rats are distributed at random. Due to a postoperative upper respiratory tract illness occurring in two animal groups (n = 8) an additional experimental group is formed. These five groups (n = 45) are put together as follows:

- Control-group (n = 7):** 2 hour stay at the surgery, no anaesthesia and no surgery
Sham-group (of n = 10): identical preparation and identical chronological and anaesthesiological experimental protocol as in the CPB-groups, no CPB
CPB/neonatal oxy (n = 10): pulsatile, normothermic and complete CPB over 90 min, utilisation of a neonatal oxygenator (priming volume = 34 ml)
CPB/rat oxy (n = 10): pulsatile, normothermic and complete CPB over 90 min, utilisation of a rat oxygenator (priming volume = 4ml)
Infected-group (n = 8): 6 Sham-operated and 2 CPB-operated animals, which caught a upper respiratory tract illness during surgery

In a learning phase, starting 14 days before surgery, all animals learn the modified hole-board-test. After surgery the test is continued daily for 21 days. In the modified hole-board-test 3 of 15 holes on the hole-board are marked and baited with food rewards. The animals learn that only in the marked holes, reward is to be found. Each animal completes three/two trials per day, at which the combinations of the marked holes change each day. In the test the cognitive performance of declarative and working memory, as well as some behavioral parameters can be assessed. Neurological tests allow the investigation of the general condition and the neurological status of the animals. Additionally body weight, food and water consumption are logged daily.

In the first days after surgery the infected-group shows temporarily a significant degradation of all memory parameters. Similarly changes of behaviour like reduced motivation and increase in grooming arise during the infection. Also the increase of the proportional body weight is significantly retarded after surgery compared with the control-group. No neurocognitive and no significant neurological deficits occurred in both CPB-groups, as well as in the control- and Sham-group after surgery. There is no reference to cerebral damage. The available CPB-model causes no neurocognitive and significant neurological damage in the young and healthy rat, which suggests that CPB does not have any negative effects for patients with low risk for complications.

7 Literaturverzeichnis

- AHMED S. H., STINUS L., LE MOAL M., CADOR M. (1995)
Social deprivation enhances the vulnerability of male Wistar rats to stressor- and amphetamine-induced behavioral sensitization.
Psychopharmacology (Berl) 117; 116-24
- ALBERTS M. J., GRAFFAGNINO C., MCCLENNY C., DELONG D., STRITTMATTER W., SAUNDERS A. M., ROSES A. D. (1995)
ApoE genotype and survival from intracerebral haemorrhage.
Lancet 346; 575
- ALEXANDER B., AL ANI H. R. (1983)
Prolonged partial cardiopulmonary bypass in rats.
J Surg Res 35; 28-34
- ANDERSEN L. W., BAEK L., DEGN H., LEHD J., KRASNIK M., RASMUSSEN J. P. (1987)
Presence of circulating endotoxins during cardiac operations.
J Thorac Cardiovasc Surg 93; 115-9
- ARCHER J. (1973)
Tests for emotionality in rats and mice: a review.
Anim Behav 21; 205-35
- ARROWSMITH J. E., GROCOTT H. P., NEWMAN M. F. (1999)
Neurologic risk assessment, monitoring and outcome in cardiac surgery.
J Cardiothorac Vasc Anesth 13; 736-43
- ASIMAKOPOULOS G., TAYLOR K. M. (1998)
Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules.
Ann Thorac Surg 66; 2135-44
- ATKINSON R. C., SHIFFRIN R. M. (1968)
Human memory: A proposed system and its control processes.
In: SPENCE K. W. und SPENCE J. T. (Hrsg.): The psychology of learning and motivation.
Academic Press, New York, 89-195
- BADDELEY A. (1998)
Working memory.
C R Acad Sci III 321; 167-73
- BALLAUX P. K., GOURLAY T., RATNATUNGA C. P., TAYLOR K. M. (1999)
A literature review of cardiopulmonary bypass models for rats.
Perfusion 14; 411-7

- BARBUT D., HINTON R. B., SZATROWSKI T. P., HARTMAN G. S., BRUEFACH M., WILLIAMS-RUSSO P., CHARLSON M. E., GOLD J. P. (1994)
Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal.
Stroke 25; 2398-402
- BAUMGARTNER W. A., WALINSKY P. L., SALAZAR J. D., TSENG E. E., BROCK M. V., DOTY J. R., REDMOND J. M., BLUE M. E., GOLDSBOROUGH M. A., TRONCOSO J. C., JOHNSTON M. V. (1999)
Assessing the impact of cerebral injury after cardiac surgery: will determining the mechanism reduce this injury?
Ann Thorac Surg 67; 1871-3; discussion 1891-4
- BECKER J. T., WALKER J. A., OLTON D. S. (1980)
Neuroanatomical bases of spatial memory.
Brain Res 200; 307-20
- BINDRA D., THOMPSON W. R. (1953)
An evaluation of defecation and urination as measures of fearfulness.
J Comp Physiol Psychol 46; 43-5
- BIRNBAUMER N., SCHMIDT R. F. (2000)
Lernen und Gedächtnis.
In: SCHMIDT R. F., THEWS G. und LANG F. (Hrsg.): Physiologie des Menschen.
Springer-Verlag, Berlin, 154-166
- BIVIN W. S., CRAWFORD M. P., BREWER N. R. (1979)
Morphophysiology cardiovascular system.
In: BAKER H. J., LINDSEY J. R. und WEISBROTH S. H. (Hrsg.): The laboratory rat.
Academic Press, London, 86-88
- BLAUTH C. I. (1995)
Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass.
Ann Thorac Surg 59; 1300-3
- BLAUTH C. I., COSGROVE D. M., WEBB B. W., RATLIFF N. B., BOYLAN M., PIEDMONTE M. R., LYTLE B. W., LOOP F. D. (1992)
Atheroembolism from the ascending aorta. An emerging problem in cardiac surgery.
J Thorac Cardiovasc Surg 103; 1104-11; discussion 1111-2
- BLAUTH C. I., SMITH P. L., ARNOLD J. V., JAGOE J. R., WOOTTON R., TAYLOR K. M. (1990)
Influence of oxygenator type on the prevalence and extent of microembolic retinal ischemia during cardiopulmonary bypass. Assessment by digital image analysis.
J Thorac Cardiovasc Surg 99; 61-9
- BLISS T. V., GARDNER-MEDWIN A. R. (1973)
Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path.
J Physiol 232; 357-74

- BOISSIER J.-R., TARDY J., DIVERRES J.-C. (1960)
Une nouvelle methode simple pour explorer l'action "tranquillisante": le teste de la cheminee.
Med. exp. 3; 81-84
- BOKESCH P. M., MARCHAND J., SEIRAFI P. A., DEISS J. M., WARNER K. G.,
BRONSON R. T., KREAM R. M. (1996)
Immediate-early gene expression in ovine brain after cardiopulmonary bypass and
hypothermic circulatory arrest.
Anesthesiology 85; 1439-46
- BOONSTRA P. W., VERMEULEN F. E., LEUSINK J. A., DE NOOY E. H., VAN ZALK
A., SOONS J. B., WILDEVUUR C. R. (1986)
Hematological advantage of a membrane oxygenator over a bubble oxygenator in long
perfusions.
Ann Thorac Surg 41; 297-300
- BORGER M. A., PENISTON C. M., WEISEL R. D., VASILIOU M., GREEN R. E.,
FEINDEL C. M. (2001)
Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli
during perfusionist interventions.
J Thorac Cardiovasc Surg 121; 743-9
- BRAEKKEN S. K., RUSSELL D., BRUCHER R., ABDELNOOR M., SVENNEVIG J. L.
(1997)
Cerebral microembolic signals during cardiopulmonary bypass surgery. Frequency, time of
occurrence, and association with patient and surgical characteristics.
Stroke 28; 1988-92
- BROADHURST P. L. (1957)
Determinants of emotionality in the rat. I. Situational factors.
Br J Psychol 48; 1-12
- BROADHURST P. L. (1958a)
Determinants of emotionality in the rat. II. Antecedent factors.
Br J Psychol 49; 12-20
- BROADHURST P. L. (1958b)
Determinants of emotionality in the rat: III. Strain differences.
J Comp Physiol Psychol 51; 55-9
- BROOKER R. F., BROWN W. R., MOODY D. M., HAMMON J. W., JR., REBOUSSIN D.
M., DEAL D. D., GHAZI-BIRRY H. S., STUMP D. A. (1998)
Cardiotomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass.
Ann Thorac Surg 65; 1651-5
- BROWN W. R., MOODY D. M., CHALLA V. R., STUMP D. A., HAMMON J. W. (2000)
Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral
microemboli.
Stroke 31; 707-13

- BUSTO R., DIETRICH W. D., GLOBUS M. Y., VALDES I., SCHEINBERG P., GINSBERG M. D. (1987)
Small differences in intraschemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury.
J Cereb Blood Flow Metab 7; 729-38
- BUTLER J., ROCKER G. M., WESTABY S. (1993)
Inflammatory response to cardiopulmonary bypass.
Ann Thorac Surg 55; 552-9
- CAMPBELL N. A. (1997)
Biology.
Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1275-1312
- CHANEY M. A., NIKOLOV M. P., BLAKEMAN B. P., BAKHOS M. (1999)
Attempting to maintain normoglycemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycemia.
Anesth Analg 89; 1091-5
- CHEN H., CHOPP M., WELCH K. M. (1991)
Effect of mild hyperthermia on the ischemic infarct volume after middle cerebral artery occlusion in the rat.
Neurology 41; 1133-5
- CHRISTAKIS G. T., ABEL J. G., LICHTENSTEIN S. V. (1995)
Neurological outcomes and cardiopulmonary temperature: a clinical review.
J Card Surg 10; 475-80
- CLEVELAND J. C., JR., SHROYER A. L., CHEN A. Y., PETERSON E., GROVER F. L. (2001)
Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity.
Ann Thorac Surg 72; 1282-8; discussion 1288-9
- COHAUSZ T. A. (2001)
Der Extrakorporale Kreislauf am Beispiel des Aorto Koronaren Bypasses.
Diplomarbeit TOA&N Schule Zürich.
- COMBS D. J., D'ALECY L. G. (1987)
Motor performance in rats exposed to severe forebrain ischemia: effect of fasting and 1,3-butanediol.
Stroke 18; 503-11
- CROUGHWELL N., LYTH M., QUILL T. J., NEWMAN M., GREELEY W. J., SMITH L. R., REVES J. G. (1990)
Diabetic patients have abnormal cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass.
Circulation 82; IV407-12

CROUGHWELL N., SMITH L. R., QUILL T., NEWMAN M., GREELEY W., KERN F., LU J., REVES J. G. (1992)

The effect of temperature on cerebral metabolism and blood flow in adults during cardiopulmonary bypass.

J Thorac Cardiovasc Surg 103; 549-54

DAPPER F., NEPPL H., WOZNIAK I., STRUBE I., NEUHOF H. (1991)

EKZ- Humorale Systeme und Mediatoren.

In: PREUßE C. J. und SCHULTE H. D. (Hrsg.): Extrakorporale Zirkulation heute. Steinkopff Verlag, Darmstadt, 31-36

DAUMER K., HAINZ R. (1989)

Verhaltensbiologie.

Bayerischer Schulbuch-Verlag, München,

DE COURTEN-MYERS G., MYERS R. E., SCHOOLFIELD L. (1988)

Hyperglycemia enlarges infarct size in cerebrovascular occlusion in cats.

Stroke 19; 623-30

DIEGELER A., HIRSCH R., SCHNEIDER F., SCHILLING L. O., FALK V., RAUCH T., MOHR F. W. (2000)

Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation.

Ann Thorac Surg 69; 1162-6

DIETRICH W. D., ALONSO O., BUSTO R. (1993)

Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats.

Stroke 24; 111-6

DOYLE G., YULE E. P. (1957)

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

Anim Behav 7; 18-22

DUNNETT S. B. (1990)

Role of prefrontal cortex and striatal output systems in short-term memory deficits associated with ageing, basal forebrain lesions, and cholinergic-rich grafts.

Can J Psychol 44; 210-32

EICHENBAUM H., MATHEWS P., COHEN N. J. (1989)

Further studies of hippocampal representation during odor discrimination learning.

Behav Neurosci 103; 1207-16

EICHENBAUM H., OTTO T., COHEN N. J. (1992)

The hippocampus--what does it do?

Behav Neural Biol 57; 2-36

- FABRE O., ZEGDI R., VINCENTELLI A., CABBILLAUD M., PRAT A., CARPENTIER A., FABIANI J. N. (2001)
A recovery model of partial cardiopulmonary bypass in the rat.
Perfusion 16; 215-20
- FANG W. C., HELM R. E., KRIEGER K. H., ROSENGART T. K., DUBOIS W. J., SASON C., LESSER M. L., ISOM O. W., GOLD J. P. (1997)
Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery.
Circulation 96; II-194-9
- FEERICK A. E., JOHNSTON W. E., JENKINS L. W., LIN C. Y., MACKAY J. H., PROUGH D. S. (1995)
Hyperglycemia during hypothermic canine cardiopulmonary bypass increases cerebral lactate.
Anesthesiology 82; 512-20
- FILE S. E., HYDE J. R. (1977)
The effects of p-chlorophenylalanine and ethanalamine-O-sulphate in an animal test of anxiety.
J Pharm Pharmacol 29; 735-8
- FILE S. E., WARDILL A. G. (1975a)
The reliability of the hole-board apparatus.
Psychopharmacologia 44; 47-51
- FILE S. E., WARDILL A. G. (1975b)
Validity of head-dipping as a measure of exploration in a modified hole-board.
Psychopharmacologia 44; 53-9
- FRERING B., PHILIP I., DEHOUX M., ROLLAND C., LANGLOIS J. M., DESMONTS J. M. (1994)
Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass.
J Thorac Cardiovasc Surg 108; 636-41
- FREUND H.-J. (1999)
Struktur-Funktions-Beziehungen im Zentralnervensystem.
In: KUNZE K. (Hrsg.): *Praxis der Neurologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 488-515
- GEYER M. A., WILKINSON L. S., HUMBY T., ROBBINS T. W. (1993)
Isolation rearing of rats produces a deficit in prepulse inhibition of acoustic startle similar to that in schizophrenia.
Biol Psychiatry 34; 361-72
- GIBBON J. H. (1937)
Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery.
Arch Surg 34; 1105-31
- GIBBON J. H. (1954)
Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery.
Minn Med 37; 171-185

GILLINOV A. M., DAVIS E. A., CURTIS W. E., SCHLEIEN C. L., KOEHLER R. C., GARDNER T. J., TRAYSTMAN R. J., CAMERON D. E. (1992)

Cardiopulmonary bypass and the blood-brain barrier. An experimental study.

J Thorac Cardiovasc Surg 104; 1110-5

GILMAN S. (1965)

Cerebral Disorders after Open-Heart Operations.

N Engl J Med 272; 489-98

GIONET T. X., THOMAS J. D., WARNER D. S., GOODLETT C. R., WASSERMAN E. A., WEST J. R. (1991)

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

Stroke 22; 1040-7

GOLD J. P., CHARLSON M. E., WILLIAMS-RUSSO P., SZATROWSKI T. P., PETERSON J. C., PIRRAGLIA P. A., HARTMAN G. S., YAO F. S., HOLLENBERG J. P., BARBUT D., HAYES J., THOMAS S., PURCELL M., MATTIS S., GORKIN L., POST M., KRIEGER K., ISOM O. (1995)

Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized intraoperative high versus low mean arterial pressure.

J Thorac Cardiovasc Surg 110; 1302-14

GOLDMAN-RAKIC P. S. (1988)

Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex.

Annu Rev Neurosci 11; 137-56

GOLDMAN-RAKIC P. S. (1996)

Regional and cellular fractionation of working memory.

Proc Natl Acad Sci U S A 93; 13473-80

GRAUVOGEL A. (1983)

zum Begriff "artgerecht" und "verhaltensgerecht" in Bezug auf die Nutztierhaltung.

Prakt Tierarzt 65; 232-243

GRIEBEL G., RODGERS R. J., PERRAULT G., SANGER D. J. (1997)

Risk assessment behaviour: evaluation of utility in the study of 5-HT-related drugs in the rat elevated plus-maze test.

Pharmacol Biochem Behav 57; 817-27

GROCOTT H. P., MACKENSEN G. B., NEWMAN M. F., WARNER D. S. (2001)

Neurological injury during cardiopulmonary bypass in the rat.

Perfusion 16; 75-81

GU Y., VAN OEVEREN W., VAN DER KAMP K. (1991)

Heparin coating of extracorporeal circuits reduces thrombin formation in patients undergoing cardiopulmonary bypass.

Perfusion 6; 221-225

- GÜTTNER J. (1993)
 Wörterbuch der Versuchstierkunde.
 Gustav-Fischer Verlag, Jena/Stuttgart, 397-399
- HALL C. S. (1934)
 Emotional behaviour in the rat. I. Defecation und urination as measures of individual differences in emotionality.
 J Comp Psychol 18; 385-403
- HALL S., SMITH A. (1996)
 Investigation of the effects and aftereffects of naturally occurring upper respiratory tract illnesses on mood and performance.
 Physiol Behav 59; 569-77
- HAMMON J. W., JR., STUMP D. A., KON N. D., CORDELL A. R., HUDSPETH A. S., OAKS T. E., BROOKER R. F., ROGERS A. T., HILBAWI R., COKER L. H., TROOST B. T. (1997)
 Risk factors and solutions for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting.
 Ann Thorac Surg 63; 1613-8
- HARRIS D. N., BAILEY S. M., SMITH P. L., TAYLOR K. M., OATRIDGE A., BYDDER G. M. (1993)
 Brain swelling in first hour after coronary artery bypass surgery.
 Lancet 342; 586-7
- HARRIS D. N., OATRIDGE A., DOB D., SMITH P. L., TAYLOR K. M., BYDDER G. M. (1998)
 Cerebral swelling after normothermic cardiopulmonary bypass.
 Anesthesiology 88; 340-5
- HEBB D. O. (1949)
 The Organization of Behaviour.
 Wiley, New York,
- HEINDEL W. C., SALMON D. P., SHULTS C. W., WALICKE P. A., BUTTERS N. (1989)
 Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients.
 J Neurosci 9; 582-7
- HENRIKSEN L. (1986)
 Brain luxury perfusion during cardiopulmonary bypass in humans. A study of the cerebral blood flow response to changes in CO₂, O₂, and blood pressure.
 J Cereb Blood Flow Metab 6; 366-78
- HEYER E. J., LEE K. S., MANSPEIZER H. E., MONGERO L., SPANIER T. B., CALISTE X., ESRIG B., SMITH C. (2002)
 Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce cognitive dysfunction.
 J Cardiothorac Vasc Anesth 16; 37-42

HILL S. E., VAN WERMESKERKEN G. K., LARDENOYE J. W., PHILLIPS-BUTE B., SMITH P. K., REVES J. G., NEWMAN M. F. (2000)

Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: Part I. In-hospital mortality.

Ann Thorac Surg 69; 1070-5; discussion 1075-6

HINDMAN B. J., FUNATSU N., CHENG D. C., BOLLES R., TODD M. M., TINKER J. H. (1990)

Differential effect of oncotic pressure on cerebral and extracerebral water content during cardiopulmonary bypass in rabbits.

Anesthesiology 73; 951-7

HODGES H. (1996)

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

Brain Res Cogn Brain Res 3; 167-81

HUI D. Y., HARMONY J. A., INNERARITY T. L., MAHLEY R. W. (1980)

Immunoregulatory plasma lipoproteins. Role of apoprotein E and apoprotein B.

J Biol Chem 255; 11775-81

ILVESKOSKI E., PEROLA M., LEHTIMAKI T., LAIPPALA P., SAVOLAINEN V., PAJARINEN J., PENTTILA A., LALU K. H., MANNIKKO A., LIESTO K. K., KOIVULA T., KARHUNEN P. J. (1999)

Age-dependent association of apolipoprotein E genotype with coronary and aortic atherosclerosis in middle-aged men: an autopsy study.

Circulation 100; 608-13

INVESTIGATORS (1994)

Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. The Warm Heart Investigators.

Lancet 343; 559-63

IZQUIERDO I., MEDINA J. H., VIANNA M. R., IZQUIERDO L. A., BARROS D. M. (1999)

Separate mechanisms for short- and long-term memory.

Behav Brain Res 103; 1-11

JACKSON P. A., KESNER R. P., AMANN K. (1998)

Memory for duration: role of hippocampus and medial prefrontal cortex.

Neurobiol Learn Mem 70; 328-48

JACOBS A., NEVELING M., HORST M., GHAEMI M., KESSLER J., EICHSTAEDT H., RUDOLF J., MODEL P., BONNER H., DE VIVIE E. R., HEISS W. D. (1998)

Alterations of neuropsychological function and cerebral glucose metabolism after cardiac surgery are not related only to intraoperative microembolic events.

Stroke 29; 660-7

JARRARD L. E. (1983)

Selective hippocampal lesions and behavior: effects of kainic acid lesions on performance of place and cue tasks.

Behav Neurosci 97; 873-89

JOHNSTON W. E., VINTEN-JOHANSEN J., DEWITT D. S., O'STEEN W. K., STUMP D. A., PROUGH D. S. (1991)

Cerebral perfusion during canine hypothermic cardiopulmonary bypass: effect of arterial carbon dioxide tension.

Ann Thorac Surg 52; 479-89

KEMPSKI O. S. (1994)

[Neuroprotection. Models and basic principles].

Anaesthesist 43 Suppl 2; S25-33

KERN F. H., GREELEY W. J. (1995)

Pro: pH-stat management of blood gases is not preferable to alpha-stat in patients undergoing brain cooling for cardiac surgery.

J Cardiothorac Vasc Anesth 9; 215-8

KESNER R. P., CHIBA A. A., JACKSON-SMITH P. (1994)

Rats do show primacy and recency effects in memory for lists of spatial locations: A reply to Gaffan.

Animal Learning and Behavior 22; 214-218

KIRKLIN J. K., WESTABY S., BLACKSTONE E. H., KIRKLIN J. W., CHENOWETH D. E., PACIFICO A. D. (1983)

Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass.

J Thorac Cardiovasc Surg 86; 845-57

KOLB B. (1984)

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

Brain Res 320; 65-98

KOLB B., WHISHAW I. Q. (1983)

Problems and principles underlying interspecies comparison.

In: ROBINSON T. E. (Hrsg.): Behavioral approaches to brain research. Oxford U Press, Oxford, 237-265

KOLB B., WHISHAW I. Q. (1985)

An observer's view of locomotor asymmetry in the rat.

Neurobehav Toxicol Teratol 7; 71-8

KOLESOV V. I. (1982)

[Late results of a mammary-coronary anastomosis].

Vestn Khir Im I I Grek 128; 49-53

- KUNTSCHEN F. R., GALLETTI P. M., HAHN C. (1986)
Glucose-insulin interactions during cardiopulmonary bypass. Hypothermia versus normothermia.
J Thorac Cardiovasc Surg 91; 451-9
- KUNTSCHEN F. R., GALLETTI P. M., HAHN C., ARNULF J. J., ISETTA C., DOR V. (1985)
Alterations of insulin and glucose metabolism during cardiopulmonary bypass under normothermia.
J Thorac Cardiovasc Surg 89; 97-106
- LAFFEY J. G., BOYLAN J. F., CHENG D. C. (2002)
The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist.
Anesthesiology 97; 215-52
- LANIER W. L. (1991)
Glucose management during cardiopulmonary bypass: cardiovascular and neurologic implications.
Anesth Analg 72; 423-7
- LANIER W. L., STANGLAND K. J., SCHEITHAUER B. W., MILDE J. H., MICHENFELDER J. D. (1987)
The effects of dextrose infusion and head position on neurologic outcome after complete cerebral ischemia in primates: examination of a model.
Anesthesiology 66; 39-48
- LASKOWITZ D. T., GOEL S., BENNETT E. R., MATTHEW W. D. (1997a)
Apolipoprotein E suppresses glial cell secretion of TNF alpha.
J Neuroimmunol 76; 70-4
- LASKOWITZ D. T., HORSBURGH K., ROSES A. D. (1998a)
Apolipoprotein E and the CNS response to injury.
J Cereb Blood Flow Metab 18; 465-71
- LASKOWITZ D. T., MATTHEW W. D., BENNETT E. R., SCHMECHEL D., HERBSTREITH M. H., GOEL S., MCMILLIAN M. K. (1998b)
Endogenous apolipoprotein E suppresses LPS-stimulated microglial nitric oxide production.
Neuroreport 9; 615-8
- LASKOWITZ D. T., SHENG H., BART R. D., JOYNER K. A., ROSES A. D., WARNER D. S. (1997b)
Apolipoprotein E-deficient mice have increased susceptibility to focal cerebral ischemia.
J Cereb Blood Flow Metab 17; 753-8
- LEHOT J. J., PIRIZ H., VILLARD J., COHEN R., GUIDOLLET J. (1992)
Glucose homeostasis. Comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass.
Chest 102; 106-11

LINDNER M. D. (1997)

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

Neurobiol Learn Mem 68; 203-20

LINDNER M. D., PLONE M. A., SCHALLERT T., EMERICH D. F. (1997)

Blind rats are not profoundly impaired in the reference memory Morris water maze and cannot be clearly discriminated from rats with cognitive deficits in the cued platform task.

Brain Res Cogn Brain Res 5; 329-33

LONGSTRETH W. T., JR., DIEHR P., INUI T. S. (1983)

Prediction of awakening after out-of-hospital cardiac arrest.

N Engl J Med 308; 1378-82

LONGSTRETH W. T., JR., INUI T. S. (1984)

High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest.

Ann Neurol 15; 59-63

LYNN G. M., STEFANKO K., REED J. F., 3RD, GEE W., NICHOLAS G. (1992)

Risk factors for stroke after coronary artery bypass.

J Thorac Cardiovasc Surg 104; 1518-23

MACKENSEN G. B., SATO Y., NELLGARD B., PINEDA J., NEWMAN M. F., WARNER D. S., GROCCOTT H. P. (2001)

Cardiopulmonary bypass induces neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat.

Anesthesiology 95; 1485-91

MACKENSEN G. B., TI L. K., PHILLIPS-BUTE B. G., MATHEW J. P., NEWMAN M. F., GROCCOTT H. P. (2003)

Cerebral embolization during cardiac surgery: impact of aortic atheroma burden.

Br J Anaesth 91; 656-61

MACPHAIL E. M. (1996)

Cognitive function in mammals: the evolutionary perspective.

Brain Res Cogn Brain Res 3; 279-90

MACY M., OKANO Y., CARDIN A. D., AVILA E. M., HARMONY J. A. (1983)

Suppression of lymphocyte activation by plasma lipoproteins.

Cancer Res 43; 2496s-2502s

MANNS M. (2001)

Verursacht die Induktion zerebraler Stickoxidsynthasen kognitive Leistungsstörungen während einer systemischen Infektion?

Vet med diss LMU-München.

MAYHAN W. G. (1998)

Effect of lipopolysaccharide on the permeability and reactivity of the cerebral microcirculation: role of inducible nitric oxide synthase.

Brain Res 792; 353-7

MCBRIDE W. T., ARMSTRONG M. A., CROCKARD A. D., MCMURRAY T. J., REA J. M. (1995)

Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits.

Br J Anaesth 75; 724-33

MCEWEN B. S., SAPOLSKY R. M. (1995)

Stress and cognitive function.

Curr Opin Neurobiol 5; 205-16

MCLEAN R. F., WONG B. I. (1996)

Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: central nervous system outcomes.

J Cardiothorac Vasc Anesth 10; 45-52; quiz 52-3

MENZEL R. (1996)

Neuronale Plastizität, Lernen und Gedächtnis.

In: DUDEL J., MENZEL R. und SCHMIDT R. F. (Hrsg.): Neurowissenschaft. Springer-Verlag, Berlin, 485-517

MESULAM M. M. (1990)

Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory.

Ann Neurol 28; 597-613

METZ S., KEATS A. S. (1991)

Benefits of a glucose-containing priming solution for cardiopulmonary bypass.

Anesth Analg 72; 428-34

MICHAELIS C. E. (2002)

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

Vet Med Diss LMU München.

MILLS N. L., BEAUDET R. L., ISOM O. W., SPENCER F. C. (1973)

Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass.

Ann Surg 177; 203-5

MILTNER W. H. R., WEISS T. (1999)

Psychologische und psychobiologische Grundlagen der Verhaltensmedizin.

In: FLOR H., BIRBAUMER N. und HAHLWEG K. (Hrsg.): Enzyklopädie der Psychologie, Bd. 3: Verhaltensmedizin: Grundlagen und Interventionen. Hogrefe, Göttingen, 29-173

MITCHELL D. B., BROWN A. S. (1988)

Persistent repetition priming in picture naming and its dissociation from recognition memory.

J Exp Psychol Learn Mem Cogn 14; 213-22

- MO M. C., MUIR K. W., WEIR C. J., DYKER A. G., BONE I., NICOLL J. A., LEES K. R. (1998)
The apolipoprotein E epsilon4 allele and outcome in cerebrovascular disease.
Stroke 29; 1882-7
- MORRIS R. (1984)
Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat.
J Neurosci Methods 11; 47-60
- MORRIS R. G., EVENDEN J. L., SAHAKIAN B. J., ROBBINS T. W. (1987)
Computer-aided assessment of dementia: comparative studies of neuropsychological deficits in Alzheimer`s und Parkinson`s disease.
In: STAHL S. M. (Hrsg.): Cognitive Neurochemistry. Oxford University Press, Oxford, 21-36
- MORRIS R. G., HAGAN J. J., RAWLINS J. N. (1986)
Allocentric spatial learning by hippocampectomised rats: a further test of the "spatial mapping" and "working memory" theories of hippocampal function.
Q J Exp Psychol B 38; 365-95
- MÜLLER K. (2004)
Einflüsse einer inkompletten cerebralen Hemisphären-Ischämie und Reperfusion auf das Verhalten, die kognitiven Fähigkeiten und die Mikromorphologie des zentralen Nervensystems bei Sevofluran anästhesierten Ratten.
Vet Med Diss LMU München.
- MURKIN J. M., BOYD W. D., GANAPATHY S., ADAMS S. J., PETERSON R. C. (1999)
Beating heart surgery: why expect less central nervous system morbidity?
Ann Thorac Surg 68; 1498-501
- MURKIN J. M., FARRAR J. K., TWEED W. A., MCKENZIE F. N., GUIRAUDON G. (1987)
Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂.
Anesth Analg 66; 825-32
- MURKIN J. M., MARTZKE J. S., BUCHAN A. M., BENTLEY C., WONG C. J. (1995)
A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. II. Neurologic and cognitive outcomes.
J Thorac Cardiovasc Surg 110; 349-62
- MUTH C. M., SHANK E. S. (2000)
Gas embolism.
N Engl J Med 342; 476-82
- NAGAOKA H., INNAMI R., WATANABE M., SATOH M., MURAYAMA F., FUNAKOSHI N. (1989)
Preservation of pancreatic beta cell function with pulsatile cardiopulmonary bypass.
Ann Thorac Surg 48; 798-802

- NATHOE H. M., VAN DIJK D., JANSEN E. W., SUYKER W. J., DIEPHUIS J. C., VAN BOVEN W. J., DE LA RIVIERE A. B., BORST C., KALKMAN C. J., GROBBEE D. E., BUSKENS E., DE JAEGERE P. P. (2003)
 A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients.
N Engl J Med 348; 394-402
- NEWMAN M., STANLEY T., GROCOTT H. (2000)
 Strategies to protect the brain during cardiac surgery.
Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 4; pp 53-64
- NEWMAN M. F., GROCOTT H. P., MATHEW J. P., WHITE W. D., LANDOLFO K., REVES J. G., LASKOWITZ D. T., MARK D. B., BLUMENTHAL J. A. (2001a)
 Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery.
Stroke 32; 2874-81
- NEWMAN M. F., KIRCHNER J. L., PHILLIPS-BUTE B., GAVER V., GROCOTT H., JONES R. H., MARK D. B., REVES J. G., BLUMENTHAL J. A. (2001b)
 Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery.
N Engl J Med 344; 395-402
- NEWMAN M. F., KRAMER D., CROUGHWELL N. D., SANDERSON I., BLUMENTHAL J. A., WHITE W. D., SMITH L. R., TOWNER E. A., REVES J. G. (1995)
 Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery.
Anesth Analg 81; 236-42
- NEWMAN M. F., WOLMAN R., KANCHUGER M., MARSCHALL K., MORA-MANGANO C., ROACH G., SMITH L. R., AGGARWAL A., NUSSMEIER N., HERSKOWITZ A., MANGANO D. T. (1996)
 Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group.
Circulation 94; II74-80
- NILSSON L., BAGGE L., NYSTROM S. O. (1990)
 Blood cell trauma and postoperative bleeding: comparison of bubble and membrane oxygenators and observations on coronary suction.
Scand J Thorac Cardiovasc Surg 24; 65-9
- NONNEMAN A. J., VOIGT J., KOLB B. E. (1974)
 Comparisons of behavioral effects of hippocampal and prefrontal cortex lesions in the rat.
J Comp Physiol Psychol 87; 249-60
- OHL F., FUCHS E. (1998)
 Memory performance in tree shrews: effects of stressful experiences.
Neurosci Biobehav Rev 23; 319-23
- OHL F., HOLSBOER F., LANDGRAF R. (2001a)
 The modified hole board as a differential screen for behavior in rodents.
Behav Res Methods Instrum Comput 33; 392-7

- OHL F., OITZL M. S., FUCHS E. (1998)
Assessing cognitive functions in tree shrews: visuo-spatial and spatial learning in the home cage.
J Neurosci Methods 81; 35-40
- OHL F., ROEDEL A., STORCH C., HOLSBOER F., LANDGRAF R. (2002)
Cognitive performance in rats differing in their inborn anxiety.
Behav Neurosci 116; 464-71
- OHL F., SILLABER I., BINDER E., KECK M. E., HOLSBOER F. (2001b)
Differential analysis of behavior and diazepam-induced alterations in C57BL/6N and BALB/c mice using the modified hole board test.
J Psychiatr Res 35; 147-54
- OHL F., TOSCHI N., WIGGER A., HENNIGER M. S., LANDGRAF R. (2001c)
Dimensions of emotionality in a rat model of innate anxiety.
Behav Neurosci 115; 429-36
- O'KEEFE J., CONWAY D. H. (1978)
Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire.
Exp Brain Res 31; 573-90
- OLTON D. S., BECKER J. T., HANDELMANN G. E. (1979)
Hippocampus, space and memory.
Behav Brain Sci 2; 313-365
- PACKARD M. G., HIRSH R., WHITE N. M. (1989)
Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems.
J Neurosci 9; 1465-72
- PADAYACHEE T. S., PARSONS S., THEOBOLD R., GOSLING R. G., DEVERALL P. B. (1988)
The effect of arterial filtration on reduction of gaseous microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass.
Ann Thorac Surg 45; 647-9
- PALISSA A., BECKER A. (1986)
[The chimney test. Experiences with the use of a behavioral test in the evaluation of drugs].
Z Versuchstierkd 28; 129-34
- PANG K., MERKEL F., EGETH H., OLTON D. S. (1992)
Expectancy and stimulus frequency: a comparative analysis in rats and humans.
Percept Psychophys 51; 607-15
- PEARSON D. T., HOLDEN M. P., POSLAD S. J. (1986)
Gaseous microemboli production of bubble and membrane oxygenators.
Life Support Syst 4 Suppl 1; 198-208

- PEDERSEN T. H., KARLSEN H. M., SEMB G., HATTELAND K. (1987)
Comparison of bubble release from various types of oxygenators. An in vivo investigation.
Scand J Thorac Cardiovasc Surg 21; 73-80
- POOLE T. (1997)
Happy animals make good science.
Lab Anim 31; 116-24
- POPOVIC P., HORECKY J., POPOVIC V. P. (1968)
Hypothermic cardiopulmonary bypass in white rats.
Ann Surg 168; 298-301
- PRAKASH R. (1954)
The heart of the rat with special reference to the conducting system.
Am Heart J 47; 241-51
- PROCTOR E. (1977)
An oxygenator for cardiopulmonary bypass in the rat.
J Surg Res 22; 124-7
- PUGSLEY W., KLINGER L., PASCHALIS C., TREASURE T., HARRISON M.,
NEWMAN S. (1994)
The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological
functioning.
Stroke 25; 1393-9
- RAHN H., REEVES R. B., HOWELL B. J. (1975)
Hydrogen ion regulation, temperature, and evolution.
Am Rev Respir Dis 112; 165-72
- RIVEST S., LACROIX S., VALLIERES L., NADEAU S., ZHANG J., LAFLAMME N.
(2000)
How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the
hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli.
Proc Soc Exp Biol Med 223; 22-38
- ROACH G. W., KANCHUGER M., MANGANO C. M., NEWMAN M., NUSSMEIER N.,
WOLMAN R., AGGARWAL A., MARSCHALL K., GRAHAM S. H., LEY C. (1996)
Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative
Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators.
N Engl J Med 335; 1857-63
- ROTHBLAT L. A., VNEK N., GLEASON T. C., KROMER L. F. (1993)
Role of the parahippocampal region in spatial and non-spatial memory: effects of
parahippocampal lesions on rewarded alternation and concurrent object discrimination
learning in the rat.
Behav Brain Res 55; 93-100

- ROYSE C., ROYSE A., BLAKE D., GRIGG L. (1998)
Screening the thoracic aorta for atheroma: a comparison of manual palpation, transesophageal and epiaortic ultrasonography.
Ann Thorac Cardiovasc Surg 4; 347-50
- SAHGAL A., STECKLER T. (1994)
TouchWindows and operant behaviour in rats.
J Neurosci Methods 55; 59-64
- SALOMON N. W., PAGE U. S., BIGELOW J. C., KRAUSE A. H., OKIES J. E.,
METZDORFF M. T. (1991)
Coronary artery bypass grafting in elderly patients. Comparative results in a consecutive series of 469 patients older than 75 years.
J Thorac Cardiovasc Surg 101; 209-17; discussion 217-8
- SALOMON N. W., PAGE U. S., OKIES J. E., STEPHENS J., KRAUSE A. H., BIGELOW J. C. (1983)
Diabetes mellitus and coronary artery bypass. Short-term risk and long-term prognosis.
J Thorac Cardiovasc Surg 85; 264-71
- SANBERG P. R., HAGENMEYER S. H., HENAULT M. A. (1985)
Automated measurement of multivariate locomotor behavior in rodents.
Neurobehav Toxicol Teratol 7; 87-94
- SANCHEZ-SANTED F., DE BRUIN J. P., HEINSBROEK R. P., VERWER R. W. (1997)
Spatial delayed alternation of rats in a T-maze: effects of neurotoxic lesions of the medial prefrontal cortex and of T-maze rotations.
Behav Brain Res 84; 73-9
- SASAKI S., TAKIGAMI K., SHIYA N., YASUDA K. (1996)
Partial cardiopulmonary bypass in rats for evaluating ischemia-reperfusion injury.
Asaio J 42; 1027-30
- SAUNDERS A. M., STRITTMATTER W. J., SCHMECHEL D., GEORGE-HYSLOP P. H., PERICAK-VANCE M. A., JOO S. H., ROSI B. L., GUSELLA J. F., CRAPPER-MACLACHLAN D. R., ALBERTS M. J., ET AL. (1993)
Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease.
Neurology 43; 1467-72
- SAWA Y., SHIMAZAKI Y., KADOKA K., MASAI T., FUKUDA H., OHATA T., TANIGUCHI K., MATSUDA H. (1996)
Attenuation of cardiopulmonary bypass-derived inflammatory reactions reduces myocardial reperfusion injury in cardiac operations.
J Thorac Cardiovasc Surg 111; 29-35

SCHULTE H. D., GÜTTLER J. (1991)

Grundlagen und Durchführung der extrakorporalen Zirkulation beim Erwachsenen.
Düsseldorfer Verfahren.

In: PREUBE C. J. und SCHULTE H. D. (Hrsg.): Extrakorporale Zirkulation heute. Steinkopff Verlag, Darmstadt, 37-54

SHALLICE T., WARRINGTON E. K. (1970)

Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study.

Q J Exp Psychol 22; 261-73

SHENG H., LASKOWITZ D. T., BENNETT E., SCHMECHEL D. E., BART R. D.,
SAUNDERS A. M., PEARLSTEIN R. D., ROSES A. D., WARNER D. S. (1998)

Apolipoprotein E isoform-specific differences in outcome from focal ischemia in transgenic mice.

J Cereb Blood Flow Metab 18; 361-6

SHENG H., LASKOWITZ D. T., MACKENSEN G. B., KUDO M., PEARLSTEIN R. D.,
WARNER D. S. (1999)

Apolipoprotein E deficiency worsens outcome from global cerebral ischemia in the mouse.
Stroke 30; 1118-24

SINGER D., HELDIGE G. (1991)

Vorbereitung und Steuerung der extrakorporalen Zirkulation aus physiologischer Sicht.

In: PREUBE C. J. und SCHULTE H. D. (Hrsg.): Extrakorporale Zirkulation heute. Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1-30

SINGER W. (1994)

Hirnentwicklung-neuronale Plastizität-Lernen.

In: KLINKE R. und SILBERNAGEL S. (Hrsg.): Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 743-755

SLOOTER A. J., TANG M. X., VAN DUIJN C. M., STERN Y., OTT A., BELL K.,
BRETELER M. M., VAN BROECKHOVEN C., TATEMACHI T. K., TYCKO B., HOFMAN
A., MAYEUX R. (1997)

Apolipoprotein E epsilon4 and the risk of dementia with stroke. A population-based investigation.

Jama 277; 818-21

SMITH A., THOMAS M., WHITNEY H. (2000a)

After-effects of the common cold on mood and performance.

Ergonomics 43; 1342-9

SMITH A., THOMAS M., WHITNEY H. (2000b)

Effects of upper respiratory tract illnesses on mood and performance over the working day.

Ergonomics 43; 752-63

SORBI S., NACMIAS B., PIACENTINI S., REPICE A., LATORRACA S., FORLEO P.,
AMADUCCI L. (1995)

ApoE as a prognostic factor for post-traumatic coma.

Nat Med 1; 852

- SOULIKA A. M., KHAN M. M., HATTORI T., BOWEN F. W., RICHARDSON B. A., HACK C. E., SAHU A., EDMUNDS L. H., JR., LAMBRIS J. D. (2000)
Inhibition of heparin/protamine complex-induced complement activation by Compstatin in baboons.
Clin Immunol 96; 212-21
- SPERLING G. (1960)
The information available in brief visual presentations.
Psychological Monographs 74; 1-29
- SQUIRE L. R. (1992)
Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans.
Psychol Rev 99; 195-231
- SQUIRE L. R., KNOWLTON B., MUSEN G. (1993)
The structure and organization of memory.
Annu Rev Psychol 44; 453-95
- SQUIRE L. R., ZOLA S. M. (1996)
Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems.
Proc Natl Acad Sci U S A 93; 13515-22
- SQUIRE L. R., ZOLA-MORGAN S. (1991)
The medial temporal lobe memory system.
Science 253; 1380-6
- STECKLER T., MUIR J. L. (1996)
Measurement of cognitive function: relating rodent performance with human minds.
Brain Res Cogn Brain Res 3; 299-308
- STEPHAN H., WEYLAND A., KAZMAIER S., HENZE T., MENCK S., SONNTAG H. (1992)
Acid-base management during hypothermic cardiopulmonary bypass does not affect cerebral metabolism but does affect blood flow and neurological outcome.
Br J Anaesth 69; 51-7
- SUBRAMANIAN V., MCLEOD J., GANS H. (1968)
Effect of extracorporeal circulation on reticuloendothelial function. I. Experimental evidence for impaired reticuloendothelial function following cardiopulmonary bypass in rats.
Surgery 64; 775-84
- SUTHERLAND R. J., WHISHAW I. Q., KOLB B. (1983)
A behavioural analysis of spatial localization following electrolytic, kainate- or colchicine-induced damage to the hippocampal formation in the rat.
Behav Brain Res 7; 133-53
- SYLIVRIS S., LEVI C., MATALANIS G., ROSALION A., BUXTON B. F., MITCHELL A., FITT G., HARBERTS D. B., SALING M. M., TONKIN A. M. (1998)
Pattern and significance of cerebral microemboli during coronary artery bypass grafting.
Ann Thorac Surg 66; 1674-8

TARDIFF B. E., NEWMAN M. F., SAUNDERS A. M., STRITTMATTER W. J., BLUMENTHAL J. A., WHITE W. D., CROUGHWELL N. D., DAVIS R. D., JR., ROSES A. D., REVES J. G. (1997)

Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. The Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center.
Ann Thorac Surg 64; 715-20

TEASDALE G. M., NICOLL J. A., MURRAY G., FIDDES M. (1997)

Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury.
Lancet 350; 1069-71

TRIGGIANI E., COPPOLA M., NIGRO R., NAPOLI V., BELLINI O. (1970)

[Extracorporeal circulation in the rat. Technical aspects].
Boll Soc Ital Biol Sper 46; 998-1001

TULVING E. (1992)

Memory systems and the brain.
Clin Neuropharmacol 15 Suppl 1 Pt A; 327A-328A

TULVING E., MARKOWITSCH H. J. (1998)

Episodic and declarative memory: role of the hippocampus.
Hippocampus 8; 198-204

TULVING E., SCHACTER D. L., MCLACHLAN D. R., MOSCOVITCH M. (1988)

Priming of semantic autobiographical knowledge: a case study of retrograde amnesia.
Brain Cogn 8; 3-20

TUMAN K. J., MCCARTHY R. J., NAJAFI H., IVANKOVICH A. D. (1992)

Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations.
J Thorac Cardiovasc Surg 104; 1510-7

VAN DIJK D., NIERICH A. P., JANSEN E. W., NATHOE H. M., SUYKER W. J., DIEPHUIS J. C., VAN BOVEN W. J., BORST C., BUSKENS E., GROBBEE D. E., ROBLES DE MEDINA E. O., DE JAEGERE P. P. (2001)

Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study.
Circulation 104; 1761-6

VAN WERMESKERKEN G. K., LARDENOYE J. W., HILL S. E., GROCOTT H. P., PHILLIPS-BUTE B., SMITH P. K., REVES J. G., NEWMAN M. F. (2000)

Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: Part II. Neurologic outcome.
Ann Thorac Surg 69; 1077-83

WAUGH N. C., NORMAN D. A. (1965)

Primary Memory.
Psychol Rev 72; 89-104

WEHBERG K. E., FOSTER A. H., WISE R. M., MCLAUGHLIN J. S., BRUNNER M. J. (1996)

Nitric oxide mediates fluid accumulation during cardiopulmonary bypass.
J Thorac Cardiovasc Surg 112; 168-74

WEISKRANTZ L. (1990)

Problems of learning and memory: one or multiple memory systems?
Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 329; 99-108

WEISS T. (2000)

Zentralnervensystem.

In: VAN DEN BERG F. (Hrsg.): Angewandte Physiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 293-364

WILLIAMS D., WELLS P. A. (1970)

Differences in home-cage-emergence in the rat in relation to infantile handling.
Psych Sci 18; 168-9

WOLMAN R. L., NUSSMEIER N. A., AGGARWAL A., KANCHUGER M. S., ROACH G. W., NEWMAN M. F., MANGANO C. M., MARSCHALL K. E., LEY C., BOISVERT D. M., OZANNE G. M., HERSKOWITZ A., GRAHAM S. H., MANGANO D. T. (1999)
Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. Stroke 30; 514-22

WONG M. L., BONGIORNO P. B., AL-SHEKHLEE A., ESPOSITO A., KHATRI P., LICINIO J. (1996)

IL-1 beta, IL-1 receptor type I and iNOS gene expression in rat brain vasculature and perivascular areas.
Neuroreport 7; 2445-8

WRIGHT I. K., UPTON N., MARSDEN C. A. (1991)

Resocialisation of isolation-reared rats does not alter their anxiogenic profile on the elevated X-maze model of anxiety.
Physiol Behav 50; 1129-32

ZOLA-MORGAN S. M., SQUIRE L. R. (1990)

The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage.
Science 250; 288-90

8 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Übersicht über neurologisch-motorische Verhaltenstests bei Ratten.</i>	45
<i>Tabelle 2: Randomisierte Lochkombinationen in der Lernphase.</i>	60
<i>Tabelle 3: Randomisierte Lochkombination in der Versuchsphase.</i>	61
<i>Tabelle 4: Übersicht über den zeitlichen Versuchsablauf.</i>	66
<i>Tabelle 5: neurologisches Untersuchungsprotokoll</i>	68
<i>Tabelle 6: Das Hole-Board-Protokoll.</i>	72
<i>Tabelle 7: Tägliche, prozentuale Zu-/Abnahme des Körpergewichts [%], angegeben im prozentualen Mittelwert pro Tag (MW± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.</i>	79
<i>Tabelle 8: Tägliche Futterraufnahme [g], angegeben im arithmetischen Mittelwert pro Tag (MW± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.</i>	82
<i>Tabelle 9: Täglicher Wasserverbrauch [g], angegeben im arithmetischen Mittelwert pro Tag (MW± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.</i>	84
<i>Tabelle 10: Summe der Punkte des neurologischen Bewertungsprotokolls, angegeben im arithmetischen Mittelwert pro Tag (MW± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.</i>	86
<i>Tabelle 11: Punkte des Drahtgittertests, angegeben im arithmetischen Mittelwert pro Tag (MW± SD) im Zeitraum Tag -3 bis Tag 21.</i>	88
<i>Tabelle 12: Anzahl aller Fehler, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.</i>	90
<i>Tabelle 13: Anzahl an Wiederholungen, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.</i>	93
<i>Tabelle 14: Anzahl an Unterlassungsfehlern, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.</i>	96
<i>Tabelle 15: Gesamtdauer des Durchlaufs [s], angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der OP bis Versuchsende Tag 21.</i>	97
<i>Tabelle 16: Zeit [s] bis das erste markierte Loch besucht wird, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.</i>	99
<i>Tabelle 17: Anzahl der insgesamt besuchten Löcher, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der OP bis Versuchsende Tag 21.</i>	101
<i>Tabelle 18: Anzahl der Ereignisse „Männchen machen“, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.</i>	103
<i>Tabelle 19: Zeit [%], die pro Durchlauf auf dem Hole-Board verbracht wird, bezogen auf die gesamte Dauer des Durchlaufs, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.</i>	105
<i>Tabelle 20: Häufigkeit, mit der das Hole-Board betreten wird, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.</i>	106

Tabelle 21: Zeitdauer [s] bis das Hole-Board erstmals betreten wird, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21. 109

Tabelle 22: Zeitraum [%], in dem die Tiere inaktiv sind, bezogen auf die gesamte Dauer des Durchlaufs, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor den operativem Eingriff bis Versuchsende Tag 21. 110

Tabelle 23: Anzahl der Kontakte zu den Artgenossen, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlauf pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21. 112

Tabelle 24: Zeitraum [%], in dem die Tiere Kontakt zu den Artgenossen haben, bezogen auf die gesamte Dauer des Durchlaufs, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor der OP bis Versuchsende Tag 21. 114

Tabelle 25: Zeitraum [%], in dem die Tiere mit Putzen beschäftigt sind, bezogen auf die gesamte Dauer des Durchlaufs, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor der OP bis Versuchsende Tag 21. 115

Tabelle 26: Häufigkeit des Kotabsatzes, angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW±SD) im Zeitraum Tag -3 vor der OP bis Versuchsende Tag 21. 118

Tabelle 27: Fresszeit (time food intake) [s], angegeben im arithmetischen Mittelwert eines Durchlaufs pro Tag (MW ± SD) im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21. 119

9 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: schematische Darstellung der EKZ mit HML (modifiziert nach: http://www.schulli.de).</i>	6
<i>Abbildung 2: Taxonomie der Gedächtnisformen und beteiligte Gedächtnisstrukturen, modifiziert nach SQUIRE und ZOLA (1996).</i>	32
<i>Abbildung 3: Darstellung der Versuchsgruppen.</i>	49
<i>Abbildung 4: Der Versuchstierkäfig, Seitenansicht</i>	50
<i>Abbildung 5: Der Versuchstierkäfig, Ansicht von oben</i>	50
<i>Abbildung 6: Das modifizierte Hole-Board, verändert nach OHL et al. (1998).</i>	52
<i>Abbildung 7: Darstellung des Arbeitsplatzes</i>	54
<i>Abbildung 8: Vorbereitung des Hole-Boards</i>	56
<i>Abbildung 9: Arbeitsplatz und Testsituation</i>	57
<i>Abbildung 10: Ratte im modifizierten Hole-Board-Test an markiertem Loch, im Hintergrund Heimkäfig mit Artgenossen.</i>	60
<i>Abbildung 11: schematische Darstellung der EKZ und der chirurgischen Präparation bei der Ratte (MACKENSEN et al. 2001).</i>	64
<i>Abbildung 12: Beurteilung des Bewusstseins und</i>	69
<i>Abbildung 13: Beurteilung des Kletterverhaltens</i>	70
<i>Abbildung 14: Drahtgitter in vertikaler Position.</i>	71
<i>Abbildung 15: Drahtgitter in horizontaler Position</i>	71
<i>Abbildung 16: Durchschnittliche tägliche Zunahme des Körpergewichts[%] der Tiere aller Gruppen im Zeitraum Tag -3 bis Tag 21.</i>	81
<i>Abbildung 17: Durchschnittliche tägliche Futteraufnahme [g] der Tiere aller Gruppen im Zeitraum Tag -3 bis Tag 21.</i>	83
<i>Abbildung 18: Durchschnittlicher täglicher Wasserverbrauch [g] bei den Tieren aller Gruppen im Zeitraum Tag -3 vor der Operation bis Versuchsende Tag 21.</i>	85
<i>Abbildung 19: Punktergebnis des Drahtgittertests pro Tag. Die Verlaufskurve umfasst mit Tag -3 vor der Operation bis einschließlich Tag 0 die Ausgangswerte und bis Versuchsende Tag 21 die postoperative Phase.</i>	89
<i>Abbildung 20: Anzahl an Gesamtfehlern (Wrong choices) eines Durchlaufs pro Tag. Die Verlaufskurve umfasst mit Tag -3 vor der Operation bis einschließlich Tag 0 die Ausgangswerte und bis Versuchsende Tag 21 die postoperative Phase.</i>	92
<i>Abbildung 21: Anzahl an Wiederholungen (Repeated choices) eines Durchlaufs pro Tag. Die Verlaufskurve umfasst die Ausgangswerte von Tag -3 vor der OP bis Tag 0 (OP) und die postoperative Phase von Tag 1 bis Tag 21.</i>	95
<i>Abbildung 22: Gesamtdauer eines Durchlaufs [s] pro Tag. Die Verlaufskurve zeigt mit Tag -3 vor dem operativen Eingriff bis einschließlich Tag 0 (OP) die Ausgangswerte und bis Versuchsende Tag 21 die postoperative Phase.</i>	98
<i>Abbildung 23: Durchschnittliche Zeit [s] bis zum Öffnen des ersten markierten Lochs pro Durchlauf und Tag. Die Verlaufskurve zeigt mit Tag -3 vor der OP bis einschließlich Tag 0 (OP) die Ausgangswerte und bis Tag 21 die postoperative Phase.</i>	100
<i>Abbildung 24: Anzahl der insgesamt besuchten Löcher eines Durchlaufs pro Tag. Die Verlaufskurve umfasst die Ausgangswerte von Tag -3 bis einschließlich Tag 0 (OP) und die postoperative Phase von Tag 1 bis Tag 21.</i>	102
<i>Abbildung 25: Durchschnittliche Häufigkeit, mit der die Tiere innerhalb eines Durchlaufs pro Tag Männchen machen. Die Verlaufskurve zeigt mit Tag -3 vor der Operation bis einschließlich Tag 0 (OP) die Ausgangswerte und bis Tag 21 die postoperative Phase.</i>	104

Abbildung 26: Durchschnittliche Anzahl der Ereignisse „Betritt Board“ eines Durchlaufs pro Tag. Die Verlaufskurve zeigt mit Tag -3 vor der Operation bis einschließlich Tag 0 (OP) die Ausgangswerte und bis Tag 21 die postoperative Phase. 108

Abbildung 27: Durchschnittliche Häufigkeit der Kontaktaufnahme zu den Artgenossen innerhalb eines Durchlaufs pro Tag. Die Verlaufskurve zeigt mit Tag -3 vor der Operation bis einschließlich Tag 0 (OP) die Ausgangswerte und bis Versuchsende Tag 21 die postoperative Phase. 113

Abbildung 28: Zeitspanne [%] eines Durchlaufs pro Tag, in dem sich die Tiere putzen, bezogen auf die gesamte Dauer des Durchlaufs. Die Verlaufskurve beinhaltet mit dem Tag -3 vor der OP bis einschließlich Tag 0 (OP) die Ausgangswerte und bis Versuchsende Tag 21 die postoperative Phase. 117

10 Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°C	Grad Celsius
ε	epsilon
μm	Mikrometer
μg	Mikrogramm
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACTH	adrenocorticotrophes Hormon
Apo E	Apolipoprotein E
BGA-Gerät	Blutgasanalyse-Gerät
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CBF	zerebraler Blutfluss
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
EKZ	extrakorporale Zirkulation
et al.	und andere
FI	Food intake
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HLM	Herz-Lungen-Maschine
H ₂ O	Wasser
HZV	Herzzeitvolumen
ID	Innendurchmesser
IU	International Units
i.v.	intravenös
l	Liter
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin-10
IMB	Time immobile
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LFCHV	Latency first correct hole visit
LFEB	Latency first entry on board
m	Meter
m ²	Quadratmeter
m ³	Kubikmeter
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
NBE	Number of board entries
NGC	Number of group contacts
NHV	Number of hole visits
NMDA	N-methyl-D-aspartat
O ₂	Sauerstoff
OE	Omission error
$P \leq 0,05$	Signifikanzniveau
pCO ₂	Partialdruck von Kohlendioxid
RC	Repeated choice
s/Sek	Sekunden
SD	Standardabweichung
s. o.	siehe oben
sog.	so genannt
Std./Stdn.	Stunde(n)
Tab.	Tabelle
TC	Time complete
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transiente ischämische Attacke
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
TOB	Time on board
u. a.	unter anderem
V.	Vena
Vv.	Venae
v. a.	vor allem
Vol %	Volumen Prozent
WC	Wrong choice
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

11 Danksagung

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

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Gänsbacher danke ich für die Möglichkeit, die tierexperimentellen Studien an seinem Institut für Experimentelle Onkologie und Therapiefor- schung der Technischen Universität München durchführen zu können.

Desgleichen bedanke ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dipl. phys. E. Kochs, Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München, für die Bereitstellung der Rahmenbedingungen, unter denen diese Studie erstellt wurde.

Herzlich bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. M. Blobner für die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Arbeit bei der praktischen Durchführung und statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für die Vermittlung der Dissertation, die sorgfältige Durchsicht der Arbeit und die freundliche und geduldige Unterstützung und Beratung.

Frau Dr. med. B. Eckel danke ich für die Korrektur der Arbeit und die stets freundliche Unter- stützung.

Besonders bedanke ich mich bei Frau Dr. med. B. Jungwirth für den operativen Teil dieser Studie, ihre gewissenhafte und zügige Korrektur und die nette und hilfsbereite Unterstützung.

Besonders herzlich bedanke ich mich bei Frau Dr. med. vet. E. Eberspächer für ihre freundliche Zusammenarbeit und ihr Engagement weit über das Fachliche hinaus.

Ich danke Jens Frühauf für die Bereitstellung des Computerprogramms „Zeiterfassung für Ratten-Versuche Version 1.3 beta“.

Den Tierpflegern danke ich herzlich für die stets vorhandene Hilfsbereitschaft.

Vor allem aber danke ich meinen Eltern für die unerschütterliche und liebevolle Unterstützung, die diese Arbeit überhaupt ermöglicht haben. Meinem Freund danke ich für die stets liebevolle Aufmunterung und die große Hilfsbereitschaft bei Erstellung und Gestal- tung der Arbeit.

