

**UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS DES
APPLIKATIONSZEITPUNKTS VON XENON AUF DIE
ZENTRALNERVÖSE LEISTUNG VON RATTEN NACH
EXTRAKORPORALER ZIRKULATION UND ZEREBRALEN
LUFTEMBOLI**

KATJA CHRISTINA KLEMMER

Aus der Klinik für Anaesthesiologie der Technischen Universität München
(Direktor : Univ.-Prof. Dr. med., Dipl. Phys. E. Kochs)
und aus dem Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen
Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. Gänsbacher)

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

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

**UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS DES
APPLIKATIONSZEITPUNKTS VON XENON AUF DIE
ZENTRALNERVÖSE LEISTUNG VON RATTEN NACH
EXTRAKORPORALER ZIRKULATION MIT ZEREBRALEN
LUFTEMBOLIEN**

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

von
Katja Christina Klemmer
aus
Erkenbrechtshausen

München 2007
Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. E.P. Märtlbauer

Referent: Univ.-Prof. Dr. Erhard

Korreferent/en: Priv. Doz. Dr. Breuer

Tag der Promotion: 20. Juli 2007

Meiner Familie

Unser Kopf ist rund, damit das Denken die Richtung ändern kann.
Francis Picabia

1	Einleitung.....	1
2	Schrifttum	2
2.1	Xenon	2
2.1.1	Allgemein	2
2.1.2	Wirkungsweise.....	3
2.1.2.1	Xenon und seine Effekte auf verschiedene Organsysteme.....	7
2.1.2.2	Xenon und Neuroprotektion	11
2.1.3	Xenon und extrakorporale Zirkulation	12
2.1.4	Xenon und Umweltaspekte.....	13
2.1.5	Xenon und Kosten.....	13
2.2	Extrakorporale Zirkulation	14
2.2.1	Vor- und Nachteile bei der Anwendung der EKZ	14
2.2.2	Ursachen, Arten und Diagnose von zerebralen Schäden.....	16
2.2.3	Zerebrale Luftemboli und zerebraler Blutfluss während der extrakorporalen Zirkulation	17
2.2.4	Postoperative kognitive Dysfunktionen	22
2.2.5	Erreicht man bessere Ergebnisse in der Herzchirurgie ohne Verwendung der HLM?	23
2.2.6	Risikogruppen für Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation	25
2.2.7	Wie kann die extrakorporale Zirkulation sicherer gemacht werden?	25
2.3	Lernen und Gedächtnis.....	28
2.3.1	Allgemein	28
2.3.2	Struktur und Funktion der Gedächtnissysteme	29
2.3.3	Lernen.....	37
2.3.4	Verhalten und Verhaltenstests	39
2.3.5	Das Tiermodell, Möglichkeiten und Einschränkungen.....	42
3	Eigene Untersuchungen	46
3.1	Zielvorstellung	46
3.2	Material und Methodik	47
3.2.1	Versuchstiere.....	47
3.2.2	Versuchsplan.....	47
3.2.3	Chirurgische Präparation	49
3.2.3.1	Anästhesie.....	50
3.2.3.2	Präparation der Gefäße	52
3.2.3.3	Präparation des Blutspendetieres	55
3.2.3.4	Extrakorporale Zirkulation und Applikation der Luftbläschen	56
3.2.3.5	Erholungsphase nach der EKZ.....	58
3.2.3.6	Messparameter	59
3.2.4	Neurologische Untersuchung.....	60
3.2.4.1	Versuchsdurchführung und Bewertung der motorischen Funktion	60
3.2.4.2	Versuchsdurchführung und Bewertung der sensorischen Funktion.....	63
3.2.5	Der modifizierte Hole-Board-Test nach Ohl	65
3.2.5.1	Versuchsdurchführung	66
3.2.5.2	Datenerfassung.....	74
3.2.5.3	Qualitäten des modifizierten Hole-Board-Tests	75
3.2.6	Histologische Untersuchung	79
3.2.6.1	Probenentnahme.....	79
3.2.6.2	Probenaufbereitung	79
3.2.6.3	Mikroskopische Auswertung	80
3.2.7	Statistische Bewertung der Befunde	82
3.3	Ergebnisse.....	83

3.3.1	Physiologische Parameter.....	84
3.3.1.1	Während der Operation erhobene Parameter.....	84
3.3.1.2	Körpergewicht.....	87
3.3.2	Neurologische Parameter.....	89
3.3.2.1	Sensorik.....	89
3.3.2.2	Motorik.....	90
3.3.3	Parameter aus dem modifizierten Hole-Board-Test.....	98
3.3.3.1	Kognitive Parameter.....	98
3.3.3.2	Verhaltensparameter.....	105
3.3.3.3	Motorische Parameter.....	116
3.3.3.4	Infarktvolume.....	120
4	Diskussion.....	124
4.1	Diskussion der Methoden.....	124
4.1.1	Gruppeneinteilung und Modell.....	124
4.1.2	Extrakorporale Zirkulation mit Herz-Lungen-Maschine.....	125
4.1.3	Injektion von Luftemboli.....	127
4.1.4	Xenon.....	130
4.1.5	Neurologische Untersuchung.....	136
4.1.6	Modifizierter Hole-Board-Test.....	138
4.1.7	Histologische Untersuchung.....	141
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	142
4.2.1	Physiologische Parameter.....	142
4.2.1.1	Überlebensrate.....	143
4.2.1.2	Körpergewicht.....	143
4.2.1.3	Während der Operation erhobene Parameter.....	144
4.2.2	Neurologische Untersuchung.....	148
4.2.2.1	Sensorik.....	148
4.2.2.2	Motorik.....	148
4.2.3	Parameter aus dem modifizierten Hole-Board-Test.....	150
4.2.3.1	Kognitive Parameter.....	150
4.2.3.2	Verhaltensparameter.....	155
4.2.3.3	Motorische Parameter.....	160
4.2.4	Histologische Parameter.....	161
4.3	Abschließende Betrachtung und Ausblick.....	163
5	Zusammenfassung.....	165
6	Summary.....	167
7	Literaturverzeichnis.....	169
8	Tabellenverzeichnis.....	191
9	Abbildungsverzeichnis.....	192
10	Abkürzungsverzeichnis.....	195
11	Danksagung.....	197
12	Lebenslauf.....	198

1 Einleitung

Neurokognitive und neurologische Defizite nach Operationen am Herzen unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) treten häufig auf und mindern die Lebensqualität der Patienten (NEWMAN et al., 2001). Die Ätiologie der postoperativen zentralnervösen Schäden nach der EKZ ist höchstwahrscheinlich multifaktoriell (MATHEW et al., 2003), wobei zerebrale Embolien und generalisierte zerebrale Minderdurchblutung neben Entzündungsreaktionen eine bedeutende Rolle spielen. Klinisch einsetzbare Präventivstrategien zur Neuroprotektion vor, während und nach kardiochirurgischen Eingriffen mit EKZ fehlen derzeit noch weitgehend. Das Edelgas Xenon ist in den letzten Jahren in den Mittelpunkt der Forschung gerückt, da in experimentellen Studien gezeigt werden konnte, dass Xenon in erster Linie über eine antagonistische Wirkung am N-methyl-D-aspartat-(NMDA) Rezeptor neuroprotektive Eigenschaften aufweist (FRANKS et al., 1998). Diese Eigenschaften, zusammen mit der beschriebenen hämodynamischen Stabilität, sprechen für dessen Einsatz bei herzchirurgischen Patienten, die ein hohes Risiko für postoperative neurologische und kognitive Defizite aufweisen (WOLMAN et al., 1999; NEWMAN et al., 2001). Es gibt schon mehrere Patienten-Studien mit Xenon, die mit diesem Anästhetikum positive Ergebnisse erzielen. Eine kürzlich veröffentlichte klinische Studie (LOCKWOOD et al., 2006) an herzchirurgischen Patienten hat die sichere Anwendung von Xenon während koronarer Bypassoperationen (kleines Risiko für Luftembolien) bescheinigt, jedoch ohne postoperativ die neurologische oder neurokognitive Funktion untersucht zu haben.

Ein möglicher Nachteil von Xenon besteht in der Eigenschaft in Luftbläschen zu diffundieren und diese zu vergrößern (LOCKWOOD, 2002). Diese Luftbläschen sind während herzchirurgischen Eingriffen mit EKZ als zerebrale Luftembolien nachweisbar und werden als eine der Ursachen für die genannten Defizite diskutiert (SYLIVRIS et al., 1998). BERKMANN (2005) zeigt, dass eine Xenonapplikation kombiniert mit zerebralen Luftemboli zu einer Verschlechterung der neurokognitiven Leistungsfähigkeit und zu einer Vergrößerung der Hirninfarkte bei Ratten führt. Allerdings wird Xenon in dieser Studie durchgehend vor, während und nach EKZ verabreicht. Ziel der vorliegenden Studie ist es nun zu untersuchen, inwieweit sich eine Xenonapplikation zu verschiedenen Zeitpunkten einer EKZ, die mit unterschiedlichem Risiko für die Entstehung von Luftboli einhergehen, auf die postoperative neurologische und neurokognitive Funktion von Ratten auswirkt.

2 Schrifttum

2.1 Xenon

2.1.1 Allgemein

Xenon (griechisch: der Fremde) ist ein farb-, geschmacks- und geruchsloses Edelgas, das 1898 von Ramsay und Travers bei der Zerlegung von Luft entdeckt wurde. Das seltenste Gas aus der Hauptgruppe VIIIA des Periodensystems der Elemente (0,0000087 % der Atmosphäre) ist zugleich das einzige mit anästhetischer Wirkung unter normobaren Bedingungen. Gewonnen wird dieses sehr reaktionsträge Gas heute durch wiederholte Destillation aus der höhersiedenden Sauerstofffraktion beim so genannten Linde-Verfahren. Dieses Verfahren beruht auf dem Effekt, dass sich Gase beim Verdichten erwärmen und beim Entspannen (mindern des Drucks) wieder abkühlen. Kühlt man also ein komprimiertes Gas ab, bevor man es entspannt, kann man eine Temperatur erreichen, die niedriger ist als die Ausgangstemperatur, zum Beispiel die Siedetemperatur des Gases. Ein Gasgemisch kann man dann aufgrund der unterschiedlichen Siedetemperaturen der darin enthaltenen Gase trennen (www.chem.uni-potsdam.de/anorganik/Kapitel1-9.pdf).

Erstmals untersuchten LAWRENCE et al. um 1946 die Wirkung von Xenon als Anästhetikum an Mäusen (LAWRENCE et al., 1946). Die erste Patientenstudie mit Xenon wird 1990 publiziert (LACHMANN et al., 1990). Radioaktives Xenon wird seit Jahrzehnten bei der Bestimmung von Blutflussraten in verschiedenen Geweben eingesetzt, ebenso bei Darstellungen der intrapulmonalen Gasverteilung und bei der Kernspintomographie. Die schnelle Einschlaf- und Aufwachcharakteristik, der geringe Blut-Gas-Verteilungskoeffizient, die fehlende Teratogenität, die hämodynamische Stabilität, sowie die Umweltfreundlichkeit des Gases führen zu einem steigendem Interesse an der Xenonanästhesie (REYLE-HAHN und ROSSAINT, 2000).

2.1.2 Wirkungsweise

Pharmakokinetik

Xenon ermöglicht mit einem Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten von 0,115 (im Vergleich dazu Lachgas: 0,47; Sevofluran: 0,65) ein zwei- bis dreimal schnelleres Erwachen aus der Narkose als Lachgas oder Sevofluran. Gleichzeitig ist es durch dieses rasche An- und Abfluten sehr gut steuerbar (GOTO et al., 1997; GOTO et al., 1998). Xenon wird nicht metabolisiert und mit der Atemluft abgeatmet (LUTTROPPE et al., 1991).

Ähnlich wie Lachgas, diffundiert auch Xenon in luftgefüllte Räume (Innenohr, Därme, Pneumothorax). Die Diffusionsmenge von Xenon im Vergleich zu Lachgas ist jedoch deutlich geringer, wie eine Studie zum intraluminalen Druck von Schweinedärmen bei Xenon- oder Lachgasanästhesie zeigt (REINELT et al., 2001). BENAVIDES et al., untersuchen 2006 die Ausdehnung von 4 bis 400 nl großen Luftblasen unter Lachgas- oder Xenonbegasung. Die Gase werden dabei für 25 Minuten durch luftdichte Flaschen geleitet, in denen sich definierte Gasblasen befinden, über Videoauswertung wird das Verhalten der Bläschen dann aufgezeichnet. Bei Versuchsumständen, die den klinischen Gegebenheiten bei einer extrakorporalen Zirkulation (EKZ) nachempfunden sein sollen, vergrößert sich bei 30°C Raumtemperatur unter Verwendung von Xenon (50 % Xenon-50 % Sauerstoff) der Luftblasen-Durchmesser in der wässrigen Lösung im Schnitt um weniger als 10 %. Lachgas hingegen dehnt die Blasen um ein Vielfaches aus, 100 % Xenon vergrößert die Blasen etwa doppelt so stark wie die Mischung aus 50 % Xenon und 50 % Sauerstoff. Bei Temperaturen zwischen 20 und 30°C ist die Ausdehnung der Blasen sogar 1,3 mal größer als bei der Versuchsanordnung mit 30°C (BENAVIDES et al., 2006).

Anästhetische Potenz, Analgesie und Wechselwirkungen

Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) ist ein Maß für die Wirkstärke eines Inhalationsnarkotikums. Dieser so genannte MAC-Wert wird in Prozent einer Gasmischung angegeben und beschreibt die Konzentration des Anästhetikums in den Lungenalveolen, bei der die Hälfte aller Patienten nicht mehr auf einen Hautschnitt reagiert. Der MAC von Xenon beträgt beim Menschen 71 Vol %, könnte nach neueren Untersuchungen aber auch tiefer

liegen, etwa bei 63 % (NAKATA et al., 2001). Ältere Frauen haben einen bedeutend niedrigeren MAC-Wert (etwa 51 %) für Xenon als ältere Männer (etwa 69 %) (GOTO et al., 2002). Chirurgische Patienten sollen wegen den potentiellen hypoxischen Eigenschaften von Xenon in hohen Konzentrationen nicht mehr als 71 Vol % erhalten (NAKATA et al., 1999a).

Neben dem MAC-Wert ist die analgetische Potenz eines Anästhetikums ein limitierender Faktor für dessen Verwendung in der Praxis. Lachgas hat im Vergleich mit Xenon die schlechteren analgetischen Eigenschaften. So war der Bedarf an Fentanyl während einer Operation in einer Patientengruppe, die Xenon erhielt um 80 % niedriger, verglichen mit einer Patientengruppe, die Lachgas erhielt (LACHMANN et al., 1990). Dies weist darauf hin, dass Xenon ein potentes Anästhetikum mit guten analgetischen Eigenschaften ist. Dass Xenon in klinischen Studien im Gegensatz zu Lachgas (BOOMSMA et al., 1990) signifikant bessere analgetische Eigenschaften zeigt, erklärt sich nicht zuletzt durch die unterschiedlichen Mechanismen der Schmerzunterdrückung. Die analgetische Wirkung von Lachgas entfaltet sich an den Opiatrezeptoren (adrenerg), die Analgesie durch Xenon an den exzitatorischen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA). Desweiteren wirkt Xenon effektiv analgetisch am Dorsalhorn des Rückenmarks, eine Eigenschaft die Lachgas nicht besitzt (OHARA et al., 1997).

Von besonderer Bedeutung für die Anwenderfreundlichkeit und Sicherheit eines Narkosegases sind auch die Wechselwirkungen des betreffenden Gases mit Medikamenten, die bei einer Narkose zusätzlich zum Anästhetikum gegeben werden müssen. Zu diesen Stoffgruppen gehören beispielsweise Muskelrelaxantien und Analgetika. Xenon verlängert nicht, wie zum Beispiel Sevofluran, Halothan und Isofluran (ITAGAKI et al., 1988), die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien. So zeigen NAKATA et al., (1998), dass Vecuronium (ein Muskelrelaxans) unter Xenonanästhesie kürzer wirkt als unter Sevoflurananästhesie. Wenn die Plasmakonzentration von Vecuronium tatsächlich der Vecuroniumkonzentration an der neuromuskulären Endplatte entspricht, bedeutet dies, dass Xenon einen weniger starken neuromuskulären Block ausübt als Sevofluran (NAKATA et al., 1998). In der klinischen Praxis wird Xenon ausschließlich in Kombination mit anderen Anästhetika, wie zum Beispiel Isofluran angewendet. SANDERS und MAZE (2005) untersuchten daher, ob die bekannten neuroprotektiven Effekte von Xenon (siehe Neuroprotektion Kap. 2.1.2.2, S.11) sich bei einer kombinierten Gabe mit Isofluran verstärken lassen. Die Kombination der beiden Gase zeigt einen synergistischen Effekt (SANDERS und MAZE, 2005).

Pharmakodynamik

Die meisten Inhalationsanästhetika, wie zum Beispiel Isofluran oder Sevofluran, wirken am γ -Amino-Buttersäure-Typ A-Rezeptor (GABA_A), indem sie die Aktivität dieses inhibitorischen Rezeptors erhöhen. Xenon allerdings wirkt kaum auf den GABA_A -Rezeptor, sondern hauptsächlich hemmend auf den exzitatorischen NMDA-Rezeptor, welcher einer der vier Typen von Glutamat-aktivierten Ionenkanälen ist (siehe Abbildung 1).

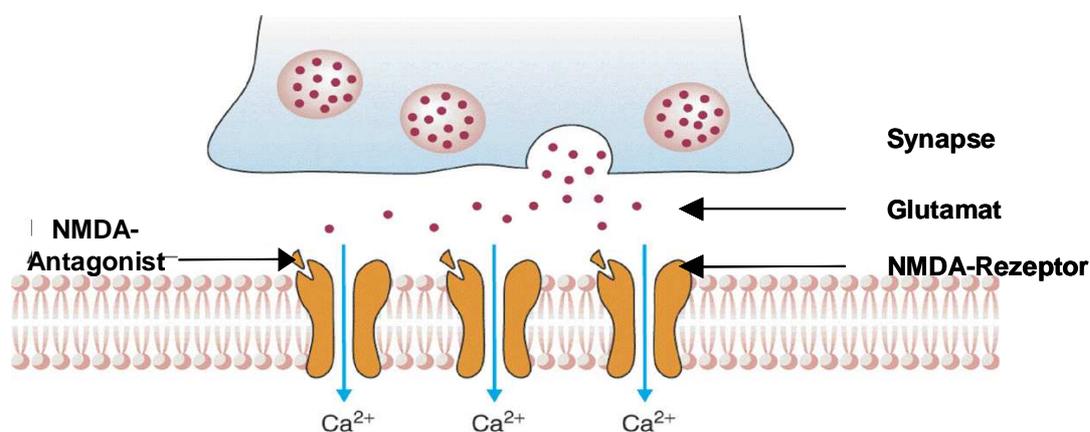


Abbildung 1: NMDA-Rezeptor und Antagonist (modifiziert nach Miksa, <http://edoc.hu-berlin.de/dissertation/miksa-michael-2004-03-26/html>)

Die meisten Prozesse mit erregenden Neurotransmittern finden unter Beteiligung von Glutamat statt. Glutamat ist verantwortlich für die Vermittlung von Sinneswahrnehmungen, für Lernen und Gedächtnis, sowie die Ausführung von Bewegungen. Für den Wirkmechanismus von Xenon spielt der NMDA-Rezeptor und seine normale Funktion eine wichtige Rolle. Man bringt den NMDA-Rezeptor in Verbindung mit synaptischen Mechanismen, die für die Wahrnehmung von Schmerzen sowie von Lern- und Gedächtnisfunktionen eine wichtige Rolle spielen (FRANKS et al., 1998). Im Ruhezustand wird der NMDA-Rezeptor von Magnesium-Ionen blockiert. Im Zustand einer leichten Depolarisation verlassen diese den Kanal und machen den Weg frei für in die Nervenzelle einströmendes Kalzium und ausströmende Natrium und Kalium-Ionen (FORTH, 1998). Zusätzlich besitzt der NMDA-Rezeptor eine Bindungsstelle für eine Reihe weiterer Substanzen, die ihn blockieren können, wie zum Beispiel Ketamin, wobei sich dieses in der

Art seiner Wirkung am Rezeptor von Xenon oder Lachgas unterscheidet. Lachgas blockiert den NMDA-Rezeptor schneller und sehr viel leichter reversibel als Ketamin (MENNERICK et al., 1998).

Biochemische Studien haben zeigen, dass NMDA-Rezeptor-Antagonisten, wie zum Beispiel Ketamin oder Memantin (3,5-Dimethyl-adamantan-1-ylamin, nichtkompetitiver NMDA-Antagonist, Antidementivum) die Ausschüttung von endogenen exzitatorischen Aminosäuren, wie Glutamat und Aspartat erhöhen (BUSTOS et al., 1992; LIU und MOGHADDAM, 1995). Es wird weiterhin vermutet, dass diese Zunahme dann die Glutamat-abhängige Neurotransmission an Nicht-NMDA-Rezeptoren, wie den α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure (AMPA) und Kainat-Rezeptoren aktiviert. Dies wiederum erhöht sehr potent die Abgabe von Dopamin im präfrontalen Kortex des Gehirns (JEDEMA und MOGHDDAM, 1996). Dopamin ist ein wichtiger Neurotransmitter, der eine Vielzahl von lebenswichtigen Funktionen, wie die Motorik, den Hormonhaushalt und die Durchblutung innerer Organe steuert. Dopamin wirkt aber auch im mesolimbischen System, dem „Belohnungszentrum“ des Hirns, es löst dort Glücksgefühle aus. Ein Überschuss an Dopamin wird für die Symptome der Schizophrenie als ursächlich gesehen.

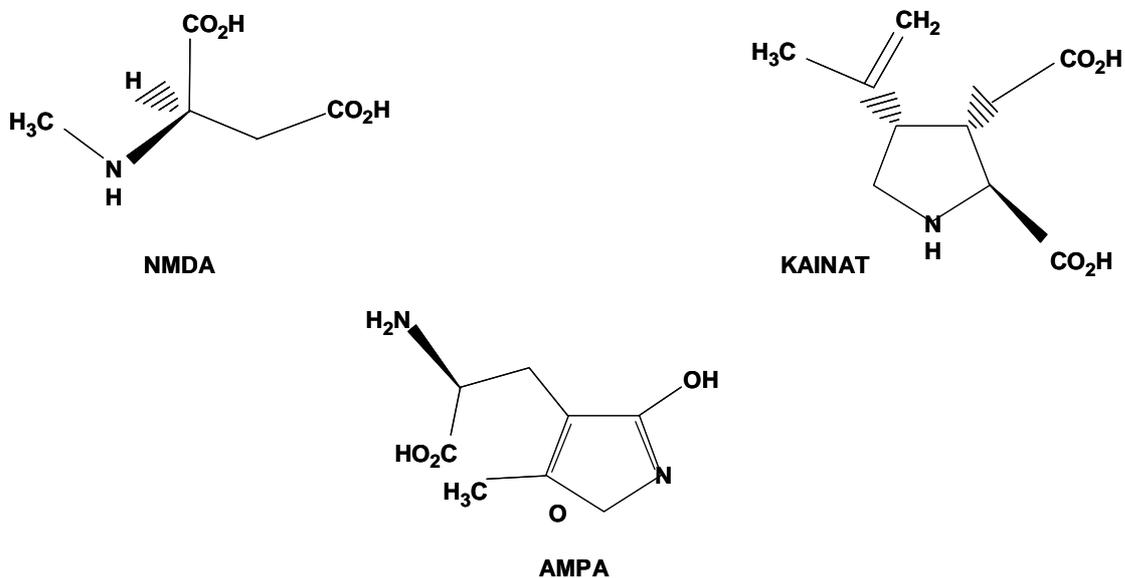


Abbildung 2: Strukturformeln von N-methyl-D-aspartat (NMDA), α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure (AMPA) und Kainat (modifiziert nach Miksa, <http://edoc.hu-berlin.de/dissertation/miksa-michael-2004-03-26/html>).

Freies Ca^{2+} agiert im Körper als sekundärer Botenstoff, intrazelluläres Ca^{2+} dient als Bindeglied zwischen neuronaler Erregung und der Freisetzung von Neurotransmittern in den

synaptischen Spalt. Die Plasmamembran-ständige Kalzium-Adenosintriphosphatase (PMCA) muss, neben zwei weiteren Transportmechanismen für Ca^{2+} , den Ca^{2+} -Konzentrationsgradienten von 1:10 000 (intrazellulär zu extrazellulär) aufrechterhalten.

Die PMCA wird durch klinisch relevante Dosierungen von Halothan, Isofluran, Xenon und Lachgas gehemmt, wobei der Grad der Hemmung von der Potenz des jeweiligen Anästhetikums abhängt. Der genaue Mechanismus, wie diese strukturell unterschiedlichen Anästhetika die PMCA hemmen, ist noch ungeklärt. Die neuronale Kalziumhomöostase wird als entscheidender Faktor in der Modulation der Neurotransmission im Gehirn betrachtet. Dabei wird der Störeinfluss, den ein Anästhetikum auf die Kalziumhomöostase hat, als Charakteristikum für das Anästhesiestadium gewertet. Die Kalzium-ATPase als Feinregulator dieser Homöostase, spielt eine maßgebliche Rolle in den Prozessen, die zu einer Anästhesie führen (FRANKS et al., 1995).

Die Modulation der Kalziumhomöostase durch Inhalationsanästhetika ist eine neue Theorie, die die Mechanismen von anästhetischem Geschehen zu erklären versucht. Eine neuere Studie zeigt, dass Xenon die neuronale Kalziumdynamik, vergleichbar zu anderen volatilen Anästhetika, beeinflusst. Man vermutet nun, dass die Kalziumantwort auf Xenon doch nicht durch einen unspezifischen toxischen Effekt dieses Anästhetikums auf die Zellmembran ausgelöst wird, sondern vielmehr durch die Beeinflussung der Kalziumdynamik. Bisher wurde angenommen, dass durch die Schädigung der Zellmembran die Kalziumhomöostase aus dem Gleichgewicht gerät (FRANKS et al., 1998). In diesem Zusammenhang wurde entdeckt, dass Xenon den Zellzyklus humaner Endothelzellen blockiert, da dieser ebenfalls unter Kalziumkontrolle abläuft (PETZELT et al., 1999).

2.1.2.1 Xenon und seine Effekte auf verschiedene Organsysteme

Kardiovaskuläre Effekte und Durchblutung

Da Xenon bekanntermaßen günstige hämodynamische Eigenschaften (zum Beispiel keine Vasodilatation, keine Steigerung der Herzfrequenz) hat, gibt es zahlreiche Studien für den Einsatz von Xenon bei Herzoperationen:

STOWE et al. (2000) zeigen, dass Xenon in Konzentrationen bis zu 80 % (1 MAC) keinen Einfluss auf das kardiale Aktionspotential von Myozyten in isolierten Meerschweinchen-

herzen hat. Xenon verändert in dieser Studie keinen der gemessenen elektrischen, mechanischen oder metabolischen Parameter (STOWE et al., 2000). Die Zahl der Herzschläge, die atrioventrikuläre Überleitungszeit, der linksventrikuläre Blutdruck, der koronare Blutfluss, der Sauerstoffverbrauch, die kardiale Effektivität und die Blutflussveränderung bleiben als Antwort auf Bradykiningabe sowohl bei 40 % (0.5 MAC) als auch bei 80 % im Vergleich zur Kontrollgruppe gleich. Bei Hunden hat 70 % Xenon, direkt in die Herzkranzgefäße gegeben, keinen Einfluss auf den koronaren Blutfluss (PRECKEL et al., 2002). Eine Studie von GOTO et al. (2004) besagt, dass Xenon den mittleren arteriellen Blutdruck und die Herzfrequenz leicht absenkt, dabei aber die systolische Funktion des linken Ventrikels unbeeinflusst lässt und auch scheinbar keine signifikante Vasodilatation auslöst. Die Herzfrequenz wird durch das autonome Nervensystem reguliert (GOTO et al., 2004). Volatile Anästhetika haben generell einen sympatholytischen Effekt auf das autonome Nervensystem, das heißt sie senken den Blutdruck, vermindern die Durchblutung, verlangsamen den Stoffwechsel und sie setzen die Lungenfunktion herab. Xenon unterdrückt potent Herzfrequenzschwankungen und es wird vermutet, dass es den parasympathischen Tonus besser erhält als zum Beispiel Isofluran (ISHIGURO et al., 2000). Da Xenon wenig hämodynamische Veränderungen hervorruft, könnte es gerade bei Patienten mit hohem Risiko für intraoperative hämodynamische Instabilität von Nutzen sein. Diese Studie zeigt, dass Hochrisikopatienten, die für eine Aortenoperation Xenon erhalten, eine niedrigere sympathische und eine höhere parasympathische Aktivität aufweisen, als Patienten mit total intravenöser Anästhesie (TIVA). Auch wenn sich die TIVA und die Xenon-Anästhesie in der Beeinflussung der Hämodynamik unterscheiden, so verbessert die Xenon-Anästhesie dennoch nicht das postoperative Gesamtergebnis (HANSS et al., 2006). Einige Studien (BOOMSMA et al., 1990; LUTTROPPE et al., 1993), aber nicht alle (ROSSAINT et al., 2003) berichten von einer gewissen Tendenz zu Bradykardie unter Xenonanästhesie.

Gasförmige Anästhetika bewirken bekanntermaßen durch Beeinflussung der L-Typ Kalzium-Kanäle am Herzen kardiale Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Verlangsamung des Herzschlages und Begünstigung von Arrhythmien. Es ist jedoch schwierig zu unterscheiden, inwiefern manche Anästhetika (zum Beispiel Halothan, Sevofluran, Xenon) diese Kalzium-Kanäle direkt beeinflussen oder inwiefern sie die β -adrenerge Kanalregulierung stören (FASSL et al., 2003). Spannungsabhängige Kalziumströme vom L-Typ in Kardiomyozyten stehen im Mittelpunkt des Interesses, da von ihnen nicht nur das Aktionspotential, sondern auch die Kontraktionskraft des Herzens abhängt. FASSL et al. (2003) konnten zeigen, dass die Kalziumströme durch L-Typ Kalzium-Kanäle in den Vorhofmyozyten des Menschen sich

durch Xenon im Gegensatz zu Halothan und Sevofluran nicht beeinflussen lassen. Daher sind bei einer Xenonanästhesie weniger kardiale Komplikationen zu erwarten.

Volatile Anästhetika können das Myokard vor Reperfusionsschäden schützen. PRECKEL et al. (2000) zeigen, dass Xenon, verabreicht in der frühen Reperfusionsphase nach einer regionalen Myokardischämie, in vivo wesentlich die Infarktgröße am Hasenherzen zu reduzieren vermag. Die Xenonanästhesie ist demnach nach einem Ischämie-Reperfusionsgeschehen von Vorteil (PRECKEL et al., 2000).

Die Dosis bei der ein Anästhetikum bei 50 % aller Patienten die adrenerge oder kardiovaskuläre Antwort auf einen Hautschnitt unterdrückt, wird auch MAC-BAR genannt. Dieser Wert dient indirekt der Evaluierung, wie stark kardiovaskuläre Antworten abgeschwächt werden. Lachgas und Xenon haben in Verbindung mit Sevofluran einen einander sehr ähnlichen MAC-BAR, also abschwächenden Effekt auf diese Hautschnittantworten (NAKATA et al., 2001).

Xenon induziert nach WEBER et al. (2005) eine pharmakologische Präkonditionierung in vivo am Rattenherzen. Hierbei wird das Myokard durch Aktivierung sowohl der Proteinkinase C (PKC) als auch deren Ziel, der p38 Mitogen aktivierte Proteinkinase (MAPK) vor nachfolgenden Schäden geschützt (WEBER et al., 2005). Die Aktivierung der PKC führt zu einer veränderten kardiovaskulären Reaktion auf schädigende Einflüsse, es ändert sich die Permeabilität der Gefäße, die Zellmigration und das Zellwachstum, sowie die Produktion extrazellulärer Matrix und die Expression verschiedener Zytokine (REBECCHI und PENTYALA, 2002). Den Einfluss von Xenon auf diese beiden Enzyme (PKC und MAPK) würde die Xenon-induzierte Präkonditionierung in Verbindung mit dem Aktin-Zytoskelett der Myokardzellen bringen. Dadurch ergeben sich neue Informationen zum Signaltransduktionsweg der Xenon-induzierten Kardioprotektion. p38 MAPK wird im Herzen schnell aktiviert (CLERK et al., 1998) und spielt eine wichtige Rolle bei der ischämischen Schädigung während der Reperfusion (ABE et al., 2000). Es ist wahrscheinlich, dass PKC und MAPK nur für ca. 45 Minuten aktiviert werden, unabhängig davon, ob ein Anästhetikum zur Präkonditionierung weiterhin appliziert wird, oder nicht. So beschreibt eine Studie an isolierten Rattenherzen, dass während der Reperfusion nach dem dritten Präkonditionierungszyklus keine weitere Translokation von PKC- ϵ mehr nachzuweisen ist. Vielmehr sind wohl anfängliche Anhäufungen von PKC- ϵ und Adenylatcyclase synergistisch für die myokardiale Protektion in der frühen Ischämie- und Reperfusionsphase verantwortlich (SIMONIS et al., 2003).

Wirkung auf das zentrale Nervensystem

Die regionale Durchblutung von Hirnstamm, Hirnrinde, verlängertem Mark und Kleinhirn erhöht sich bei Schweinen unter Inhalation von 79 % Xenon, wobei kein Effekt auf die Durchblutung von Leber, Nieren, Darm, Muskeln oder Haut feststellbar ist (SCHMIDT et al., 2001). Bei Menschen mit schweren Schädelverletzungen verursacht Xenon 33 % in Sauerstoff einen Anstieg des intrakraniellen Drucks und einen Abfall des zerebralen Blutdruckes, wobei allerdings keine Anzeichen von zerebraler Ischämie festzustellen sind. Xenon hat dieser Studie zufolge sowohl einen Einfluss auf den zerebralen Blutfluss als auch auf den Hirnmetabolismus. Wobei allerdings eine individuell unterschiedliche Toleranz von Xenon, ein möglicher Einfluss von Medikamentengaben, eine Störungen der zerebrovaskulären Reaktionsfähigkeit und unterschiedliche Arten und Schweregrade von Hirnverletzungen eine noch ungeklärte Rolle spielen (PLOUGMANN et al., 1994). 25 bis 35 % Xenon erhöht die Hirndurchblutung, weshalb Xenon bei Patienten mit erniedrigter intrakranieller Compliance nicht angewendet werden sollte (PRECKEL et al., 2004).

Wirkung auf die Atemwege

SCHWARZKOPF et al. (2005) untersuchen während einer experimentellen Ein-Lungenflügel-Beatmung bei Schweinen den Effekt von Xenon und Lachgas auf die systemische Sauerstoffversorgung und die Lungendurchblutung. Die Ergänzung einer intravenösen Narkose mit Xenon oder Lachgas beeinträchtigt weder die Lungendurchblutung noch die Sauerstoffanreicherung. Lachgas reduziert den mittleren arteriellen Blutdruck und die gemischte venöse Sauerstoffsättigung im Vergleich zur Kontrollgruppe, Xenon hingegen nicht (SCHWARZKOPF et al., 2005).

Wirkung auf Leber und Niere

Inhalationsanästhetika, wie zum Beispiel Halothan, erniedrigen im Allgemeinen die Blutversorgung der Leber durch die Portalvene, wodurch der gesamte Blutfluss in der Leber erniedrigt ist (GELMAN et al., 1984). In einer Studie von SCHMIDT et al. (2001) wird erstmals der Einfluss von Xenon auf die Leber- und Nierendurchblutung und deren Funktion untersucht. Hierbei kann kein erniedrigter Blutfluss unter Xenon-Anästhesie durch diese Organe festgestellt werden. Desweiteren untersuchen SCHMIDT et al. (2001) mit Mikrosphären die Organdurchblutung in Dünn- und Dickdarm, in der Haut und der Muskulatur, bei keinem der genannten Organe ergibt sich eine signifikante Erhöhung der Durchblutung.

REINELT et al. (2002) finden unter Xenonanästhesie signifikant höhere Sauerstoffgehalte im venösen Blut der Leber im Vergleich zur einer mit Stickstoff-behandelten Kontrollgruppe (REINELT et al., 2002). Diese höheren Sauerstoffwerte sind allerdings nicht auf eine veränderte Leberdurchblutung oder eine Beeinträchtigung der metabolischen Leberkapazität zurückzuführen, vielmehr ist dieser Effekt vermutlich verursacht durch die Senkung der Plasmakatecholaminspiegel während der Xenonbeatmung. MARX et al. (1997) untersuchen die Hämodynamik und die Katecholaminspiegel bei Schweinen während einer Anästhesie mit verschiedenen Konzentrationen von Xenon (Xenon 30 %, 50 % und 70 %). Xenon senkt demnach aufgrund seiner guten analgetischen Eigenschaften die Serumkonzentrationen von Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin bei Schweinen (MARX et al., 1997).

2.1.2.2 Xenon und Neuroprotektion

Xenon scheint für ein breites Spektrum von neuronalen Zellen neuroprotektiv zu wirken, zusätzlich wurde in langjähriger klinischer Anwendung seine Unschädlichkeit für die verschiedensten Organsysteme bewiesen. Xenon könnte demnach die Anforderungen eines idealen Neuroprotektivum erfüllen (PETZELT et al., 2004). Der erwähnte Antagonismus von Xenon am NMDA-Rezeptor ist eine Erklärung für die neuroprotektiven Effekte, die dieses Edelgas aufweist. Die erhöhte Erregbarkeit des NMDA-Rezeptors und die vermehrte Ausschüttung von Glutamat scheinen entscheidend für die Einleitung und den Fortschritt von Nervenschädigungen bis hin zum Zelltod aus einer Vielzahl von schädigenden Einflüssen heraus zu sein (HARDINGHAM und BADING, 2003).

Xenon besitzt keine intrinsische Neurotoxizität, da es in Lamina drei und vier des retrosplenialen Kortex keine Vakuolisierung auslöst. Diese Hirnregion ist besonders anfällig für Verletzungen durch NMDA-Antagonisten (WILHELM et al., 2002). Xenon bewirkt eine größere Reduktion der Schäden, die durch den NMDA-Rezeptor hervorgerufen werden, als ein reiner NMDA-Antagonist, wie zum Beispiel das Medikament MK 801. Das weist darauf hin, dass Xenon nicht nur durch die Blockade an diesem Rezeptor agiert (MA et al., 2003). Zusätzlich schützt Xenon auf dem Wege der Kalziumkonzentrationsänderung vor Phäochromozyten (PC)-12-Zellschäden, die durch eine Hypoxie, die Dopamin-vermittelt ist, ausgelöst werden. So genannte PC-12 Zellen sind dopaminerge Neuronen, die als ein In-vitro-Modell für Neuronen genutzt werden. In diesen Zellen verursacht Hypoxie einen vorübergehenden Anstieg der Dopaminabgabe und verminderte Aufnahme. Steigt die extrazelluläre

Transmitterkonzentration an, betrachtet man dies als erstes Anzeichen für einen Zellschaden. Xenon unterdrückt den Anstieg der extrazellulären Dopaminkonzentration und das nicht nur in PC-12 Zellen (PETZELT et al., 2004), sondern auch zum Beispiel in primären embryonalen Mesencephalonzellkulturen von Ratten (ANDREEVA et al., 1996).

Nach einer Studie von WILHELM et al. (2002) ist Xenon auch in nicht-anästhetischen Konzentrationen sowohl in vitro als auch in vivo neuroprotektiv, wenn es zusammen mit einem schädigenden Agens verabreicht wird. Xenon senkt die Ausschüttung von Laktatdehydrogenase (LDH), daraus folgt dass es die Neuronen vor der Degeneration schützt. Das Enzym Laktatdehydrogenase ist in intakten Zellen im Zytoplasma lokalisiert, sein Austritt aus den Zellen wird durch intakte Zellmembranen unterbunden (MOSMANN, 1983). Wird die Zellmembran geschädigt, führt dies zu einer verstärkten Freisetzung zytoplasmatischer Bestandteile und es reichert sich vermehrt LDH im Mileu an. In vitro (in der Zellkultur) ist es photometrisch, in vivo ist es im Serum nachweisbar. LDH ist demnach ein Indikator für den Zelluntergang.

Die Aktivierung von Lipasen und Proteasen, besonders derer, die in der Einleitung der Entzündungsprozesse (Zytokinkaskade) eine Rolle spielen, können zum Zelltod führen. Dieser Entzündungsprozess lässt sich nur im Anfangsstadium aufhalten und abmildern, eine NMDA-Blockade durch Xenon ein bis zwei Stunden nach dem Insult hat wenig Einfluss (DINGLEY et al., 2006).

2.1.3 Xenon und extrakorporale Zirkulation

Die Verwendung von Xenon bei Herzoperationen mit EKZ wird immer wieder propagiert, der günstigen anästhetischen und hämodynamischen Eigenschaften, sowie der neuro- und kardioprotektiven Qualitäten dieses Gases wegen. Bei herzchirurgischen Patienten sollte Xenon dennoch mit Bedacht angewendet werden. Die Kombination von Xenon und leichter Hypothermie scheint zwar einen synergistischen Effekt auf die Neuroprotektion zu haben. Dagegen steht, dass Xenon die Luftbläschen vergrößert, die unvermeidbar bei einer extrakorporalen Zirkulation (EKZ) entstehen. Durch die Intensivierung der embolischen Belastung könnten die vorteilhaften Effekte der Neuroprotektion aufgewogen werden (JUNGWIRTH et al., 2006). Die Erhöhung des Troponinwerts ist nach LOCKWOOD et al. (2006) ein verlässlicher Hinweis für Myokardschäden. Es wird keine Erhöhung des Troponinwerts nach EKZ mit Xenon festgestellt. Im Gegenteil, die Konzentration von

Troponin 24 Stunden nach der Operation ist sogar niedriger als ohne Xenon. In der gleichen Studie wird auch S 100 β , ein relativ unspezifischer Marker für zerebrale Verletzung untersucht, auch dieser Wert wird durch Xenon niedrig gehalten. Durch Dopplersonographie der A. cerebri media wird in dieser Studie die Zahl der Emboli erfasst, wobei allerdings keine Aussage über deren Größe und Beschaffenheit gemacht werden kann. Wenn man davon ausgeht, dass Xenon die Luftblasen vergrößert, dann müssten mehr Emboli durch den Doppler gezählt werden, da sehr kleine Bläschen soweit vergrößert werden, dass sie miterfasst werden (LOCKWOOD et al., 2006) (siehe auch Kapitel 2.2.7).

2.1.4 Xenon und Umweltaspekte

Da Xenon als Nebenprodukt bei der Gewinnung von Sauerstoff und Stickstoff anfällt und nach der Nutzung im Narkosesystem einfach wieder in die Atmosphäre zurückkehrt, wird es als relativ umweltfreundlich betrachtet. Lachgas ist ein 230mal potenteres Treibhausgas als zum Beispiel das Treibhausgas Kohlendioxid und ist als Anästhesieabfallstoff zu circa 1 % für die Erderwärmung verantwortlich. Trotz des hohen Preises von Xenon, wäre es daher aus ökologischer Sicht gerechtfertigt dieses Edelgas vermehrt in der Anästhesie einzusetzen (GOTO, 2002).

Auch wenn Xenon kein Treibhausgas ist und als reaktionsträges Agens die Ozonschicht nicht angreift, so verbraucht doch die Produktion von einem Liter Xenon bis zu 220 Wattstunden Energie (SCHUCHT, 2000). Dieser massive Energieverbrauch (eine Million Mal mehr als bei der Herstellung von Lachgas) und die daraus resultierende Emission von Kohlendioxid schmälert sicherlich die Umweltfreundlichkeit von Xenon. Zudem kann die Einführung von geschlossenen Anästhesiesystemen die nachteiligen Effekte von konventionellen Narkosegasen mindern, da bei diesen Systemen die Gasbelastung des Operationspersonals minimiert wird und ein Großteil des Narkosegases wiederverwendet werden kann (GOTO et al., 2003).

2.1.5 Xenon und Kosten

Xenon kostet derzeit ungefähr 10 US\$ pro Liter. Nach einer Simulation von NAKATA et al. (1999b) würde ein 70 kg schwerer Erwachsener, den man mit 1 MAC Xenon (71 %) für 240 min bei Gebrauch eines geschlossenen Systems anästhesiert, ungefähr 16 Liter Xenon verbrauchen, was 167 US\$ kostet (inklusive Sauerstoff, Muskelrelaxans und Atemkalk). Im

Vergleich dazu liegen die Kosten für dieselbe Versuchsperson mit Isoflurananästhesie bei 74 US\$ und mit Lachgas bei 30 US\$. Diese Daten beziehen sich ebenfalls auf den Verbrauch von Gasen bei Verwendung eines Low-flow-Narkosesystems (NAKATA et al., 1999b).

Nach HUNG et al. (2005) kann durch die Verwendung eines modifizierten Gasdispensers die Xenonnarkose kosteneffizienter gestaltet werden. Dieser modifizierte Dispenser besteht aus zwei separaten Flaschen, die Xenon in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten (HUNG et al., 2005). So wird die verabreichte Xenonmenge flexibel an die Bedürfnisse des Patienten angepasst. LUTROPP et al. (1991) beschreiben in ihrer Studie ein minimal-Fluß-System für Xenon. Das relativ teure Gas wird den Versuchstieren (Schweinen) hierbei über einen Wiederbeatmungskreislauf mit minimalem Frischgasfluss zugeführt. Ausgeatmetes Gas wird gesammelt und erneut in das Beatmungssystem eingeschleust. Vor Gebrauch „denitrogeniert“ man das System mit Sauerstoff, da sich Stickstoff darin anreichert und dieses den Prozentsatz des verwendbaren Xenons schmälert (MORITA et al., 1985). Während der Xenonanästhesie wird die Sauerstoffkonzentration im Narkosesystem durch computerkontrollierte Analyse im gewünschten Bereich gehalten. Dadurch lässt sich eine gewisse Menge Xenon einsparen und das verwendete Gas wird effizienter genutzt, wodurch Kosten gespart werden (LUTTROPP et al., 1991).

2.2 Extrakorporale Zirkulation

2.2.1 Vor- und Nachteile bei der Anwendung der EKZ

Die extrakorporale Zirkulation (EKZ) wurde erstmals erfolgreich von J. H. GIBBON am 6. Mai 1953 zum Verschluss eines Vorhofseptumdefekt beim Menschen durchgeführt. Seit den 60er Jahren ist dieser kardiopulmonale Bypass ein sicheres Routineverfahren (ALSTON, 2005). Heute wird die EKZ weltweit bei mehr als 800 000 Operationen jährlich eingesetzt (GROOM et al., 2004).

Die EKZ bietet bei der Revaskularisierung von Koronararterien, dem sogenannten Koronararterienbypass (engl. Coronary-artery bypass grafting, CABG) ein bewegungsloses, nahezu blutleeres Operationsfeld, und somit optimale Arbeitsbedingungen für die Konstruktion von koronaren Anastomosen. Neben diesen Vorteilen besteht jedoch der Verdacht, dass die EKZ auch für eine postoperative Morbidität verantwortlich sein könnte, die vor allem eine neuro-

psychologische Verschlechterung des Patienten darstellt (KHAN et al., 2004). Auch wenn die EKZ eine sichere Methode ist, so entstehen doch zuweilen Komplikationen, wie hämorrhagische Diathesen, neurologische Defizite, Gewebsödeme und Nierenschäden (BUTLER et al., 1993). Zerebrale Folgekrankheiten sind, neben dem Schlaganfall, immer noch eine der Hauptursachen für Todesfälle nach Herzoperationen. In unserer immer älter werdenden Gesellschaft ist es wahrscheinlich, dass diese Ereignisse zunehmen. Zerebrale Schäden nach Herzoperationen treten bei über Achtzigjährigen mit einer Häufigkeit von 10 % auf, bei Patienten unter 40 Jahren beobachtet man hingegen kaum Schäden (ROACH et al., 1996). Vergleiche der postoperativen neurologischen und neurokognitiven Fähigkeiten von Patienten, die einen herzchirurgischen Eingriff mit EKZ hinter sich haben zu Patienten, die sich anderen schweren Operationen unterzogen haben, lassen die Vermutung zu, dass die EKZ eine Rolle bei der Entstehung dieser neurokognitiven Dysfunktionen spielt (NOLLERT und REICHART, 2001). Andere Studien sprechen sogar von kognitiven Verschlechterungen bei bis zu 30 % der Bypass-operierten Personen (SAVAGEAU et al., 1982; SMITH et al., 1986).

Zudem hat die EKZ etliche nachteilige Auswirkungen auf das Immunsystem. Es kann zu einer Aktivierung des Komplementsystems mit nachfolgendem pathologischem Verbrauch der Komplementfaktoren kommen. Zum anderen entstehen eine Lymphopenie, eine Verminderung der natürlichen Killerzellen, eine Neutropenie und eine Sequestrierung von polymorph-nukleären Leukozyten in der Lunge (CHIU und SAMSON, 1984; HAMANO et al., 1999). Andere Zellen, wie Astrozyten, Mikroglia und Endothelien werden durch ischämische Schädigung, wie beim Schlaganfall, aktiviert. Diese Zellen werden dann immunologisch aktiv und beeinflussen wiederum Zytokine und Adhäsionsmoleküle. Diese Entzündungsantwort spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese von zerebralen Läsionen nach einem Schlaganfall, denn Leukozyten infiltrieren daraufhin die ischämische Region und verursachen unter anderem ein Hirnödem (STOLL et al., 1998). Häufig kommt es zu einem zellulären Ödem, dem eine hydropische Schwellung der Astrozyten zugrunde liegt, diese Schwellung geht dann in eine Malazie oder eine Ödemnekrose über. Da der intrakranielle Raum weitestgehend von Hirn ausgefüllt ist, sind hier einer geweblichen Umfangsvermehrung, wie bei einem Ödem, rasch Grenzen gesetzt. So kann es beim allgemeinen Hirnödem zur Verlagerung von Kleinhirnanteilen und zu Quetschungen des verlängerten Marks kommen, was wiederum eine Paralyse der Atmung und der Kreislauf-regulierenden Zentren zur Folge haben kann. Dies führt meist rasch zum Tode (DAHME und WEISS, 1999).

2.2.2 Ursachen, Arten und Diagnose von zerebralen Schäden

Die Ursachen für Hirnläsionen nach Herzoperationen sind mannigfaltig. So werden Emboli (gasförmig oder fest), zerebrale Minderdurchblutung, Hypoxie und Entzündung als potentielle Faktoren diskutiert. Alle diese Mechanismen können zu einem Hirnödem führen, was zerebrale Schäden nach sich ziehen kann (HARRIS et al., 1993). Nach einer Operation unter Verwendung der HLM kann man im Gehirn von Menschen und Tieren eine große Zahl von kleinen Arteriolen- und Venolendilatationen aufgrund von Mikroemboli feststellen, wobei die Anzahl dieser Dilatationen zur Dauer der EKZ proportional zu sein scheint (MOODY et al., 1995). In klinischen Studien (PUGSLEY et al., 1994; STUMP et al., 1996) wird die enge Korrelation zwischen der Anzahl der Emboli und der neurologischen Schäden dadurch bewiesen, dass mit Hilfe der transoesophagealen Dopplersonographie die Zahl der Emboli ermittelt und zum Ausmaß der neurologischen Schäden in Verhältnis gesetzt wird.

Das Ausmaß der neurologischen Schäden kann unter Zuhilfenahme verschiedener Parameter ermittelt werden: zum Beispiel durch Bestimmung von S-100 β Protein im Serum. S-100 β ist ein kalziumbindendes Protein, das hauptsächlich in Neuronen im Gehirn vorkommt. Über das Vorkommen dieses Proteins, kann man bei Patienten, die während oder nach ihrer Herzoperation einen Schlaganfall erlitten haben, zerebrale Infarkte nachweisen. S-100 β erscheint nur im Serum, wenn die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke verändert ist. Neueren Berichten zufolge ist Ghrelin, ein potenter Vasodilatator, ein ebenso guter Indikator für Hirnschäden wie S-100 β . Hohe Ghrelinwerte vor der Operation weisen auf einen früheren Schlaganfall hin und hohe Werte postoperativ sind ein Anzeichen für eventuelle Hirnschäden als Folge eines verminderten zerebralen Blutflusses. Die Überwachung dieser beiden Werte im Serum kann zukünftig dazu beitragen, postoperative Hirnschäden deutlich früher zu diagnostizieren oder sogar vor der Operation schon zu erkennen (NAKAMURA et al., 2005).

2.2.3 Zerebrale Luftemboli und zerebraler Blutfluss während der extrakorporalen Zirkulation

Eine allgegenwärtige Gefahr bei Herzoperationen mit EKZ ist die Entstehung von arteriellen Luftemboli. Die Folgen sind permanente neurologische Ausfälle bis hin zum Tod des Patienten (SAHU et al., 2006). Verursacht werden diese Luftemboli von einem plötzlichen Abfall des Blutspiegels im venösen Reservoir der HLM, das nicht sofort bemerkt wird. Welches Ausmaß die zerebrale Schädigung und die damit verbundenen neurologischen und neurokognitiven Ausfälle annimmt, ist unter anderem abhängig von der Größe und Menge der Luftemboli (HOSSMANN, 1998). Zerebrale Läsionen beim systemischen Luftembolie-syndrom sind typischerweise multifokal und treten rasch auf. Pathophysiologisch kommt es bei zerebralen Luftembolien einerseits durch die arterielle Okklusion zu einer lokalen Ischämie, andererseits bewirkt die Mediatorenausschüttung eine Entzündungsreaktion mit einem lokalen „capillary leak syndrome“ (Erhöhung der Durchlässigkeit von Kapillärwänden). Eine langsamere Entwicklung der neurologischen Symptome, die sich mitunter über mehrere Tage erstreckt, wurde jedoch ebenfalls erwähnt und mit dem gleichzeitig auftretenden Ödem in Verbindung gebracht (PEARSON und GOAD, 1982).

Verschiedene Formen von Emboli (Fett, Debris, Gasbläschen) können entweder durch das Operationsfeld in den EKZ-Kreislauf eingeschleust werden oder aber, wie im Fall von gasförmigen Emboli, von den verschiedenen Komponenten der HLM, wie Rollerpumpe, venöses Reservoir oder Oxygenator selbst produziert werden (KURUSZ, 1985).

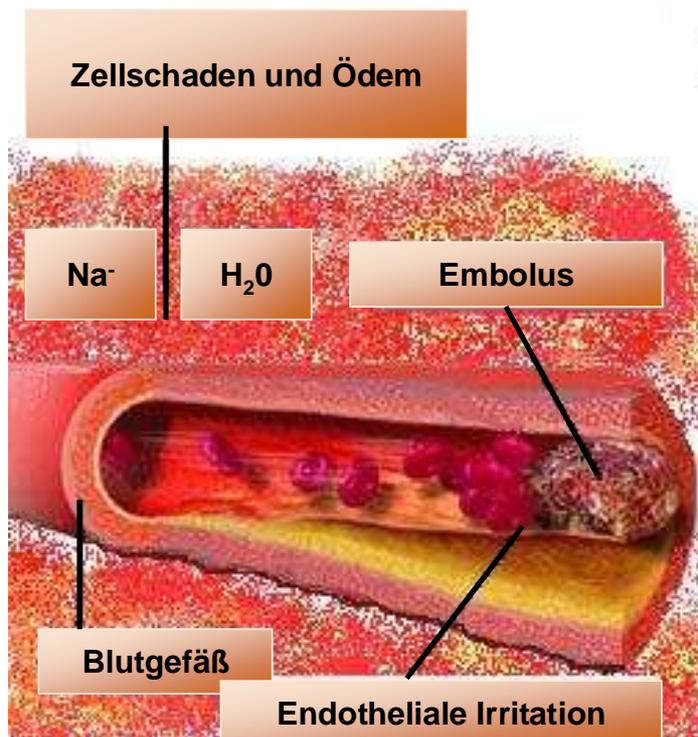


Abbildung 3: Embolus in einem Blutgefäß und umgebende Gefäßirritation (modifiziert nach <http://heart.health.ivillage.com/bloodclot/embolism.cfm>)

Pathophysiologie

Abgesehen davon, dass Emboli bekanntermaßen kleinere Gefäße verstopfen können und so einen Infarkt und Ischämie im Versorgungsgebiet des betroffenen Blutgefäßes auslösen (VIRCHOW, 1989), gibt es noch vielfältige andere Folgen. Daher ist es wichtig ihre Zusammensetzung und Kinetik zu studieren, um die Wirkungen auf den Körper besser zu verstehen.

Es ist nicht grundsätzlich offensichtlich, ob eine intravaskuläre Luftblase schrumpfen oder wachsen wird. Dies hängt davon ab, aus welchen Gasen sich die Blase zusammensetzt, wie das umgebende Gewebe beschaffen ist und welches Gas für die Anästhesie verwendet wird. In einer Studie von STA MARIA und ECKMANN (2003) kann nachgewiesen werden, dass sich Bläschen, die sowohl Xenon als auch Sauerstoff enthalten unter einer Xenonanästhesie kontinuierlich vergrößern, sie verdoppeln ihre Größe (von 50 auf 100 nl) in drei bis 68 Minuten. Eine Xenonnarkose führt durch die physikalischen Eigenschaften dieses Gases zu besonderen Gasabsorptionsbedingungen, es begünstigt nachgewiesenermaßen durch die Diffusion in die Gasblasen die Vergrößerung der Luftblasen (LOCKWOOD, 2002).

Folglich kann eine größere Luftblase auch die Ischämiephase verlängern, die Gefäßregion, die dadurch betroffen ist vergrößern und dadurch die neurologischen Schäden verschlimmern. Die Größenausdehnung der Bläschen ist dabei unempfindlich gegenüber Temperaturschwankungen, die sich innerhalb eines Bereiches bewegen, der bei EKZ-Operationen Verwendung findet (18 bis 39 °C). Wird die Xenonbeatmung unterbrochen, lässt sich die Reabsorption der Xenon-enthaltenden Bläschen vorantreiben. Xenon diffundiert dann entlang seines Konzentrationsgradienten aus dem Bläschen heraus, da das umliegende Gewebe weniger Xenon enthält. Stattdessen diffundiert Sauerstoff ins Bläschen hinein. Schließlich kehrt dieser Prozess den Konzentrationsgradienten um, so dass Xenon wieder eher in die Blasen hineingedrängt wird. Der Sauerstoffeinstrom bleibt dabei aber weitgehend gleich, was im Endeffekt dazu führt, dass die Bläschen unter Xenonanästhesie sowohl Form als auch Ausdehnung (im Sinne einer Vergrößerung) verändern können (STA MARIA und ECKMANN, 2003).

Eine Luftblase besteht normalerweise aus zwei Komponenten: Stickstoff und Sauerstoff, wobei sich Stickstoff im Blut langsamer als Sauerstoff löst. Die Bläschen lösen sich im Blut innerhalb einer Zeitspanne auf, die proportional zu ihrem Durchmesser und zudem abhängig von ihrer Zusammensetzung ist. So braucht zum Beispiel ein vier Millimeter großes Bläschen im Blutstrom etwa 560 Minuten zur Auflösung (TOVAR et al., 1995). Eine Luftblase, die 200 µm im Durchmesser hat, und aus 100 % Sauerstoff besteht, wird in ungefähr 16 Minuten absorbiert (DEXTER und HINDMAN, 1998).

Wandert eine Luftblase im Gefäß entlang, kommt das Endothel in diesem Gefäß kurzzeitig in direkten Kontakt mit dem Gas. Es wird davon ausgegangen, dass es schädlich für die intravaskulären Zellen ist, wenn sie nicht mit einer Flüssigkeitsschicht bedeckt sind. Außerdem wird das Endothel bei der Passage des Embolus verletzt, was eine Kaskade von Entzündungsreaktionen auf diese mechanische Zellirritation hin auslöst. Im Gehirn wird dadurch die Blut-Hirn-Schranke unterbrochen. Zu den Folgen einer gestörten Funktion der Blut-Hirn-Schranke gehören Hirnschwellung, erhöhter intrakranialer Druck und möglicherweise eine Vergrößerung der Läsionen, die durch größere Emboli verursacht werden. Im weiteren Verlauf kommt es dann zu einem Durchtritt von Proteinen durch die Gefäßwände (STUMP, 2005).

Gasförmige Emboli entwickeln beim Kontakt mit Blut eine Thrombozyten-Lipoproteinkapsel, welche die Aufenthaltszeit des Bläschens im Blutkreislauf verlängert. Gleichzeitig wird so die Effektivität der HLM-Komponenten, die solche Emboli herausfiltern können reduziert

(BUTLER, 1985). Die Kinetik von Luftemboli bei unterschiedlichen zerebralen Arterioldurchmessern, die Auswirkungen auf den zerebralen Blutfluss und die Veränderung der somatosensorisch evozierten Potentiale durch Luftblasen mit unterschiedlichem Volumen wird anhand verschiedener Tiermodelle erforscht (FURLOW, 1982; HELPS et al., 1990). Somatosensorisch evozierte Potentiale ermöglichen eine Beurteilung der Funktionsfähigkeit von peripheren Nerven. Hier wird durch kontrollierte Reizung eines peripheren Nervs ein elektrisches Potenzial in einer bestimmten Region im zentralen Nervensystem ausgelöst, das dann ausgewertet werden kann. Es fehlt jedoch die Möglichkeit die neurokognitive Funktion der Versuchstiere zu bewerten. JUNGWIRTH et al. (2006) untersuchen in einer Langzeitstudie bei Ratten erstmals die Entwicklung neurologischer und neurokognitiver Dysfunktionen nach EKZ mit zerebralen Luftemboli unter Xenon-Anästhesie. Demzufolge verschlechtert die Applikation von Xenon während der EKZ die postoperativen kognitiven und feinmotorischen Fähigkeiten der Ratten. Gleichzeitig zeigt sich auch in der histologischen Untersuchung eine signifikant erhöhte Anzahl und Größe der Hirninfarkte.

Zerebraler Blutfluss

Der zerebrale Blutfluss wird durch die Vorgänge während einer Anästhesie auf vielfältige Art und Weise beeinträchtigt. Zerebrale Komplikationen aufgrund von Ischämien sind sogar eine der Hauptursachen für Morbidität nach herzchirurgischen Eingriffen (SCHMIDT et al., 2005). Xenon kann in anästhetisch wirksamen Konzentrationen zu einer Erhöhung des intrazerebralen Blutflusses führen. Während ein Anstieg der Gewebepfusion unter Xenonanästhesie im operativen Bereich sinnvoll ist und den Erfolg bestimmter Operationen verbessern kann (REYLE-HAHN und ROSSAINT, 2000), werden mit Erhöhung des zerebralen Blutflusses vermehrt Emboli ins Hirn transportiert (SCHELL et al., 1993). Andererseits wird spekuliert, dass der durch Xenon erhöhte zerebrale Blutfluss einer schnelleren Erholung des Hirngewebes nach einem ischämischen Insult zur Folge hat und so die Reperfusionsschäden mindert (SCHMIDT et al., 2001). Wie sich eine postoperative kognitive Dysfunktion (engl. „postoperative cognitive dysfunction“, POCD) beim jeweiligen Patienten äußert, hängt immer von der Lage und dem Schweregrad des ischämischen Insults im Gehirn ab. Eine kleine Nekrose in einer dominanten Hemisphäre kann verheerende Folgen haben, wohingegen eine vergleichbar große Nekrose im Stirnhirnlappen klinisch unauffällig bleiben kann (STUMP et al., 1996).

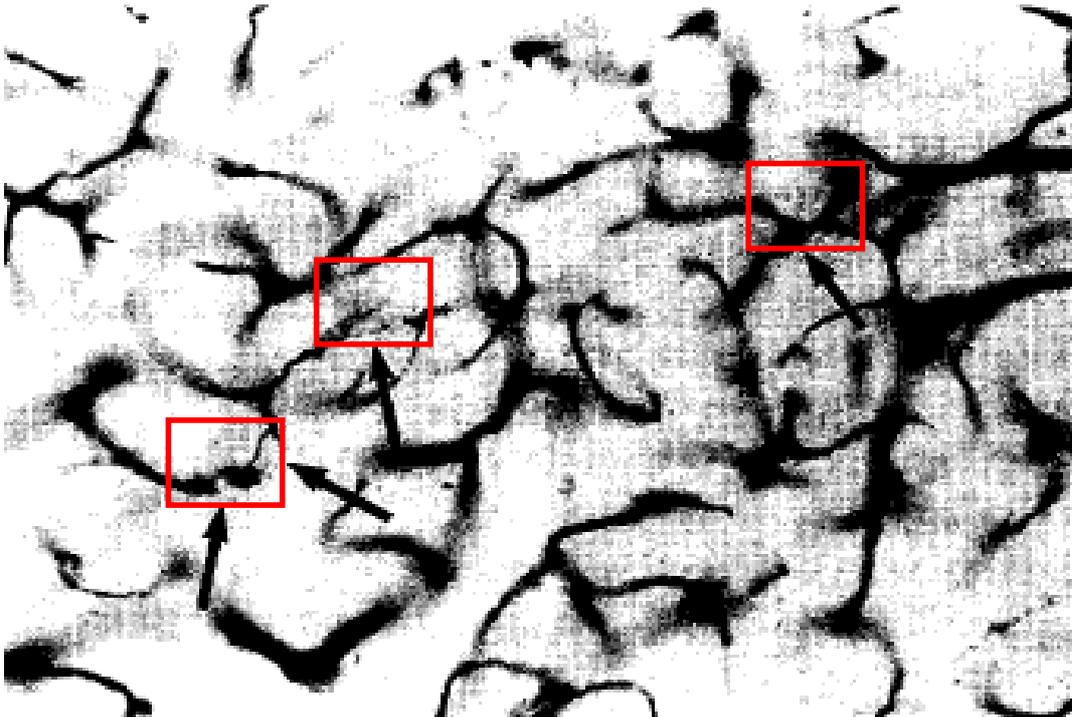


Abbildung 4: Geschädigtes Hirngewebe in Kästchen, Pfeile zeigen auf Mikroemboli und Dilatationen von Arteriolen im Gehirn eines Menschen, einen Tag nach EKZ (modifiziert nach MOODY et al., 1995)

Neuroprotektive Strategien bei Herzoperationen spielen eine immer bedeutendere Rolle, weshalb beispielsweise SCHMIDT et al. (2005) an Schweinen untersuchen, ob Xenon eine Hirnschädigung nach Herzstillstand zu verringern vermag. Bei dieser Studie wird Glycerol als Marker für Hirnschäden verwendet. Glycerol ist ein fester Bestandteil vieler Zellmembranen. Kommt es bei Energiemangel zu einem Kalziumeinstrom in die Zelle, werden Phospholipide aktiviert und die Zellmembran abgebaut, wobei das in den Zellmembranen enthaltene Glycerol freigesetzt wird (UNGERSTEDT und ROSTAMI, 2004). 90 min nach Herzstillstand kommt es zu einer Spitzenkonzentration von Glycerol im Interstitium. Sobald das Herz wieder schlägt und das Gehirn wieder mit Blut versorgt wird, normalisiert sich die Glycerolkonzentration dort. Bei der Gruppe von Schweinen, die mit Xenon anästhesiert war, blieb die Glycerolkonzentration insgesamt niedriger und normalisierte sich in der Reperfusionphase schneller als in der Vergleichsgruppe, die kein Xenon erhielt. Obwohl der ischämische Infarkt in beiden Gruppen (Xenon oder TIVA) gleich groß war, zeigt die Auswertung der Mikrodialysedaten, dass Xenon neurochemische Vorteile in Bezug auf Gehirnzellschaden und -metabolismus gegenüber der TIVA bietet (BARBUT et al., 1996; SCHMIDT et al., 2005).

Emboli-Nachweis während der EKZ

Einer neueren Studie von zufolge, treten Emboli vor allem nach chirurgischer Manipulation an Herz und Aorta auf. Bis zu 66 % aller mit dem transösophagealen Doppler aufgezeichneten Emboli sind hier durch das Lösen verschiedener Aortenklappen verursacht. Andere Quellen sind Medikamentengabe in die EKZ oder die Blutentnahme für Untersuchungen aus dem EKZ-System, sowie das An- und Abschalten des Systems selbst (BARBUT et al., 1996).

In den letzten Jahren hat sich der transkraniale Dopplerultraschall der A. cerebri media und das „Continuous Wave-Doppler-monitoring“ der Karotis zum Nachweis und Beobachtung von Emboli aller Art etabliert STUMP et al. (1991, 1993) untersuchen mit dem transkranialen Doppler den Zusammenhang zwischen der Anzahl der Emboli und den neuropsychologischen postoperativen Verschlechterungen (STUMP et al., 1991; STUMP et al., 1993). Bei unter 200 Mikroemboli während der Operation zeigen nur 8,6 % der Patienten die genannten Defizite. Bei über 1000 Emboli hingegen weisen 43 % der Untersuchten Anzeichen einer POCD auf. GROOM et al. (2004) entwickeln ein System mit dem die embolische Aktivität und die regionale zerebrale Oxyhämoglobinsättigung während der EKZ an den zerebralen Arterien gemessen werden kann. Alle Daten werden mit einer Videoaufnahme des chirurgischen Vorgehens synchronisiert. Die embolische Aktivität wird dabei mit einem transkranialen Doppler-Ultraschall gemessen und die Sauerstoffsättigung mit einem Nahinfrarot-Oximeter. Mit dieser Methode lassen sich systematisch die Zeitpunkte erhöhter embolischer Aktivität während der Operation beim jeweiligen Patienten feststellen, und die Folgen eher abschätzen (GROOM et al., 2004).

2.2.4 Postoperative kognitive Dysfunktionen

Neuropsychologische Veränderungen nach Koronararterienbypass treten bei bis zu 80 % aller Patienten auf. Sie verursachen einen deutlichen Anstieg der Mortalität, längere Krankenhausaufenthalte und machen bei enorm erhöhten Kosten häufig den mittel- oder langfristigen Aufenthalt in Pflegeeinrichtungen notwendig. So mussten 30 bis 47 % aller Patienten mit kognitiven Schäden Rehabilitationsmaßnahmen in Anspruch nehmen, im Vergleich zu nur 8 % der Patienten ohne postoperative neurokognitive Dysfunktionen (ROACH et al., 1996). Auch wenn sich viele Patienten innerhalb eines halben Jahres nach der Herzoperation wieder erholen, so verbleiben doch bei 42 % aller Operierten bis zu einem Zeitraum von fünf Jahren postoperativ noch neurokognitiven Defizite (PRASONGSUKARN und BORGER, 2005).

Es existieren viele Bezeichnungen für diese postoperativ auftretenden neuropsychologischen Symptome. Man unterscheidet, zwischen einem frühen, und meistens kurzfristigen postoperativen Delirium, und einer längerfristigen postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD). Das Delirium ist laut Definition ein nicht-organspezifisches Hirnsyndrom, welches durch wiederkehrende Störungen des Bewusstseins, der Kognition, des Gedächtnis, der Emotionen, der psychomotorischen Funktionen, sowie des Schlaf-Wach-Rhythmus charakterisiert ist (MACKENSEN und GELB, 2004). Unter POCD versteht man aber auch eine Reihe verschiedener subtiler Symptome, die noch Wochen und Monate nach einem Eingriff auftreten. Die Symptome ähneln denen einer Demenz, werden aber leicht übersehen. Man muss spezielle neurologische Tests anwenden, um sie zu entdecken (RASMUSSEN, 2006). POCD hat einen so nachteiligen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten, dass er unter Umständen die Verbesserung des Allgemeinbefindens, welche die Revaskularisierung erzielt, gar nicht genießen kann. ROACH et al. (1996) definieren in ihrer wegweisenden Studie ebenfalls zwei Arten von zerebralen Schäden:

- Typ I-Schaden wird definiert als Stupor, Koma oder fokalen Schaden bei der Entlassung
- Typ II-Schaden wird definiert als Verschlechterung der intellektuellen Funktionen, Gedächtnisdefizite oder Krämpfe

Die Inzidenz für derartige neuropsychologische Dysfunktionen liegt bei 6,1 % (Typ I und II zusammen). Die Risikofaktoren für diese Schäden unterscheiden sich wesentlich, weshalb man sogar von verschiedenen Ätiologien ausgeht. Typ I Schäden treten vor allem bei älteren Patienten und Patienten mit Atherosklerose der proximalen Aorta, sowie bei einer Vorgeschichte mit neurologischen Erkrankungen auf. Weniger klar sind die Krankheitsursachen bei Typ II Schäden: langandauernder exzessiver Alkoholenuss, Lungenerkrankungen, Bluthochdruck bei der Aufnahme in die Klinik und Herzrhythmusstörungen könnten eine Rolle spielen (ROACH et al., 1996; NOLLERT und REICHART, 2001).

2.2.5 Erreicht man bessere Ergebnisse in der Herzchirurgie ohne Verwendung der HLM?

In der Hoffnung, die Nachteile der EKZ zu umgehen, wenden viele Chirurgen eine Technik an, die als Koronararterieinbypass ohne Einsatz der HLM (engl. off-pump coronary artery bypass, OPCAB) bezeichnet wird (ALSTON, 2005). Hierbei wird die Aorta in geringerem Ausmaß manipuliert und Ligaturen der Aortenabgänge, sowie eine Kanülierung der Aorta,

sind nicht mehr notwendig. Es werden nur Arterien verwendet, die keine proximale Anastomose zur Aorta haben, wie zum Beispiel die A. thoracalis interna. 1967 wird erstmals eine myokardiale Revaskularisierung der vorderen Koronararterien am schlagenden Herzen ohne Gebrauch der HLM durchgeführt (KOLESSOV, 1967). Trotzdem haben sich die Bypassoperationen mit HLM etabliert, aber auch der OPCAB wird weiterhin praktiziert (COOLEY und FRAZIER, 2000). So sind 18 bis 20 % aller Bypassoperationen heutzutage OPCAB. Wenn also die Ursache der negativen Auswirkungen der EKZ auf das neurologische Ergebnis bei Gasembolien und atheromatösen Debris liegt, dann sollten die kognitiven Defizite bei der Verwendung von OPCAB milder ausfallen. Studien von (ZAMVAR et al., 2002) zeigen, dass das Auftreten von kognitiven Defiziten 10 Wochen nach einer Operation mit OPCAB auf 10 % gehalten werden kann. Andere Studien jedoch (TAGGART et al., 1999; LLOYD et al., 2000) konnten keine Verbesserung der kognitiven Ergebnisse nach Verwendung von OPCAB finden.

Der große Vorteil der OPCAB für die Patienten liegt darin, dass sie sich schneller erholen, weniger Bluttransfusionen brauchen, seltener Entzündungsreaktionen zeigen, die Klinik eher verlassen können und schneller wieder rehabilitiert sind (RAJA, 2005). Studien beweisen, dass OPCAB im Gegensatz zu CABG (engl. „coronary artery bypass grafting“) mit Verwendung der HLM, weniger Myokardschäden verursacht, seltener die Niere angreift (ASCIONE et al., 1999) und zu weniger Beeinträchtigungen des Gehirns führt (LLOYD et al., 2000). Die OPCAB-Methode hat, verglichen mit der konventionellen Bypass-Chirurgie, ähnliche Resultate hinsichtlich Verschlussrate der Bypässe, zeigt aber eine niedrigere Morbidität und Mortalität. Ein nicht zu unterschätzender Faktor für den erfolgreichen Ausgang der Operation sind zudem die Erfahrung und das Können des Chirurgen. Diese Unterschiede werden besonders bei Hochrisikopatienten evident (KSHETTRY et al., 2000).

Skeptiker sehen den OPCAB als eine Technik, die mit intraoperativer myokardialer Ischämie, suboptimalen Anastomosen und einer verzögerten postoperativen Lernkurve einhergeht (RAJA, 2004). KHAN et al. (2004) vergleichen in einer Studie CABG mit HLM und OPCAB in Bezug auf Sicherheit und Myokardschäden während der Operation und auf Durchgängigkeit der Bypässe drei Monate nach der Operation. Sie finden Anzeichen dafür, dass das Risiko für wiederkehrende Angina pectoris bei OPCAB höher liegt (KHAN et al., 2004). Schlechte Durchgängigkeit und unvollständige Revaskularisierung nach OPCAB machen desöfteren eine Reintervention notwendig (SABIK et al., 2002). In einer Langzeitstudie von RACZ et al. (2004) zeigt sich, dass Patienten, die mit Hilfe der EKZ

operiert wurden, drei Jahre nach der Operation eine signifikant höhere Überlebensrate haben, sowie signifikant weniger Revaskularisationen benötigen als nach OPCAB (RACZ et al., 2004).

2.2.6 Risikogruppen für Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation

In der Literatur wird bei herzchirurgischen Eingriffen eine Thrombozytenzahl von größer als $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ angestrebt (SZOLD et al., 2002). Somit ergeben sich Risiken für bestimmte Patientengruppen, deren Thrombozytenzahlen erniedrigt sind. Bei solchen Risikopatienten, wie zum Beispiel Patienten mit einer Immuno-thrombozytopenischer Purpura (ITP), bei der Thrombozyten von antithrombozytären Antikörpern besetzt und in der Folge im retikulo-endothelialen System (Milz) abgebaut werden, bietet die Off-pump Revaskularisierung eine Alternative mit größtmöglicher Sicherheit. Durch Verzicht auf die HLM werden die Blutplättchen in Zahl und Funktion erhalten, da der Blutkontakt mit Fremdoberflächen (Schlauchsysteme, Oxygenator) vermieden wird. Dadurch kommt es zu weniger Blutungen, was seltener Bluttransfusionen nötig macht. Gerade bei ITP-Patienten ist das lebenswichtig, da sie durch den gesteigerten Abbau ihrer Thrombozyten in der Milz von vorneherein mit einer signifikant erniedrigten Thrombozytenzahl zu kämpfen haben (REUTHEBUCH, 2006).

Eine weitere Risikogruppe bei Herzoperationen sind Frauen. Sie haben eine 1,5 bis 2 Mal höhere Mortalitätsrate nach CABG als Männer. Die Gründe hierfür sind vielseitig: Frauen kommen später zur Vorstellung in die Klinik, kommen erst in akuten Stadien zur Behandlung, sind oft älter, leiden öfter an Diabetes und haben im Verhältnis kleinere Koronararterien als Männer. Frauen profitieren von der OPCAB-Technik, da diese die Mortalität, Morbidität und das Risiko für Blutungen senkt (MACK et al., 2004).

2.2.7 Wie kann die extrakorporale Zirkulation sicherer gemacht werden?

Die Herzchirurgie hat in den letzten Jahren deutliche Fortschritte gemacht. Die technische Ausstattung und das Design der HLM wurden verbessert, chirurgische Techniken verfeinert, ein intensiverer Schutz des Myokards wurde angestrebt und die Forschung bemüht sich um genaueres Wissen der pathophysiologischen Vorgänge während der EKZ. Es gibt jedoch immer noch viele Ansatzpunkte, um das Verfahren sicherer zu machen und postoperativ zu einem besseren Gesamtergebnis zu gelangen. Mit einigen einfachen intraoperativen

Veränderungen lässt sich zum Beispiel die Zahl der Emboli deutlich reduzieren und die zerebrale Durchblutung verbessern:

Durch Kanülierung des distalen Aortenbogens anstelle der aufsteigenden Aorta, sinkt die Zahl der zerebralen Mikroemboli (BORGER et al., 1999). Zum anderen wurden gute Ergebnisse mit einem Filter erzielt, der in der Aorta platziert wird (SCHMITZ et al., 2003). Dieser Filter ist Teil einer kommerziell erhältlichen Aortenkanüle und besteht aus einem 120 µm dicken heparinbeschichteten Polyesternetz, das durch eine seitliche Öffnung in der Kanüle in die Aorta gelangt. Auch durch Filter im arteriellen Zufluss, die weltweit zunehmend verwendet werden, reduziert sich die Belastung durch Mikroemboli im Gehirn (PUGSLEY et al., 1990). Es gibt auch Heparin-beschichtete, biokompatible EKZ-Systeme, welche die Plättchen- und Thrombinaktivierung herunterregulieren und so die Entzündungsreaktionen mildern sollen. Manche Chirurgen begasen das Operationsfeld mit Kohlendioxid, wenn sie die Herzkammern eröffnen. Kohlendioxid wird in der Blutbahn schneller als Luft resorbiert, so dass die Bläschen aufgelöst werden, bevor sie ins Hirn gelangen können (WEBB et al., 1997). Dieses CO₂ kann jedoch zur Hyperkapnie und zur respiratorischen Azidose führen, wenn es mit den Saugern aspiriert wird und in den HLM-Kreislauf gelangt (O'CONNOR et al., 1998). Beim Absaugen des Operationsgebiets und der anschließenden Autotransfusion dieses Blutes, das stark mit Debris belastet sein kann, gelangen unter Umständen viele Lipidemboli und feste Mikroemboli in den Blutkreislauf. Dies kann vermieden werden, indem man dieses Blut durch einen Dialyseapparat laufen lässt, der die roten Blutkörperchen von Fett, Debris, weißen Blutzellen und den Blutplättchen trennt und dieses gesäuberte Blut dem Patienten reinfundiert (KINCAID et al., 2000).

Nach erfolgter Herzoperation sollte das Organ gründlicher als bisher entlüftet werden, die Effektivität des Vorgehens kann zusätzlich mit transösophagealer Echtzeit-Echokardiographie überprüft werden (KURUSZ und BUTLER, 2004).

Wenn bei Voruntersuchungen Typ I oder Typ II-Risikofaktoren (siehe Kap. 2.2.4) festgestellt werden, so könnte man zukünftig die operative Vorgehensweise ändern und so das zerebrale Outcome verbessern. Die Aorta sollte präoperativ mit Doppler-Sonographie eingehend auf atherosklerotische Ablagerungen untersucht werden. Ist eine Atherosklerose der Aorta bereits bekannt, kann beim Abklemmen des Gefäßes darauf geachtet werden, Bereiche mit starken Ablagerungen zu schonen oder die Aorta eventuell gar nicht abzuklemmen und auf Aorten Anastomosen zu verzichten (WAREING et al., 1992).

Eine relativ neue Erfindung in der EKZ-Technik ist der Vakuum-assistierte venöse Abfluss. Beim herkömmlichen Siphonsystem, das auf der Schwerkraft beruht, sind die Schläuche relativ lang und haben ein weites Lumen, um einen optimalen Abfluss zu gewährleisten. Das Blut aus der rechten Herzkammer fließt, der Schwerkraft folgend, in das tiefer gelegene venöse Reservoir des EKZ-Systems. Dies wird mit der Vakuum-assistierten Methode verändert. Hierbei wird ein geschlossenes Hartschalenbehältnis als venöses Reservoir des EKZ-Systems verwendet. In diesem Reservoir wird aktiv ein Vakuum erzeugt, um den Abfluss des venösen Blutes vom Patienten zum EKZ-System hin zu verbessern. Ein weiterer Vorteil ist, dass die venöse Drainage nicht mehr abhängig vom Gefälle zwischen dem Herz des Patienten und der HLM ist und deshalb feiner regulierbar ist. Je höher das gewählte Vakuum, desto wahrscheinlicher werden aber auch Luftbläschen erzeugt (WILLCOX et al., 1999). Eine Blasenfalle im arteriellen Zufluss, beschrieben von SCHÖNBURG et al. (2001), wirkt diesem Problem entgegen. Der Blutfluss rotiert in dieser Blasenfalle, wodurch die Bläschen ins Zentrum geschwemmt und dann durch einen kleinen Schlauch, der in der Mitte des Wirbels zu liegen kommt, herausgesaugt werden. Dadurch lässt sich der Emboligehalt des Blutes im arteriellen Zufluss des EKZ-Systems verringern (SCHÖNBURG et al., 2001).

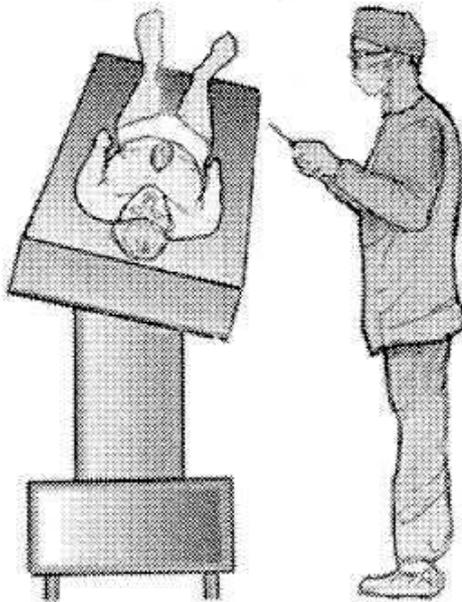


Abbildung 5: Die Trendelenburg-Position
www.ctsnet.org/graphics/experts/Adult/4165_4.jpg

Kommt es zur am häufigsten auftretenden Komplikation, dem massiven Anfall von arteriellen Luftblasen, gibt es ein Interventionsprogramm: man beendet die EKZ, bringt den Patienten in eine steile Trendelenburg-Position (siehe Abb. 5) und schließt den arteriellen Zufluss aus der

Aorta an den venösen Abfluss an. Anschließend entlüftet man das venöse Reservoir mit einer Infusionslösung und beginnt mit einer retrograden Perfusion, bei der der arterielle Zufluss an die V. cava superior angeschlossen wird. Hierbei ist das Herunterkühlen des Patienten, insbesondere im Kopfbereich wichtig. Sobald die Luftentfernung zu einem zufriedenstellenden Ergebnis geführt hat, kann man wieder auf antegrade EKZ umstellen. SAHU et al. (2006) berichten von einem sehr gutem Ergebnis bei einem Patienten mit diesem Interventionsprotokoll. Zusätzlich zu diesen technischen Maßnahmen wird mit neuroprotektiven Medikamenten experimentiert, die zwar nicht die Embolilast senken können, aber zumindest die Folgeschäden abschwächen. Fentanyl und hochdosiertes Thiopental sollen Elektroenzephalogrammladungen unterdrücken, tatsächlich haben Patienten mit Thiopental zehn Tage postoperativ weniger neuropsychologische Abnormalitäten, es verlängert jedoch die Aufwachphase aus der Anästhesie erheblich (ZAIDAN et al., 1991). Ein anderer Ansatz der medikamentösen Neuroprotektion sind Kalziumkanal-Antagonisten. Diese Stoffgruppe senkt nicht nur den Ischämie-induzierten neuronalen Kalziumeinstrom und den daraus entstehenden Zelltod im Gehirn, sondern hat durch die zerebrale Vasodilatation zusätzlich günstige Auswirkungen (FORSMAN et al., 1990).

Der Nutzen der Trendelenburg-Position wird kontrovers diskutiert, es wurde bei einer Studie an Kindern festgestellt, dass die Bläschen im Blut sich eher als Emulsion verhalten und nicht aufsteigen, wie dies größere Luftblasen eventuell tun würden. Demnach kann diese Lagerung die embolische Last nicht vermindern. Ergebnisse der Forschung, die sich mit dem Einfluss der Blutflussgeschwindigkeit, sowie verschiedenen Größen der Poren im Membranoxygenator beschäftigen, stehen noch aus (RODRIGUEZ et al., 2001).

2.3 Lernen und Gedächtnis

2.3.1 Allgemein

Philosophen und Psychologen beschäftigen sich seit Jahrhunderten mit der Frage, ob das Gedächtnis tatsächlich eine einzelne Abteilung des Verstandes ist. Die Idee, dass dem nicht so sei, ist also nicht neu. Schon Anfang des 19. Jahrhunderts wird unterschieden zwischen einem mechanischen Gedächtnis, einem Empfindungsgedächtnis und einem repräsentativem Gedächtnis (MAINE DE BIRAN, 1804). Ein Philosoph schreibt: „Es ist ein anderes Gedächtnis, immer unter dem Einfluss des Geschehens, verankert in der Gegenwart und mit

Blick in die Zukunft allein. In Wahrheit stellt es nicht unsere Vergangenheit für uns dar, sondern es spielt uns unsere Vergangenheit vor. Das menschliche Gedächtnis verwaltet nicht die Vergangenheit, sondern ist damit beschäftigt eine mögliche Zukunft zu entwerfen.“ (BERGSON, 1896).

Es wurde viel darüber diskutiert, wie das Gedächtnis funktionieren könnte, dies führte jedoch zu keinem Konsens. Philosophischer Diskurs und psychologische Ahnung kamen zu keinem endgültigen Ergebnis und heute wird die experimentelle Erforschung bemüht um darzulegen, wie das Gehirn wirklich Informationen speichert (SQUIRE, 2004).

2.3.2 Struktur und Funktion der Gedächtnissysteme

Unter „Gedächtnis“ versteht man die Fähigkeit Informationen aufzunehmen, zu behalten, zu ordnen und wieder abzurufen. Die gespeicherten Informationen sind das Ergebnis von Lernprozessen und die Fähigkeit zur Gedächtnisbildung ist Ausdruck der Plastizität von neuronalen Systemen (BARTLETT, 1932).

Das Gedächtnis ist die kognitive Grundlage des Lernens (KIHLMSTROM, 2002). Weiterhin ist das Gedächtnis nach SQUIRE und ZOLA (1996) keine homogene Einheit, sondern setzt sich aus mehreren Anteilen zusammen, die auf verschiedenen Gehirnsystemen basieren (siehe Abb. 6). Hierbei unterscheidet man zwischen dem bewussten Erinnern von Fakten und Ereignissen (deklaratives Gedächtnis) und dem unbewussten Nutzen von erlernten Abläufen (nicht-deklaratives Gedächtnis). Das Ausüben solcher erlernten Prozesse (zum Beispiel Schwimmen) erfordert nicht den Zugriff auf die bewussten Gedächtnisinhalte (SQUIRE und ZOLA, 1996).

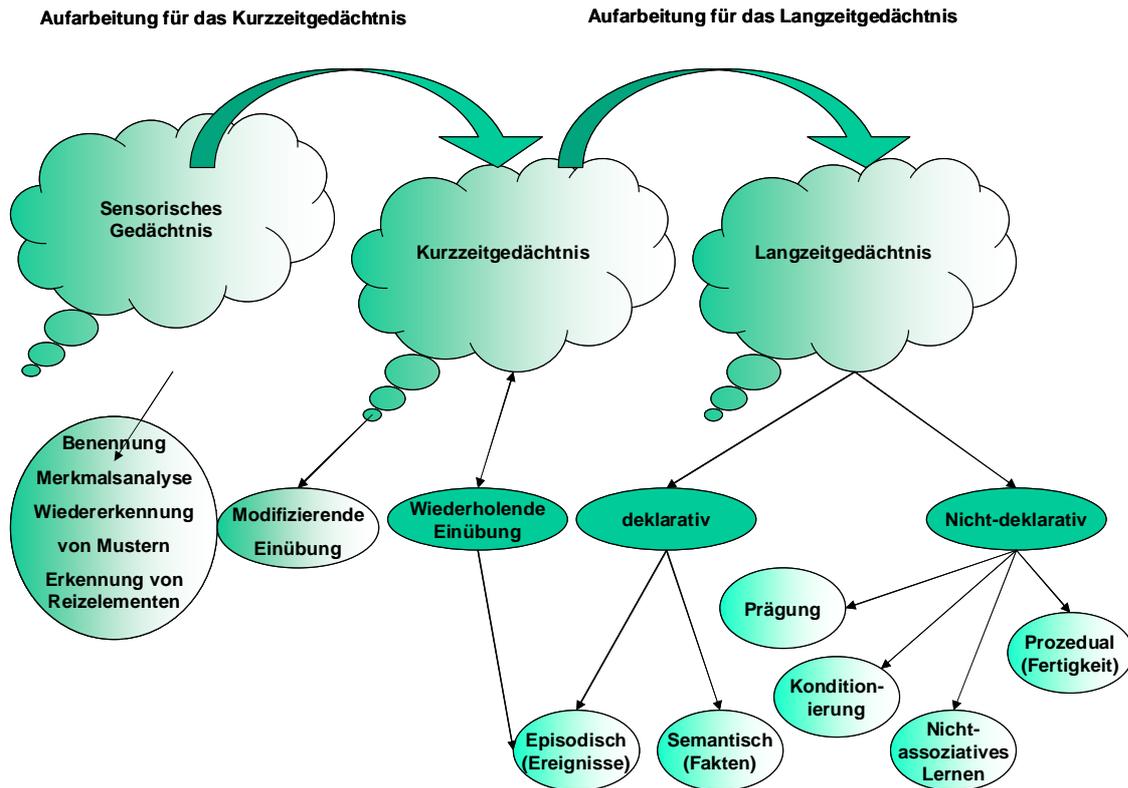


Abbildung 6: Die verschiedenen Gedächtnissysteme und ihre Interaktionen (modifiziert nach http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:Gedächtnis_modell.png und SQUIRE et al., 1998)

Das deklarative und das nicht-deklarative Gedächtnis

Das deklarative Gedächtnis ist die Art Gedächtnis, auf die man sich bezieht, wenn man den Begriff „Gedächtnis“ im täglichen Leben gebraucht. Erinnertes kann verglichen und bewertet werden, die Charakteristika dieses Gedächtnissystems lassen sogar eine Ausweitung auf Versuchstiere zu. Das deklarative Gedächtnis ist abhängig von Strukturen im medialen Schläfenlappen und dem mittleren Zwischenhirn (SQUIRE, 2004). Den Beweis für die Existenz dieser verschiedenen Gedächtnissysteme erbringen Studien an Amnesiepatienten, die einen Schaden am medialen Schläfenlappen oder im mittleren Zwischenhirn erlitten haben. Diese Patienten schneiden in Tests, bei denen es um die Erinnerung von Listen, Orten, Gesichtern, Melodien oder Ähnlichem geht, sehr schlecht ab. Andererseits sind sie im Erlernen von handwerklichen Fähigkeiten und neuen Bewegungsabläufen nicht eingeschränkt. Daraus folgt, dass das Gedächtnis und das Erlernen dieser Fähigkeiten seinen Ursprung in einem Hirnabschnitt hat, der durch die Amnesie unberührt bleibt (SQUIRE und

ZOLA, 1996). Anders als das deklarative Gedächtnis, das ein individuelles Modell der realen Welt kreiert, ist das nicht-deklarative Gedächtnis eingeschränkter, es ist vielmehr eine Art Neigung oder Begabung und kommt eher in verschiedenartigen Leistungen zum Ausdruck und nicht durch das aktive Erinnern. Das nicht-deklarative Gedächtnis kann weder falsch noch richtig sein, im Gegensatz zum deklarativen Gedächtnis (SQUIRE, 2004). Das deklarative und das nicht-deklarative Gedächtnis gehören zum sogenannten Langzeitgedächtnis und unterscheiden sich nicht nur in ihrer Anatomie, sondern sicher auch im Modus operandi, der Art und Weise, wie Informationen aufgenommen und verarbeitet werden sowie dem Zweck, dem sie dienen (TULVING et al., 1991). Das Langzeitgedächtnis in seiner Gesamtheit hat eine nahezu unbegrenzte Speicherkapazität und speichert bestimmte Informationen sogar lebenslanglich (SQUIRE, 1998).

Studien an Versuchstieren weisen darauf hin, dass das deklarative Gedächtnis, auch Hippokampus-abhängiges Gedächtnis genannt, flexibler ist als das nicht-deklarative Gedächtnis (SAUNDERS und WEISKRANTZ, 1989; EICHENBAUM et al., 1990). Das deklarative Gedächtnis wird unterteilt in das episodische, autobiographische Gedächtnis und das semantische Gedächtnis. Das episodische Gedächtnis befasst sich mit Ereignissen aus dem persönlichen Leben, die nach Ort und Zeit geordnet sind. Das semantische Gedächtnis ist das zeitlich-räumlich unabhängige Faktenwissen (zum Beispiel die Erde dreht sich um die Sonne). Beim nicht-deklarativen Gedächtnis gibt es ebenfalls eine solche Unterteilung. Generell unterscheidet man zwei Speichersysteme: das prozedurale Gedächtnis, in dem mechanisch motorische Fertigkeiten und Handlungsabläufe gespeichert werden und das sogenannte Priming, in dem früher ähnlich erlebte Situationen oder wahrgenommene Reizmuster eingelagert sind. Alle Gedächtnissysteme funktionieren nicht getrennt voneinander, sondern wirken zusammen und beeinflussen sich gegenseitig (REPOVS und BADDELEY, 2006).

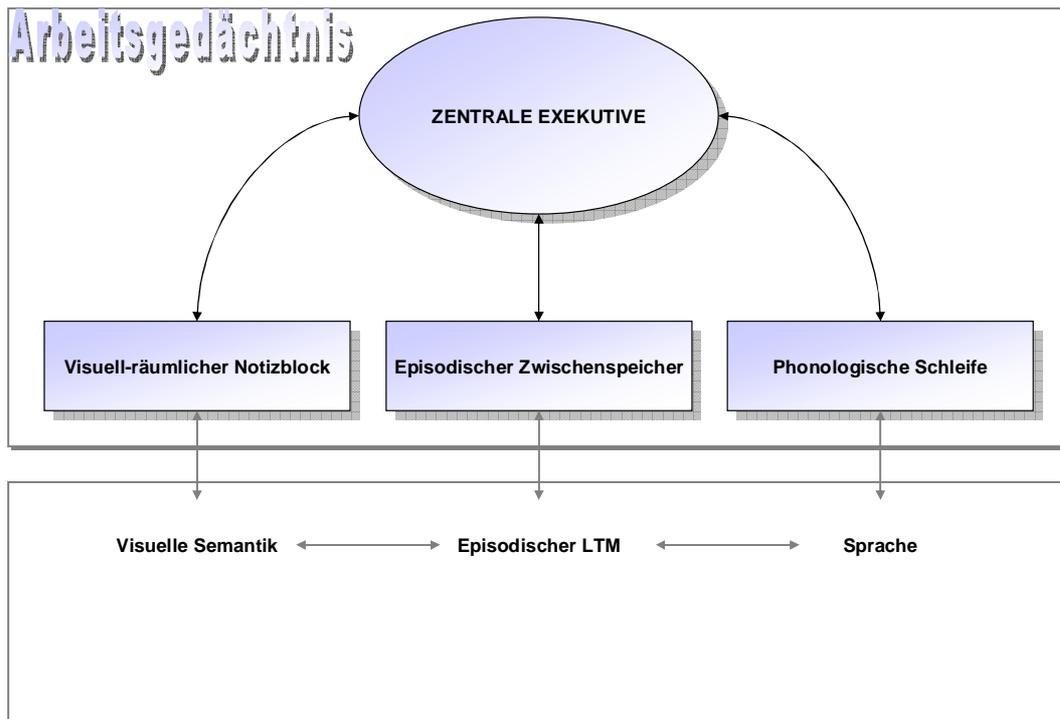


Abbildung 7: Die verschiedenen Komponenten des Arbeitsgedächtnisses, LTM = long term memory (engl. Langzeitgedächtnis), (modifiziert nach REPOVS und BADDELEY 2006)

Das Kurzzeitgedächtnis wurde nach den Erkenntnissen von BADDELEY und HITCH (1974) in Arbeitsgedächtnis umbenannt (BADDELEY, 1974). Das Arbeitsgedächtnis ist für die bewusste Informationsverarbeitung im Sekundenbereich zuständig, dieser Informationsspeicher hat jedoch eine begrenzte Kapazität. Wird eine Information nicht als wichtig erkannt oder wiederholt, hält sie nur etwa eine Minute lang an. Das Arbeitsgedächtnis ist die Schnittstelle zwischen der Erinnerung und komplexen kognitiven Prozessen. Es lässt sich dabei in zwei Untereinheiten unterteilen: die artikulatorische Schleife (Verarbeitung verbaler Informationen) und den räumlich-visuellen Skizzenblock (Verarbeitung visueller Eindrücke), beide Speichersysteme sind der zentralen Exekutive untergeordnet, die im dorsolateralen präfrontalen Kortex lokalisiert ist (REPOVS und BADDELEY, 2006). Diese zentrale Exekutive ist als eine Art Aufmerksamkeitssystem mit limitierter Kapazität zu verstehen. Neuerdings glaubt man, dass die Exekutive durch ein viertes System, den sogenannten episodischen Zwischenspeicher unterstützt wird (siehe Abb. 7). Der episodische Zwischenspeicher ist ein getrenntes multi-modales Speichersystem, das Informationen aus verschiedenen anderen Speichersystemen (mit unterschiedlichen Codes) integriert. Die Informationen werden kombiniert und in einheitliche multi-dimensionale Repräsentationen,

Szenen und Episoden, umgewandelt (BADDELEY, 2000). Das Interesse liegt nun darin, zu verstehen, wie das Arbeitsgedächtnis und das Langzeitgedächtnis zusammenarbeiten und wie Informationen aus den Subsystemen integriert werden (BADDELEY, 2001). Die meisten Handlungen von Menschen basieren auf Routinehandlungen, die durch Schemata und Gewohnheiten kontrolliert und durch Umweltreize ausgelöst werden (SHALLICE und BURGESS, 1996). Neuartige Situationen und Probleme sind jedoch mit solchen automatisierten Prozessen, die auf früher gemachten Erfahrungen beruhen, nicht zu bewältigen. In diesem Fall wird eine neue Reaktion geplant und durchgeführt, diese setzt sich aus der aktiven Kombination von bereits existierenden Stimuli und Information aus dem Langzeitgedächtnis zusammen. Diese Reaktion wird von der sogenannten zentralen Exekutiven koordiniert. Vier Grundleistungen wurden postuliert und erforscht (BADDELEY und DELLA SALA, 1996): die Fähigkeit zu Fokussieren, die Fähigkeit Aufmerksamkeit zu teilen und umzuschalten sowie die Fähigkeit die Inhalte des Arbeitsgedächtnisses an das Langzeitgedächtnis zu übermitteln.

Arbeitsgedächtnis und Sprache

Die phonologische Schleife wird nach BADDELEY (2003) in zwei Segmente unterteilt: den separaten Speicher und die artikulatorische Komponente, wobei die artikulatorische Komponente im Kindesalter durch die Muttersprache geprägt wird. Der phonologische Speicher bleibt sprachunabhängig, was das Erlernen von Fremdsprache erleichtert, da die neuen Informationen nicht so sehr durch erworbene Sprachgewohnheiten beeinflusst werden (BADDELEY, 2003). Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die phonetische Schleife eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des Verhaltens spielt. Offensive verbale Beeinflussung und leises Vorsagen können demnach bei kleinen Kindern und auch bei hirngeschädigten Patienten eine sehr effektive Hilfe dabei sein, die Kontrolle über ihre Aktionen zu erlangen (BADDELEY et al., 2001).

Ein weiteres Puzzlestück zum Verständnis des Arbeitsgedächtnisses liefert eine Sprachstudie an Patienten mit dem Williams-Syndrom (BADDELEY, 2003). Das Williams-Syndrom ist eine genetische Anomalie, die durch ein elfengleiches Äußeres und ungewöhnliche Lernbehinderungen, sowie einer verschlechterten Funktion des räumlich-visuellen Skizzenblocks und Schwierigkeiten bei der Verarbeitung von raumbezogener Syntax in Erscheinung tritt (WANG und BELLUGI, 1994). Diese Williamspatienten wurden einem Sprachtest unterzogen, bei dem sie bei Fragen mit räumlichen Bezug (davor, neben, dahinter) oder

visuellem Kontext (heller, dunkler) sehr schlecht abschnitten, bei Fragen ohne räumlichen Bezug, waren sie weitgehend mit der Kontrollgruppe vergleichbar. Dieses Resultat belegt, dass die kognitive Kapazität und die Fähigkeit Informationen aus dem räumlich-visuellen Skizzenblock zu behalten und zu manipulieren, wesentlich zum Sprachverständnis beiträgt. Das Arbeitsgedächtnis ist demnach nicht nur ein Speichersystem, das uns das Denken ermöglicht, sondern ist auch verantwortlich für die Verarbeitung und Entstehung unsrer Sprache. Viele diese Sprachprozesse sind automatisiert, dennoch kann ein Defizit in der phonologischen Schleife die Sprachverarbeitung verschlechtern (BADDELEY, 2003).

Das sensorische Gedächtnis

Das sensorische Gedächtnis wird auch Ultrakurzzeitgedächtnis genannt, es beschäftigt sich mit allen sensorischen Informationen, wie zum Beispiel Gesehenem (ikonisches Gedächtnis), Gehörtem (echoisches Gedächtnis) und Gefühltem (taktiles Gedächtnis) (WAUGH und NORMAN, 1965).

Bedeutung und Folgen von Schäden an bestimmten Hirnregionen

Das menschliche Arbeitsgedächtnis ist ein fester Bestandteil des Gehirns und als solcher in seinen Eigenschaften dem Gehirn unterworfen. Experimentelle Verhaltensstudien können demnach nicht der einzige Ansatz sein, um eine funktionelle Beschreibung des Gehirns zu liefern (REPOVS und BADDELEY, 2006). Die kognitive Neuropsychologie ist ein weiterer Ansatz. Hierbei werden spezifische Hirnschäden mit den kognitiven Begleiterkrankungen in Bezug gesetzt. Wenn man weiß, welcher kognitive Prozess durch Schäden in einer bestimmten Hirnregion gestört wird, kann man auch Aussagen treffen, welchen Zweck diese Hirnregion physiologischerweise erfüllt und welche Rolle dieser Zweck als funktionelle Komponente im Gesamtsystem übernimmt.

Das Wiedererkennungsgedächtnis basiert auf der Fähigkeit, einen früher begegneten Stimulus als bekannt zu identifizieren. Bei Menschen, Affen und auch Ratten ist die Funktion des Wiedererkennungsgedächtnisses abhängig von der Integrität der Hippokampus-Region. Dazu gehören der Hippokampus selbst, der Gyrus dentatus und des Subikulums (SQUIRE et al., 2004). Die Rolle, die der Hippokampus in der Gedächtnisleistung spielt, ist noch nicht eindeutig geklärt. Es wird kontrovers diskutiert, ob der Hippokampus eine selektive Funktion im episodischen Gedächtnis hat oder ob er eine mehr allgemeine Funktion im deklarativen Gedächtnis, sowohl episodisch als auch semantisch, innehält (MANNS und SQUIRE, 2001).

Es scheint so, dass Patienten mit einem Schaden im Hippokampus unter einer sogenannten zeitlich begrenzten retrograden Amnesie leiden. Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe zeigt sich, dass sich diese Amnesiepatienten an Ereignisse, die mehr als zehn Jahre zurückliegen, gut erinnern können, das Gedächtnis für Ereignisse, die innerhalb dieser letzten zehn Jahre stattgefunden haben, allerdings schlecht ist. Diese Art von zeitlich begrenztem Gedächtnisverlust wird dahingehend interpretiert, dass, je mehr Zeit nach dem Lernprozess vergeht, der mittlere Schläfenlappen immer unwichtiger für Speicherung und den Abruf von Informationen wird. Auf dieser Grundlage stellt sich nun die Frage, wie der Status des autobiographischen Gedächtnisses einzuschätzen ist. Das autobiographische Gedächtnis bezieht sich auf die Erinnerungen und Erfahrungen einer einzelnen Person zu einer bestimmten Zeit und an einem bestimmten Ort (BAYLEY et al., 2005). Auf der einen Seite wird vertreten, dass autobiographische Erinnerungen, ebenso wie andere Erinnerungen, mit der Zeit vom mittleren Schläfenlappen unabhängig gespeichert werden (MCCLELLAND et al., 1995). Auf der anderen Seite herrscht die Meinung, dass das autobiographische Gedächtnis von spezifischen Kontextinformationen abhängt und darum immer den Hippokampus und seine verwandten Strukturen benötigt. Das heißt, dass autobiographische Gedächtnis hängt, solange die Erinnerung besteht, immer vom mittleren Schläfenlappen ab (ROSENBAUM et al., 2001).

Die Hippokampusregion ist die letzte Konvergenzstelle im mittleren Schläfenlappen. Sie erhält nicht nur Projektionen aus den benachbarten perirhinalen, postrhinalen und parahippokampalen Kortizes, sondern auch aus dem entorhinalen Kortex. Die genannten Strukturen sind allem Anschein nach verantwortlich für die „Konsolidierung“ von Informationen zu „Feedback“-Projektionen, die in höhergradigen Assoziationskortizes gespeichert werden (LAVENEX und AMARAL, 2000). Diese Beobachtung ist wichtig für das Verständnis, wie Hippokampus und Neokortex interagieren und wie es im Anschluss zur Langzeitspeicherung von Informationen im Neokortex kommt. LEVY et al. (2004) untersuchten das Erinnerungsvermögen für Gerüche an Patienten mit Hippokampusverletzung. Bei unbeeinflusster Empfindlichkeit für Gerüche konnten sich die betroffenen Testpersonen bereits nach einer Stunde nicht mehr an eine Anzahl von verschiedenen bekannten Gerüchen erinnern. Daraus folgt, dass der intakte Hippocampus auch für das Wiedererkennen von Gerüchen wichtig ist (LEVY et al., 2004).

Es gibt eine Vielzahl von Studien, welche die Auswirkungen von Schäden an diversen Gehirnstrukturen auf das Gedächtnis und die Lernfähigkeit untersuchen:

- Schäden am seitlichen Schläfenlappen verschlechtern das lang zurückliegende autobiographische Gedächtnis (GRAHAM und HODGES, 1997)
- Schäden am Scheitellappen verschlechtern eine Vielzahl von „Exekutivfunktionen“, die wichtig sind für strategische Aspekte des Erinnerns und auch für aktive oder anstrengende Rekonstruktionsprozesse (KOPELMAN, 2002)
- Schäden am Scheitellappen werden in Verbindung mit verschlechtertem autobiographischen Gedächtnis gebracht (KOPELMAN et al., 2003)
- Schäden an der Sehrinde verschlechtern ebenfalls das autobiographische Gedächtnis, vielleicht weil das Erinnern von vergangenen Ereignissen in hohem Maße von der erfolgreichen Abfrage von visuellen Eindrücken abhängt (RUBIN und GREENBERG, 1998)

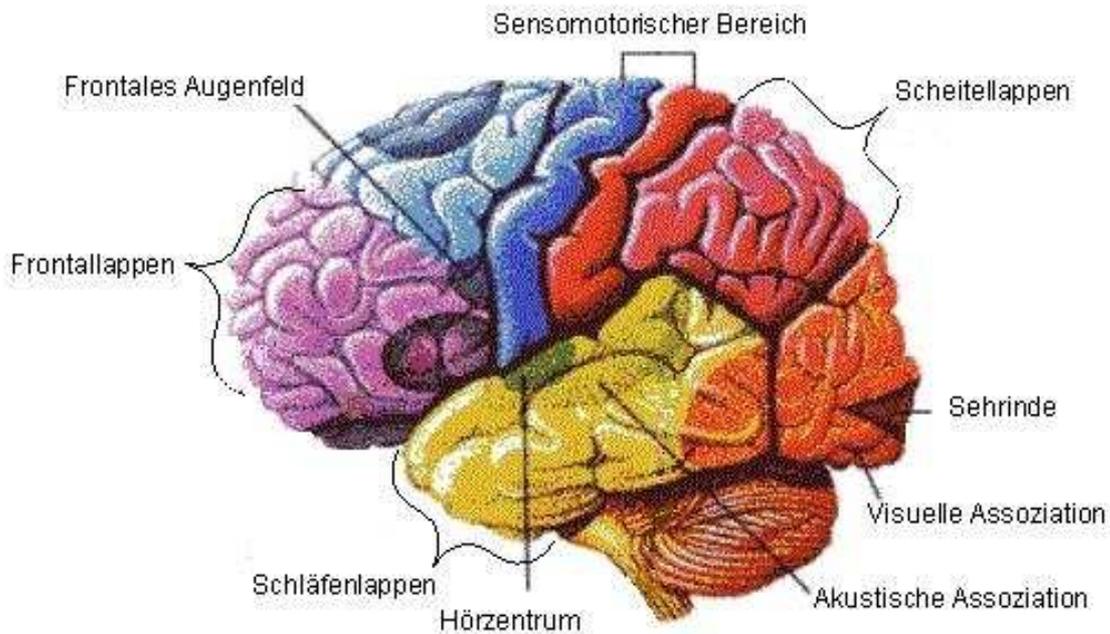


Abbildung 8: Schema der verschiedenen Anteile des menschlichen Gehirns (modifiziert nach <http://arbeitsblaetter.stangl-taller.at>)

Diese Betrachtungen gehen konform mit der Meinung, dass die Strukturen des mittleren Schläfenlappens für die Entstehung neuer Erinnerungen sowie für das Erinnern von alten Informationen notwendig sind. Die Fähigkeit des Sich-Erinnern an länger zurückliegende Ereignisse hängt jedoch auch von der Funktion des seitlichen Schläfen- und Scheitellappens und der Sehrinde ab (BAYLEY et al., 2005). Studien an Versuchstieren haben die zunehmende Bedeutung des Neokortex für ältere Erinnerungen belegt (MAVIEL et al., 2004;

FRANKLAND und BONTEMPI, 2005). Und mehr als ein Dutzend Studien an Versuchstieren mit Hippokampusläsionen haben gezeigt, dass der Hippokampus und seine angrenzenden Strukturen nur für vorübergehende Speicherung und Abruf von Erinnerungen zuständig sind (SQUIRE et al., 2004). Darüber hinaus beschäftigt sich eine neuere Studie mit der Frage, inwieweit die Größe von Hippokampusläsionen sowohl das räumliche Gedächtnis als auch das Wiedererkennen von bestimmten Objekten beeinflusst. Das Ergebnis zeigt, dass die Hippokampusregion für das räumliche Gedächtnis und die Wiedererkennung gleichermaßen wichtig ist. Die korrekte Funktion des räumlichen Gedächtnisses benötigt aber mehr gesundes Hippokampusgewebe, als für die Wiedererkennung notwendig ist. Beide Gedächtnisfunktionen werden im Labor an Versuchstieren geprüft. Dabei ist es von Interesse, ob sich die Ergebnisse der Funktionstests für die beiden Systeme nur dadurch unterscheiden, wieviel intaktes Hippokampusgewebe für die erfolgreiche Durchführung der Tests nötig ist (BROADBENT et al., 2004).

Seit langer Zeit bemüht man sich, eine Art „Strukturlandkarte“ des Gehirns zu erstellen. Die Forschung bedient sich dabei einer mannigfaltigen Anzahl verschiedener Methoden, unter anderem seien genannt: Einzelzellstudien (FUNAHASHI, 2006), das Setzen von virtuellen Verwundungen durch transkranielle magnetische Stimulation (MOTTAGHY, 2006) oder funktionelle Hirndarstellungstechniken, wie Positronemissionstomographie (PET), funktionelle Magnetresonanzdarstellung und Quellenlokalisierung von Signalen und Aktionspotentialen durch Multikanal-Elektroenzephalographie oder Magnetenzephalographie. Während manche Methoden fragwürdig in Bezug auf die Erstellung einer Hirnlandkarte sind (UTTAL, 2001), bietet die Möglichkeit eine durch eine bestimmte Aufgabe aktivierte Hirnregion zu betrachten, einen neuen wertvollen Ansatz, die Wichtigkeit von Verhaltensstudien bei der Erforschung von verschiedenen, konkurrierenden Theorien hervorzuheben (HENSON et al., 2005).

2.3.3 Lernen

Zum besseren Verständnis des menschlichen Gedächtnisses wird es notwendig sein, die aktiven Prozesse beim Lernen und Organisieren, sowie die Art der Repräsentation einer Information im Langzeitgedächtnis zu betrachten (EYSENCK, 1988). Das deklarative Gedächtnis ist nach allgemeiner Auffassung für die Gedächtnisleistung „Lernen“ zuständig. Was gelernt wurde, ist jederzeit dem Bewusstsein zugänglich. Lernen lässt sich aber noch

genauer unterteilen. Das Erlernen von Fähigkeiten und Angewohnheiten, das Phänomen „Priming“ und andere erfahrungsbedingte Verhaltensstrukturen, die eher durch die Ausführung als durch das Erinnern daran zum Ausdruck kommen (SMITH et al., 2005). „Priming“, auch Bahnung oder Prägung genannt, ist die schnellere Wiedererkennung und unbewusste Reaktion auf einen bekannten Reiz. Unter „Priming“ versteht man einen „automatischen“ Prozess, der ohne Vorsatz und unbewusst auftritt. JACOBY (1983) zeigt, dass „Priming“ von der Wahrnehmungsverarbeitung abhängt (JACOBY, 1983). Eine der ersten Demonstrationen des Phänomens „Priming“ stammt von MEYER und SCHVANEVELDT (1971), eine Entscheidungsaufgabe, bei der Buchstabenfolgen präsentiert werden und Entscheidungen getroffen werden, ob die Folgen sinnvolle Wörter ergeben oder nicht (MEYER und SCHVANEVELDT, 1971). Der sogenannte Pavlovreflex ist ein typisches Beispiel für diese klassische Konditionierung: auf einen akustischen Reiz (Glockenläuten) folgt ein unbedingter Reflex (Speichelfluss), dadurch wird ein bedingter und ein unbedingter Reflex mit einander verknüpft und es kommt zur Ausprägung eines assoziativ erlernten Verhaltens (SQUIRE, 1998).

Neuerdings wird das Verhältnis zwischen Bewusstsein und deklarativem Gedächtnis in Frage gestellt. Die sogenannte „Transitive Störung“ ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dabei geht es darum, in einer Buchstabenfolge nach vorhergegangenem Training, eine Hierarchie festzulegen, eine Aufgabe, die auch Versuchstiere bewältigten. Amnesiepatienten mit Hippokampuschaden können diese Hierarchie nicht erkennen, da sie nicht im Stande sind, sich die Trainingspaare zu merken oder sich an sie zu erinnern. Daraus lässt sich schließen, dass das Bewusstsein des Erlernten (Hippokampus-abhängig) ein fundamentales Charakteristikum des deklarativen Gedächtnisses ist. Es kann jedoch mit der gleichen Aufgabe gezeigt werden, dass diese Art von Lernen nicht unbedingt bewusste Prozesse voraussetzt (GREENE et al., 2001). Bei ihnen schneiden nicht über die Hierarchie der Buchstaben informierte Personen genauso gut ab, wie diejenigen, die informiert waren. In der Studie von GREENE wird eine transitive Störungsaufgabe für Ratten entwickelt, bei der die exzellenten Lern- und Gedächtnisleistungen im olfaktorischen Bereich, sowie die natürlichen Nahrungssammelstrategien der Nager ausgenutzt werden. In sauberen Sand werden Belohnungen eingegraben und die Stellen mit unverwechselbar riechenden Gewürzen markiert. Die Ratten lernen die Gewürzgerüche hierarchisch zu ordnen. Daraus folgt nach EICEHBAUM (2001), dass Ratten eindeutig die Kapazität für transitive Störungen besitzen und deshalb auch fähig sind, Gerüche in ein selbst entwickeltes Bezugsschema zu ordnen und dieses flexibel zu verwenden.

Lernen ist auch die Aufnahme neuer Erinnerungen. Durch diesen Erwerb neuer Erinnerungen werden allerdings alte, verwandte Gedächtnisinhalte überschrieben – vergessen (NORMAN, 2006). Diese neue Studie beschäftigt sich mit der Annahme, dass Schlaf zwischen verschiedenen Lernperioden behilflich ist, das Ausmaß des Vergessens von „altem“ Wissen zu lindern. Es liegt noch im Ungewissen, ob bewusstes Lernen für die uneingeschränkte Flexibilität des Lernens unabdingbar ist. Unterschiedliche neuronale Strukturen sind die Grundlage für verschiedene Arten des Lernens. Diese Aussage wird von diversen Studien, sowohl im menschlichen wie auch im nicht-menschlichen Bereich unterstützt (BECKER et al., 1980; PACKARD und MCGAUGH, 1992).

2.3.4 Verhalten und Verhaltenstests

Das Nervensystem ist zur Erzeugung eines Verhaltens konstruiert, also sind Verhaltenstests die ultimative Prüfung der neurologischen Funktion (WHISHAW et al., 1997). Die meisten Verhaltenstests entstammen aus Versuchen mit Ratten. Das Ethogram von Nagetieren ist aber dem anderer Säugetiere ähnlich genug, um die Tests auch mit anderen Spezies durchzuführen und die Ergebnisse zu übertragen. Unter einem Ethogram versteht man das Verhaltensspektrum einer Spezies. Dabei gibt es das speziesspezifische Verhalten, das einer bestimmten Art zu Eigen ist und sich durch die Anpassung an eine bestimmte ökologische Nische entwickelt hat. WARREN und KOLB (1978) postulieren des Weiteren, dass im Gegensatz zum speziesspezifischen Verhalten, alle übrigen Verhaltensweisen und Fähigkeiten, die für Säugetiere kennzeichnend sind, als Klassen-gemeine Verhaltensweisen bezeichnet werden können. Zum Ethogram gehören unterschiedliche Funktionskreise des Verhaltens: das Sozial-, Ernährungs-, Sexual-, Komfort-, Explorations-, Flucht- und Ausscheidungsverhalten (WARREN und KOLB 1978)(WARREN, 1978). Insgesamt sind die verschiedenen Verhaltensweisen eine Überlebensstrategie und sichern die Anpassung eines Individuums an die veränderliche Umwelt (OHL et al., 2001b). Alle Säugetiere empfangen sensorische Reize, interpretieren sie und setzen diese Information in Bezug zu vorangegangenen Erfahrungen, um dann angemessen zu reagieren. Ebenso sind scheinbar alle Säugetiere befähigt, komplexe Aufgaben durch Erfolgsbestätigung zu erlernen. Ein weiterer Weg Verhaltensstudien zu betreiben, ist der empirisch-induktive Ansatz. Empirisch heißt, dass das Verhalten eines Tieres beobachtet und beschrieben wird, ohne sich dabei von bestehenden Theorien beeinflussen zu lassen. Induktiv bedeutet, dass von der Beschreibung des Verhaltens und der Generalisierung der Ergebnisse, Schlussfolgerungen über die

Auswirkungen einer Behandlung gezogen werden (WARREN, 1977). Ein klares Grundgerüst zum Verständnis von tierischem Verhalten liefert TINBERGEN (1963) mit seinen vier „W-Fragen“:

Welche Ursache-Wirkungsbeziehungen „causations“ bestehen bei den Funktionsabläufen?

Was wird durch bestimmte ontogenetische Entwicklungen „ontogenetic development“ des einzelnen Individuums und Umwelteinflüsse beeinflusst?

Wozu sind die verschiedenen Anpassungen „adaption“ der Wahrnehmung, des Lernens und des Verhaltens da?

Warum hat sich ein struktureller Zusammenhang phylogenetisch „evolutionary development“ so und nicht anders ausgeprägt? (HEALY und JONES, 2002)

Da bei Überlebenden einer traumatischen Hirnverletzung häufig Gedächtnis- und Kognitionsdefizite beobachtet werden und diese Defizite die Lebensqualität der Patienten ganz wesentlich herabsetzen, ist es ein Hauptziel der traumatischen Hirnforschung, die kognitive Dysfunktion zu erkennen und zu bewerten. In einer aktuellen Studie wird geprüft, inwieweit der Morris-Water-Maze-Test bei Ratten geeignet, ist die kognitive Funktion nach einem Hirntrauma zu beurteilen (THOMPSON et al., 2006). Dieser Test ist bei weitem nicht der einzige Ansatz der kognitiven Evaluierung bei Nagetieren. Auf die verschiedenen Testmöglichkeiten soll im Folgenden eingegangen werden:

Open-Field-Test

HALL (1934) beschreibt ursprünglich den Open-Field-Test zum Studium der Emotionalität bei Ratten. Beurteilt werden das Explorations- und Motivationsverhalten, motorische Fähigkeiten und das Allgemeinbefinden. Dabei wird ein Nagetier gezwungenermaßen mit einer unbekanntem Umgebung, dem offenen Feld, konfrontiert (PRUT und BELZUNG, 2003). Das Versuchstier wird in die Mitte oder nahe an der Wand des Versuchsaufbaus eingesetzt und für 2 bis 20 min beobachtet. Es wird auf horizontale Lokomotion (Zahl der Überquerung von Markierungslinien am Boden), Häufigkeit des „Männchen-machens“ und Fellpflegeaktivitäten geachtet. In der beschriebenen Situation halten sich Nagetiere bevorzugt in Wandnähe (Thigmotaxiszone genannt) auf, sie meiden das Zentrum des offenen Feldes. Es gibt verschiedene Versionen des offenen Feldes, die sich in ihrer Form (rund, rechteckig oder quadratisch) und Beleuchtung (von oben, von unten oder Rotlicht) unterscheiden und es

können auch Objekte (Plattformen, Tunnel oder Säulen) in die Arena eingelegt werden. Im Allgemeinen handelt es sich um eine hell erleuchtete Arena, die von undurchsichtigen Wänden umgeben ist.

Modifizierter Hole-Board-Test nach Ohl

Der modifizierte Hole-Board-Test (mHBT) ist eine Kombination des Open-Field-Tests und des Hole-Board-Tests und wurde erstmals zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten von Tupaias (Spitzhörnchen) eingesetzt (OHL und FUCHS, 1999). Das originale Hole-Board erfasste nur das Explorationsverhalten von Nagern, mit dem modifizierten mHBT lässt sich mit nur einem Test gleich eine größere Bandbreite von Verhaltensparametern erfassen (FILE und WARDILL, 1975). Dazu gehören unter anderem Fortbewegungsaktivität, Risikoabschätzung, Erregungs- und Angstverhalten und auch kognitive Parameter (OHL et al., 2001a). Bei diesem Test befindet sich im Zentrum eines Open-Fields ein Brett (Hole-Board) mit selbst schließenden Löchern, in denen sich Futterbelohnungen befinden. Das Versuchstier kann während des Testdurchgangs durch eine perforierte Plexiglasscheibe Kontakt mit Artgenossen halten, dadurch wird die kognitive Leistung weniger durch Faktoren wie Angst und Isolationsstress beeinflusst, gleichzeitig kann der Untersucher dadurch die soziale Affinität bewerten.

Maze-Tests

Die räumliche Repräsentation ist ein viel beachteter Aspekt der Kognition, worin Mensch und Tier oft verglichen wurden (POUCET, 1993). Zwei räumliche Orientierungstests für Nager sind bei diesem Lernprozess von Bedeutung:

1.) Der achtarmige **Radial-Maze** (ein sternförmiges Labyrinth mit zentraler Plattform) wird seit seiner Entwicklung vor 30 Jahren durch (OLTON und SAMUELSON, 1976) immer beliebter. Dabei muss das Tier während eines Durchlaufs jeden der acht Arme genau einmal besuchen, um die Futterbelohnungen am Ende des Armes zu erreichen. Die Beurteilung des Gedächtnisses leitet sich bei diesem Test von der täglichen Verbesserung der Leistung ab (DUBREUIL et al., 2003). Nach einer neueren Studie lassen sich mit dem achtarmigen Radial-Maze Läsionen im Hippokampusgebiet des Gehirns relativ genau bestimmen (POUZET et al., 1999).

2.) Der **Morris-Water-Maze-Test** besteht aus einem wassergefüllten Becken, das optisch in vier Quadranten und einen Ringbereich unterteilt ist. Unter der Wasseroberfläche befindet sich eine durchsichtige Plattform, die von den schwimmenden Ratten nicht gesehen werden kann. Die Ratten können sich an bunten Wandmarkierungen außerhalb des Beckens orientieren, um die Plattform zu erreichen und sich darauf zu setzen. Mit dem Morris-Water-Maze erfasst man die Funktion des Arbeitsgedächtnisses, die Motorik und das Angstverhalten des Tieres sowie die Leistung des deklarativen Gedächtnisses (MORRIS et al., 1982)

2.3.5 Das Tiermodell, Möglichkeiten und Einschränkungen

In den 30er und 40er Jahren war man der Ansicht, dass die Scheitellappen von Menschen und eventuell noch anderer „hochentwickelter“ nichtmenschlicher Primaten einzigartig wären. Mit den Jahren wurde es immer wichtiger herauszufinden, ob gemeinhin verwendete Labortiere, wie beispielsweise die Ratte, nicht doch ein brauchbares Modell bieten, um die Scheitellappenfunktion von Säugetieren, insbesondere des Menschen zu erforschen. Wie viele andere Nicht-Primaten-Spezies hat auch die Ratte keinen oder nur einen sehr undeutlich ausgeprägten präfrontalen Kortex. Dennoch herrscht heutzutage weitgehend die Übereinstimmung, dass die Ratte ein gutes Modell zur Erforschung von Säugetierverhalten aufgrund von Scheitellappenkontrolle ist (KOLB, 1984). Die Entwicklung des Tiermodells, überwiegend mit Affen und Ratten, hat unschätzbaren Wert in Bezug auf das Verständnis, welche präzise Funktion jeder der beiden mittleren Schläfenlappen im Gedächtnisprozess hat (LAVENEX und AMARAL, 2000). Zeitlich begrenzte retrograde Amnesie nach selektiven Läsionen am mittleren Schläfenlappen (siehe auch Kap. 2.3.2.) wird in mehreren Studien auch beim Tier beschrieben (MYHRER und WANGEN, 1996).

Am Häufigsten werden Ratten verwendet, wenn es um die Etablierung eines Modells zur Erforschung der menschlichen kognitiven Dysfunktion geht. Die Schwierigkeit dabei ist, dass sich die Verhaltensparadigmen, die zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten von Nagern dienen von den Verhaltensparadigmen, die beim Menschen geprüft werden, wesentlich unterscheiden (STECKLER und MUIR, 1996).

Tabelle 1: Einschränkende Faktoren beim Vergleich kognitiver Fähigkeiten von Mensch und Tier (modifiziert nach STECKLER und MUIR, 1996)

Determinanten beim Vergleich von Ratte und Mensch (kognitive Funktion)
Prozedurale Variablen (zum Beispiel Wichtigkeit des Geruchsinns im Test)
Komplexität der Testaufgaben
Dynamik der Prozesse (bewusst/automatisch)
Verbale Fähigkeiten

Die prozeduralen Variablen sind seit einiger Zeit ein Diskussionspunkt, einige Untersucher sind der Meinung, dass es unmöglich ist, diese Variablen vollkommen auszuschließen, wenn verschiedene Spezies verglichen werden (MACPHAIL, 1996). Zum Beispiel ist der Geruchssinn von Ratten sehr viel besser entwickelt als der von Menschen, wohingegen Menschen besser sehen können als Ratten, so könnten Ratten bei Tests mit olfaktorischen Stimuli im Vorteil sein. Die Prozessdynamik unterscheidet zwischen bewussten und automatischen Prozessen, auf der Gedächtnisebene also zwischen deklarativen und prozedualem Gedächtnis. Ob nun bei einer Testaufgabe das deklarative oder das prozeduale Gedächtnis bemüht wird, hängt nicht nur von der Art der Aufgabe ab, sondern kann sich auch im Laufe der Zeit verändern, da mit zunehmender Erfahrung die Prozesse automatisiert werden (SARTER et al., 1990). Wobei Ratten in der Regel viel mehr Trainingsdurchgänge als Menschen brauchen, bis sie einen stabilen Ausgangswert erreichen. Es besteht die Möglichkeit, dass sich die Balance zwischen bewussten und unbewussten Prozessen bei Menschen und Ratten in Bezug auf die gleiche Testaufgabe unterscheidet, weshalb man die Leistung der beiden Spezies abhängig von der Manipulation bewerten muss (STECKLER und MUIR, 1996). Auch wenn der Begriff des deklarativen Gedächtnisses beim Versuchstier angewendet wird, ist es ein Trugschluss, dass sich Erkenntnisse aus Tierversuchen vorbehaltlos auf den Menschen übertragen lassen und umgekehrt. Beispielsweise sind Affen mit großen Läsionen im medialen Schläfenlappen unbeeinträchtigt beim Lernen und Behalten von Ausschlussmustern. Menschen mit Amnesie lernen solche Ausschlussaufgaben, wie

gesunde Menschen, in wenigen Versuchen, vergessen aber später, welcher Stimulus der Richtige war (SQUIRE, 2004). Der Unterschied liegt darin, dass Affen die Ausschlussaufgaben allmählich, mithilfe von hunderten Versuchen, im Sinne des Einübens einer Gewohnheit erlernen (IVERSEN, 1976). Menschen sehen die Aufgabe als eine einfache Gedächtnisübung, welche im medialen Schläfenlappen gespeichert wird, Affen hingegen speichern die erworbene Fähigkeit in einer unteren „Schläfenlappen-Neostriatalbahn“ (SAUNDERS und WEISKRANTZ, 1989). Viele Verhaltenstests zur Überprüfung der Gedächtnisfunktionen können entweder durch Erinnern oder durch Gewöhnung an die Aufgabe gelöst werden. Gewöhnung allerdings ist ein automatischer Prozess, der auf der Wahrnehmungsart des Stimulus basiert und dem Individuum erlaubt, zwischen bekannten und neuen Reizen zu unterscheiden. Dazu bedarf es aber keiner aktiven Erinnerung an den originalen Stimulus (MANDLER, 1980). Es gibt immer noch große Lücken im Vergleich von Gedächtnisstudien bei Mensch und Tier, vor allem in Bezug darauf, ob gewisse Tierspezies auch eine Art episodisches Gedächtnis besitzen, oder nicht. Bisher vertraten viele Psychologen die Meinung, dass das episodische Gedächtnis eine einzig menschliche Erscheinung sei. Es gab wenige Beweise, dass Tiere sich an ein bestimmtes Ereignis aus ihrer Erfahrung erinnern und danach angemessen handeln können (GRIFFITHS und CLAYTON, 2001). Dieser neu entwickelte Test von GRIFFITHS befasst sich mit der Funktion des episodischen Gedächtnisses bei Tieren. Bei diesem Modell zeigen vorratshaltende Vögel, dass sie sich daran erinnern können, welche Art von Futter sie wo und wann versteckt haben und ob sie diesen Vorrat bereits wieder eingesammelt haben oder nicht. Ein ähnlicher Versuch wird 2006 bei Ratten mit unterschiedlich riechendem Futter durchgeführt. Danach können auch Ratten selektiv den Inhalt ihres episodischen Gedächtnisses (oder dessen Äquivalent bei Nagern) verschlüsseln (BABB und CRYSTAL, 2006).

Die funktionelle Trennung zwischen Hippokampus und Striatum ist bekannt. So verschlechtern Läsionen in den verschiedenen Bereichen auch die Lösung verschiedener Aufgabenstellungen bei der Ratte. Läsionen im Hippokampus oder der Fornix verschlechtern den Gebrauch von Hinweisen außerhalb des Testsgebiets, die bei der Navigation durch einen Maze-Test helfen. Striatale Läsionen verschlechtern die Körperbeweglichkeit und den Gebrauch von Hinweisen innerhalb des Testgebiets (PACKARD und MCGAUGH, 1992). Ein weiterer Einflussfaktor auf das Verhalten von Ratten ist die Konzentration von im Blut zirkulierendem Östradiol. Einer aktuellen Studie zufolge können physiologisch hohe Konzentrationen von Östradiol das platzabhängige Lernen verbessern und das antwortabhängige Lernen (zum Beispiel Futterbelohnung) in einem Maze-Test verschlechtern

(ZURKOVSKY et al., 2006). Dieser Studie zufolge resultieren die unterschiedlichen Effekte von Östrogen auf das Lernen aus unabhängigen Wirkungen am Hippokampus bzw. dem Striatum. Der Effekt am Hippokampus (unterstützt die cholinerge Aktivität im Vorhirn) verbessert das platzabhängige Lernen und der Effekt am Striatum (erniedrigte NMDA- und AMPA Rezeptor Aktivität) verschlechtert das antwortabhängige Lernen.

SOUSA et al. (2006) vertreten die Meinung, dass Gene und Umwelt voneinander abhängige Bestimmungsfaktoren der Verhaltensreaktionen sind. Demnach sollte die genetische Basis des Verhaltens im Kontext mit den Umwelteinflüssen nicht außer Acht gelassen werden. Ein Problem von Verhaltensstudien ist der unkritische Gebrauch von Verhaltensparadigmen. Bei Nagern werden dabei andere Parameter erfasst als bei Menschen (SOUSA et al., 2006). Nach den Studien von STECKLER und MUIR (1996) erlaubt eine vergleichende Herangehensweise dennoch die Abschätzung kognitiver Fähigkeiten von Ratten mit den kognitiven Prozessen bei Menschen während der Aufgabenlösung und das sowohl bei der Aufmerksamkeit wie auch bei der Gedächtnisleistung.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Zielvorstellung

In einer Dosis-Findungs-Studie wurde der Einfluss der Größe von zerebralen Luftemboli auf die postoperative Mortalität und die Entwicklung neurologischer Defizite bei Ratten untersucht. Bei insgesamt vier Gruppen wurden Luftblasen von unterschiedlicher Größe in die Arteria (A.) carotis interna dextra appliziert. Die Gruppe der Sham-Tiere, die entweder mit Xenon oder Luft beatmet wurden und nicht an die HLM angeschlossen wurden, und zum anderen Tiere, die mit Xenon oder mit Luftbeatmung an die HLM angeschlossen wurden. Mit zehn repetitiv applizierten zerebralen Luftemboli (Einzelbolus 0,3 μ l) während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) konnten postoperativ bei den meisten Tieren neurokognitive Defizite beobachtet werden. Gleichzeitig überlebten 99 % dieser Tiere langfristig (CARLSEN, 2005). In Anlehnung an diese Dosis-Findungs-Studie untersuchte BERKMANN (2005) die Auswirkungen von Xenon auf die neurologischen, kognitiven und histologischen Ergebnisse nach EKZ in Kombination mit zerebralen Luftemboli (Einzelbolus 0,3 μ l) bei Ratten. Die Xenonapplikation erfolgte in dieser Versuchsanordnung 20 min vor der EKZ, während der gesamten Dauer der EKZ (90 min) und 60 min nach EKZ. Xenon verschlechtert demnach deutlich die neurokognitive Funktion und das histologische Ergebnis in dieser Versuchsanordnung.

Das vorliegende Projekt soll nun erstmals untersuchen, inwiefern der Applikationszeitpunkt (vor, während oder nach EKZ) des Narkosegases Xenon in Verbindung mit zehn 0,3 μ l großen, zerebralen Luftemboli die neurologischen und neurokognitiven Fähigkeiten bei der Ratte beeinflusst. Xenon hat die Eigenschaft, Gasblasen zu vergrößern. Während der EKZ sind solche Gasblasen unvermeidbar. Vergrößert Xenon die Luftboli nur während der EKZ? Oder überwiegen die neuroprotektiven Eigenschaften von Xenon, wenn es in Phasen appliziert wird, in denen zerebrale Emboli unwahrscheinlich sind, also vor und nach der EKZ? Kann man mit einer Xenonapplikation vor der EKZ die neuroprotektiven Eigenschaften dieses NMDA-Antagonisten im Sinne einer Präkonditionierung ausnutzen? Lässt sich der Reperfusionsschaden mit einer Xenonapplikation nach der EKZ durch diese Neuroprotektion vermindern? Mit einer histologischen Untersuchung der Gehirne wird das

Infarkt volumen 21 Tage nach der EKZ bestimmt, die maximale Infarktfläche ermittelt und die Gruppen miteinander verglichen.

Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäß §8 des deutschen Tierschutzgesetzes (TierSchG i.d.F. vom 25.05.1998, BGBl I S. 1105, zuletzt geändert am 02.07.2006, BGBl I S.3082) durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

3.2 Material und Methodik

3.2.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienen insgesamt 62 männliche Sprague-Dawley Ratten (Charles River GmbH, Sulzfeld) mit Gewichten zwischen 330 und 390 Gramm (g).

Gemäß den Bestimmungen der Versuchstierhaltung herrscht im Versuchsraum konstant eine relative Luftfeuchte von 45 % bis 75 % und eine Temperatur von 20 bis 24 °C. Bei maximal 60 Lux Lichtstärke im Käfig wird ein Hell-Dunkel-Rhythmus von 12 Stunden eingehalten.

3.2.2 Versuchsplan

Der Versuch setzt sich aus vier Abschnitten zusammen: aus der Operation, bei der entweder gar kein Xenon oder Xenon zu verschiedenen Zeitpunkten der EKZ in Verbindung mit Luftboli appliziert wird. Danach folgt eine neurologische Untersuchung, bei der eventuelle motorische Defizite detektiert werden. Die kognitive und feinmotorische Leistungsfähigkeit wird mit dem modifizierten Hole-Board-Test (mHBT) beurteilt. Schließlich werden die Gehirne noch histologisch untersucht, wobei die Größe etwaiger Gehirninfarkte ermittelt und verglichen wird.

Jede Versuchsgruppe besteht aus jeweils zehn Tieren. Die Ratten werden am Operationstag randomisiert einer der folgenden fünf Gruppen zugeteilt (siehe Abb. 9).

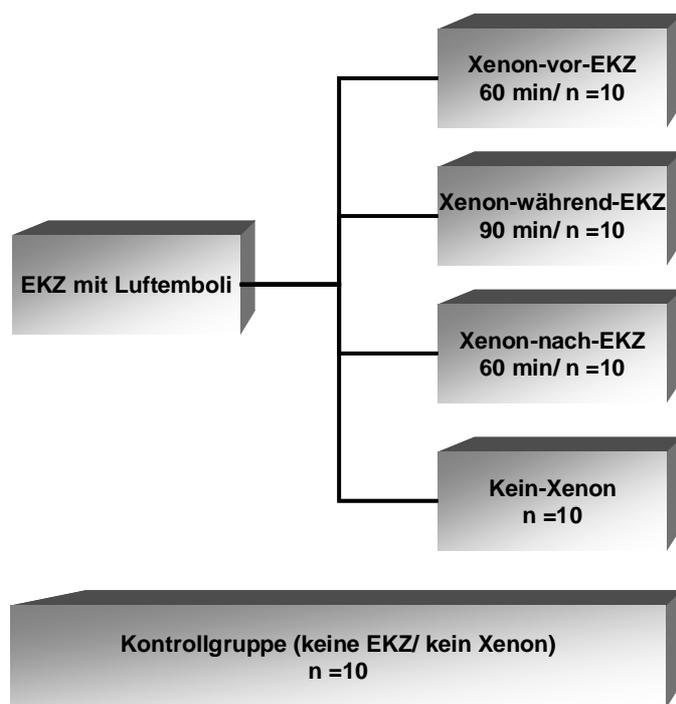


Abbildung 9: Schema Gruppeneinteilung

Alle Tiere werden an die Herz-Lungen-Maschine (HLM) angeschlossen. Die EKZ dauert 90 min. Während dieser Zeit verabreicht man innerhalb einer Stunde zehn Luftboli à 0,3 µl in die Arteria (A.) carotis interna dextra. Die Tiere aus der Gruppe Xenon-vor-EKZ (XEv) erhalten für 60 Minuten Xenon, die Xenonapplikation wird vor Beginn der EKZ beendet. Bei Tieren der Gruppe Xenon-während-EKZ (XEw), wird über die gesamte Dauer der EKZ (90 Minuten) Xenon über den Oxygenator zugeführt. Tiere aus der Gruppe Xenon-nach-EKZ (XEn) bekommen erst nach Abgang von der HLM 60 Minuten lang Xenon. Die Xenon-Konzentration beträgt in allen Gruppen 53 % bis 58 %. Kein-Xenon-Tiere (kXe) unterliegen dem gleichen EKZ-Versuchsprotokoll mit den gleichen Mengen Anästhetika, sie erhalten jedoch zu keinem Zeitpunkt Xenon. Im Anschluss an die EKZ bleiben alle Ratten noch eine Stunde lang anästhesiert, je nach Gruppeneinteilung, mit oder ohne Xenon. Falls Tiere nach dem Erwachen deutlich ausgeprägte, neurologische Defizite aufweisen oder bei sehr schlechtem Allgemeinbefinden postoperativ nicht selbstständig fressen oder trinken können, werden sie euthanasiert. Stellt man mit dem EEG und Pupillenreaktion den Gehirntod oder schwere Gehirnschäden fest, werden die betroffenen Ratten ebenfalls euthanasiert.

Am Tag vor der Operation werden alle Tiere neurologisch untersucht, die erhobenen Daten werden dokumentiert und dienen als Ausgangswert für die nachfolgenden postoperativen Untersuchungen. Alle verbleibenden Tiere werden jeweils vom ersten bis vierten Tag nach

der Operation und dann am Tag 8, 12, 16 und 21 neurologisch untersucht. Die kognitive Leistungsfähigkeit wird ab dem 4. bis zum 21. postoperativen Tag mit dem mHBT beurteilt und dokumentiert. Danach erfolgt die Euthanasie mit Gehirnentnahme für die Histologie.

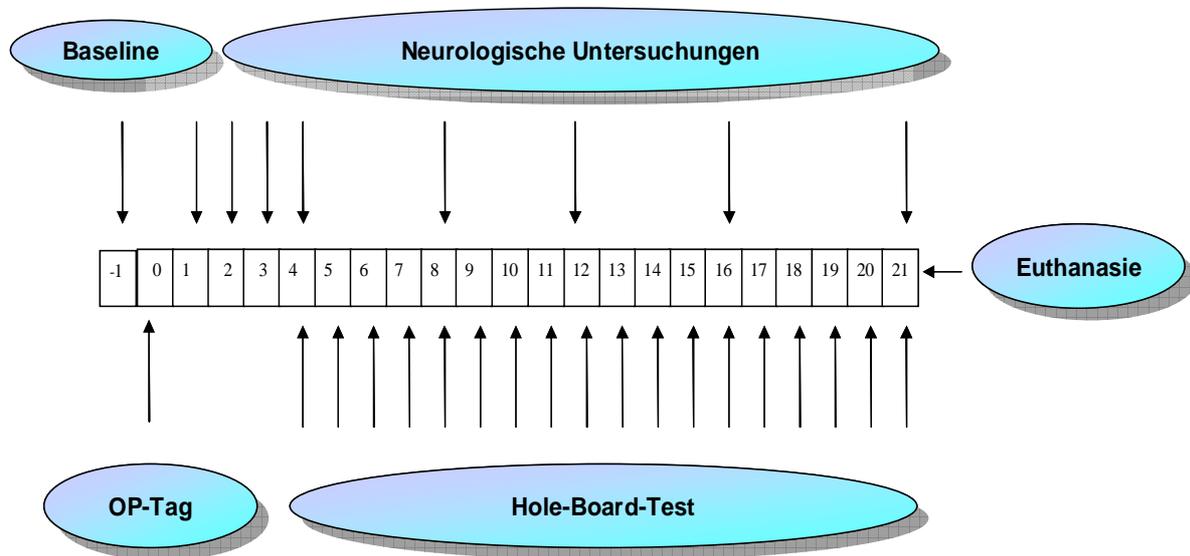


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf in der Zusammenfassung der Operation, der neurologischen Untersuchung und des modifizierten Hole-Board-Tests.

3.2.3 Chirurgische Präparation

Die gesamte Operation lässt sich in Phasen einteilen, in denen verschiedene operative Maßnahmen mit unterschiedlicher Narkose durchgeführt werden. In der folgenden Übersicht sind die einzelnen Phasen der Operation, das jeweilige Narkoseverfahren und die Messzeitpunkte für die physiologischen Parameter während der Operation im zeitlichen Verlauf aufgezeigt (siehe Abb. 11).

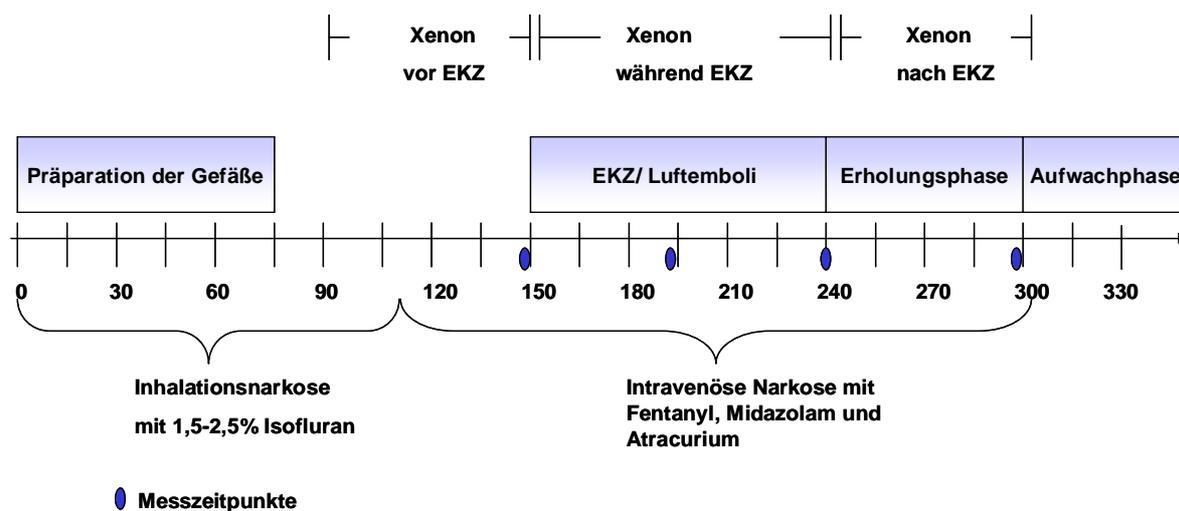


Abbildung 11: Zeitlicher Ablauf der OP-Phasen und Messzeitpunkte für physiologische Parameter aller Gruppen im Überblick.

3.2.3.1 Anästhesie

Narkoseeinleitung

Die Anästhesie wird in einer Narkosebox mit 5 Vol % Isofluran (Forene®, Abbott GmbH & Co.KG, Wiesbaden) in Sauerstoff eingeleitet. Nach Erreichen des Toleranzstadiums werden die Ratten endotracheal intubiert (Venenerweilkatheter, 14/16 GA, Venflon™, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg) und druckkontrolliert beatmet (Kleintierbeatmungsgerät KTR 4, Fa. Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten). Die Beatmung erfolgt mit 1,5 bis 2,5 Vol % Isofluran in einem Sauerstoff/Luft-Gemisch ($FiO_2 = 0,5$) mit einer Atemfrequenz von 50 bis 60 Atemzügen pro Minute und einem Atemwegswiderstand von 10 bis 15 cm H_2O .

Das halbgeschlossene Narkosesystem, das in dieser Studie verwendet wurde, verfügt über zwei getrennte Möglichkeiten der Frischgaszufuhr, eine für Isofluran/Sauerstoff/Luft/Kohlendioxid und eine zweite für Xenon. Die Gase werden in einem Reservoirbeutel gemischt und über eine Pumpe zum Kohlendioxid-Absorber geführt. Über zwei getrennte Ausgänge kann nun das jeweilige Frischgas, entweder über das Beatmungsgerät (Ventilator) oder über den Oxygenator zur Ratte gelangen. Während der EKZ werden die Gase über den Oxygenator dem Tier zugeführt. Wenn beatmet wird, erfolgt die Zufuhr über den Ventilator (siehe Abb. 12).

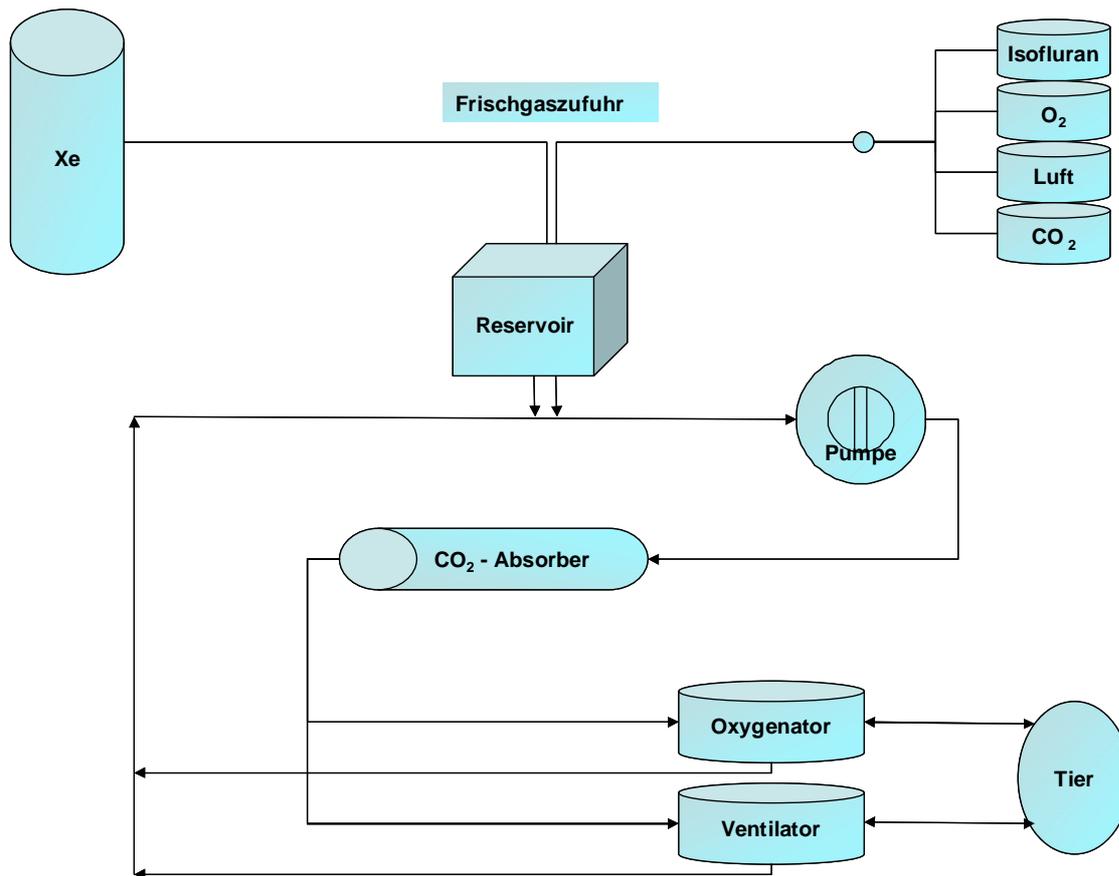


Abbildung 12: Schematische Darstellung des Narkosesystems mit wahlweise Luft- oder Xenonzufuhr.

Anästhesie vor EKZ

Während der chirurgischen Präparation der Gefäße wird die Isoflurankonzentration bei 2,0 bis 2,5 Vol % beibehalten. Zur Analgesie wird über den Katheter in der Schwanzarterie Fentanyl bolusweise ($0,05 \mu\text{g}$) verabreicht. Im Mittel dauert es zweieinhalb Stunden bis alle Gefäße präpariert sind und das Tier bereit zum Anschluss an die HLM ist. Tiere, die 60 min lang Xenon vor EKZ erhalten sollen, werden nach eineinhalb Stunden Vorbereitungszeit, also noch während der Präparation der Gefäße, auf Xenonbeatmung umgestellt. Diese Gruppe Ratten beatmet man für 60 Minuten mit 53 bis 58 % Xenon, 31 bis 34 % O_2 , 5 % N_2 und 5 % CO_2 , bei einem $\text{FiO}_2 = 0,31$ bis $0,34$. Vor der Xenonapplikation wird das System fünf Minuten lang mit 100 % Sauerstoff geflutet, um es zu denitrogenieren. Alle anderen Tiere bekommen vor der EKZ analog Luft und Sauerstoff (31 bis 34 % O_2 , 61 % N_2 , 5 % CO_2). 60 Minuten nach Umstellung auf die intravenöse Narkose, beziehungsweise nach 60 minütiger Xenonapplikation, werden alle Tiere an die HLM angeschlossen.

Sobald alle Gefäße präpariert sind, wird von Isofluran auf eine intravenöse (i.v.) Narkose umgestellt. Diese i.v.-Narkose besteht aus dem Hypnotikum (Midazolam-Ratiopharm®, Ratiopharm GmbH, Neuss), einem Schmerzmittel (Analgetikum) (Fentanyl®, Janssen-Cilag GmbH, Neuss) und einem Muskelrelaxans (Atracurium, Nimbex®, GlaxoSmithKline GmbH, Neuss). Zunächst wird ein Bolus mit einer Dosierung von 0,4 mg/kg Midazolam, 0,5 mg/kg Atracurium und 30 µg/kg Fentanyl verabreicht. Dann erfolgt eine Dauerinfusion über eine programmierbare Spritzenpumpe (Havard Apparatus 11 Syringe Pump, Instech Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, USA) an die ein Katheter in der Vena (V.) epigastrica superficialis caudalis angeschlossen ist. Infundiert wird mit einer Dosierung von 0,03 mg/kg/min Midazolam, 0,084 mg/kg/min Atracurium und 2,5 µg/kg/min Fentanyl und mit einer Geschwindigkeit von 1,3 ml/h.

Anästhesie während der EKZ

Während der 90minütigen EKZ erhalten Ratten aus der Gruppe XEw, zusätzlich zur intravenösen Narkose über den Oxygenator Xenon (56 % Xenon, 34 % O₂, 5 % N₂, 5 % CO₂). Auch hier wird das Narkosesystem mit 100 % Sauerstoff denitrogeniert, bevor Xenon zugegeben wird. Die Tiere der anderen Gruppen (XE_v, XE_n und kXE-Tiere) erhalten während der EKZ ein Luft-Sauerstoffgemisch (34 % O₂, 61 % N₂, 5 % CO₂) zur intravenösen Basisnarkose.

Anästhesie nach der EKZ

Die Tiere der Gruppe XE_n werden ebenfalls nach Denitrogenierung des Systems mit 100 % O₂ in den ersten 60 Minuten mit Xenon in der bekannten Konzentration ($F_i O_2 = 0,34$) beatmet. Da während der Reperfusionphase ein erhöhter Narkosebedarf besteht, wird die intravenöse Basisnarkose nach EKZ bei allen vier Gruppen erhöht, indem man die Infusionsgeschwindigkeit von 1,3 ml/h auf 2,0 ml/h heraufsetzt. Dies wird bis zum operativen Versuchsende nach 60 Minuten beibehalten.

3.2.3.2 Präparation der Gefäße

Zunächst wird die Kornea zum Schutz vor Austrocknung mit einer Salbe (Bepanthen® , Augen- und Nasensalbe, Hoffmann-La-Roche AG, Grenzach-Wyhlen) bedeckt. Zur peri-

kraniellen Temperaturkontrolle sondiert man (Newport® Hypodermic Temperature Needle Probes, Hpm-1, Newport Electronics, USA) den rechten Musculus (M.) temporalis.

Die Präparation der einzelnen Gefäße erfolgt immer auf die gleiche Art und Weise und wird im Folgenden einmal ausführlich, und dann die Besonderheiten der verschiedenen Gefäße im Anschluss separat dargestellt:

Das Operationsgebiet wird gründlich rasiert, desinfiziert (Cutasept® F, Fa. Bode, Hamburg) und anschließend mit einem Lokalanästhetikum (Xylocain 2 %, Astra Zeneca, Großbritannien) infiltriert. Es folgt ein etwa ein bis zwei Zentimeter langer Schnitt in die Haut über dem darzustellenden Gefäß. Dann wird das subkutane Gewebe stumpf bis zum jeweiligen Gefäß präpariert. Wenn kleinere Gefäße bluten, kautert man diese sorgfältig. Danach werden die Gefäße mit Fäden (4-0 PH-Seide, Ethicon GmbH, Norderstedt) und Klemmen aufgespannt, indem man an das distale Ende des Gefäßes eine feste, und an das proximale Ende eine lose Ligatur setzt. Die anschließende Inzision der Gefäßwand mit einer kleinen Schere erfolgt zwischen den beiden Ligaturen am gespannten Gefäß. Ein mit heparinierter Kochsalzlösung (Thomaejoninlösung®, DeltaSelect GmbH, Pfullingen) gefüllter Katheter kann nun durch diese Inzision ins Gefäß eingeführt werden. Der Katheter wird mit zwei Ligaturen gesichert. Wenn der Katheter richtig platziert ist, wird er zur Kontrolle mit heparinierter Kochsalzlösung gespült. Anschließend werden die Wundränder mit einem U-Heft (4-0 Prolene™, Ethicon®, Ethicon GmbH, Norderstedt) adaptiert und zum Schutz vor Austrocknung mit einem in physiologischer Kochsalzlösung getränktem Tupfer abgedeckt.

Schwanzarterie (A. sacralis mediana)

Die A. sacralis mediana hat eine direkte Verbindung zur kaudalen Aorta und dient während der EKZ als arterieller Zufluss für die HLM. Mit einem 20 Gauge (G) Katheter (Insyte-W™, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg) wird die Schwanzarterie möglichst weit proximal kanüliert. Darüber werden 150 IE Heparin-Natrium (Liquemin® Nn 2500, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) gegeben und der mittlere arterielle Blutdruck bis zur Präparation der A. epigastrica superficialis gemessen.

Oberbaucharterie/-vene (A. und V. epigastrica superficialis caudalis dextra)

In der rechten Leistenengegend präpariert man die Oberbaucharterie und -vene frei. Beide Gefäße werden mit PE 10-Kathetern (Intramedic™, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg) kanüliert. Die Arterie dient nun zur permanenten Blutdruckmessung während der EKZ und die Vene für die Medikamentenapplikation.

Halsschlagader (A. carotis interna)

Die Darstellung der rechten Halsschlagader (A. carotis communis mit Verzweigung zur A. carotis interna und externa) erfolgt im Halsbereich. Mehrere Blutgefäße müssen im Verlauf zuerst doppelt ligiert und dann durchtrennt werden: die A. thyroidea superior, die von der A. carotis externa abzweigt, die A. occipitalis und letztlich die A. carotis externa selbst. Um zu verhindern, dass Luft in die extrazerebralen Gefäße gelangt, wird der erste Abgang der A. carotis interna, die A. pterygopalatina auch ligiert. Über den verbleibenden Stumpf der A. carotis externa schiebt man einen PE 10–Katheter in die A. carotis interna bis kurz distal des Abganges der A. pterygopalatina vor. Über diesen Katheter werden die Luftboli mit einer 10µl-Hamilton-Spritze und einer Harvard-Pumpe verabreicht. Für eine bildliche Darstellung der Gefäßaufzweigung mitsamt allen Ligaturen (siehe Abb. 13).

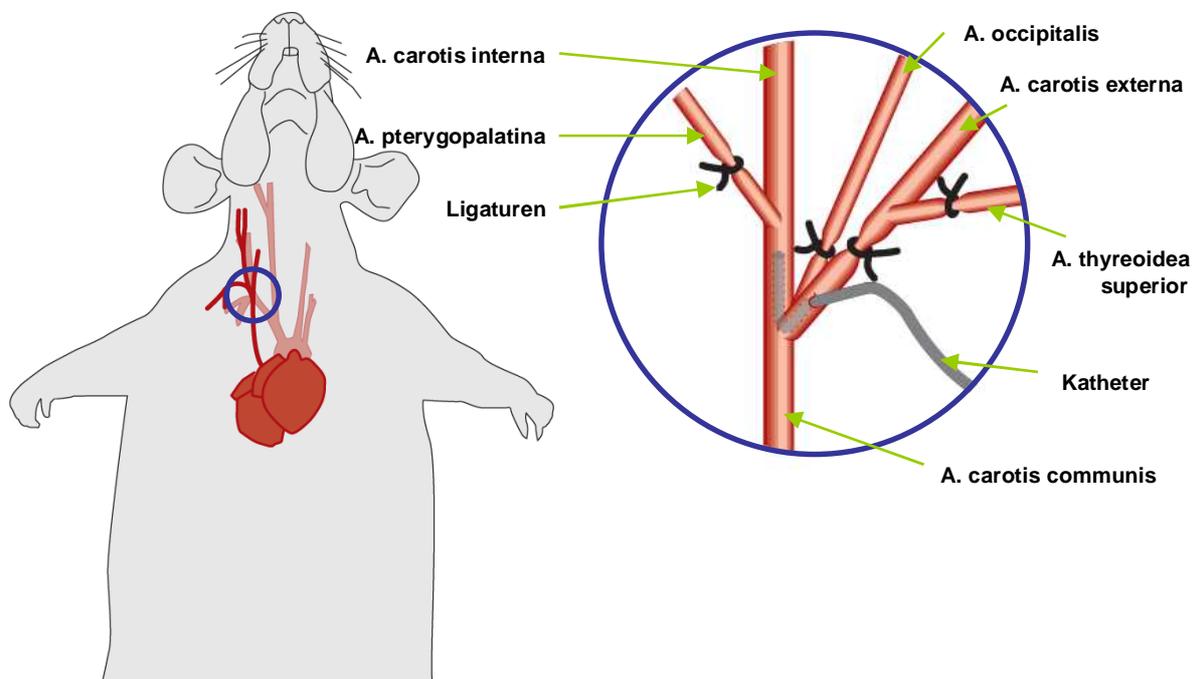


Abbildung 13: Schematische Darstellung der Gefäßaufzweigung der A. carotis communis und der Lage des Katheters für die Luftapplikation

Drosselvene (V. jugularis externa dextra)

Zwischen dem M. brachiocephalicus und dem M. sternooccipitalis im Sulcus jugularis wird die Drosselvene dargestellt. Eine speziell angefertigte großlumige Kanüle (4,5 Fr) mit eingestanzten Drainagelöchern wird über die Vena (V.) jugularis externa bis in den rechten Vorhof des Herzens vorgeschoben. Durch die Lagerung an der Mündungsstelle der Vv. caeve craniales dextrae und sinistrae und der V. cava caudalis wird eine vollständige Drainage des rechten Vorhofes ermöglicht. Dieser Katheter stellt also während der EKZ den Abfluss zum venösen Reservoir der HLM vor dem Oxygenator hin dar.

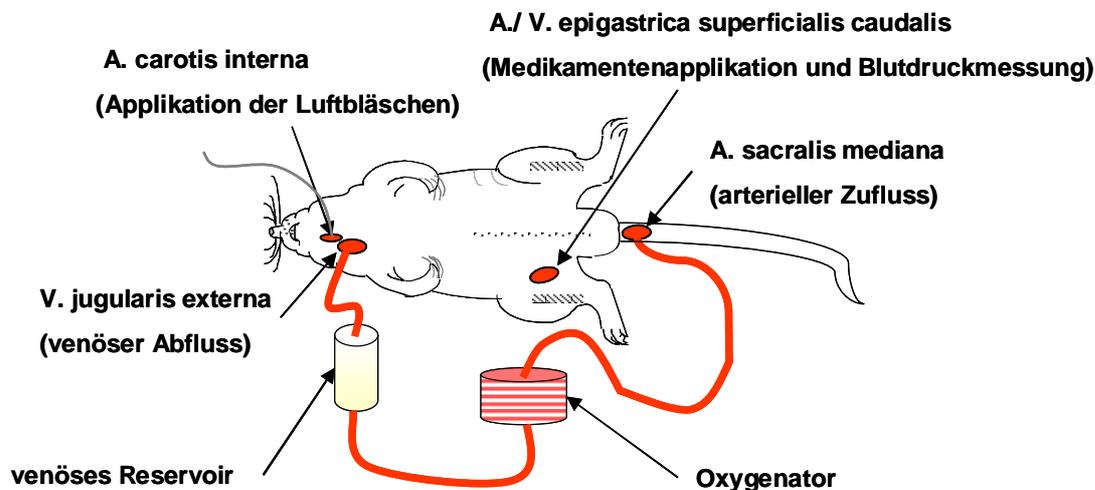


Abbildung 14: Schematische Darstellung der EKZ-Kanülen an der präparierten Ratte

3.2.3.3 Präparation des Blutspendetieres

Das Blut einer Ratte reicht nicht aus um das System für die EKZ (Oxygenator und HLM-Schlauchsystem) vollständig zu füllen, deshalb wird eine Ratte zur Blutspende herangezogen. Die Blutentnahme erfolgt am anästhesierten, beatmeten Tier, die Einleitung und der Erhalt der Narkose verläuft wie bei den EKZ-Tieren. Die Hautfläche über der rechten V. jugularis wird sorgfältig rasiert, desinfiziert (Cutasept® F, Fa. Bode, Hamburg) und mit 2 % Lidocainhydrochlorid lokal infiltriert. Zunächst führt man einen ca. 2 cm langen Hautschnitt lateral am Hals durch und präpariert sich dann mit stumpfem Scherenschlag bis zur V. jugularis durch, um diese oberhalb des Schlüsselbeins freizulegen. Anschließend legt man zwei Ligaturen um das Gefäß und setzt dazwischen mit einer kleinen Schere eine Inzision. Eine mit heparinisierte Kochsalzlösung (Thomaejoninlösung®, DeltaSelect GmbH, Pfullingen)

gefüllte großlumigen Kanüle (4,5 Fr) mit eingestanzten Drainagelöchern wird über die V. jugulares externa bis in den rechten Vorhof vorgeschoben. Nach Injektion von 150 IE Heparin kann man langsam die Blutentnahme mit einer heparinisierten 20 ml Spritze beginnen. Gegen Ende der Blutabnahme gibt man zur Volumensubstitution des Kreislaufs zwei Milliliter Hydroxyethylstärke (HES 60 mg/ml, Voluven®, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg), so lassen sich bis zu 20 ml Spenderblut gewinnen.

3.2.3.4 Extrakorporale Zirkulation und Applikation der Luftbläschen

Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine

Die in der folgenden Abbildung dargestellte HLM besteht aus der venösen Abflusskanüle, einem venösem Reservoir (Plexiglas®, Dipl. Ing. M. Humbs, Valley), einer nicht pulsatilen Rollerpumpe (Masterflex®, Cole-Parmer Instrument Co., Vernon Hills, USA), einem Membranoxygenator, einer integrierten ultrasonographischen Flusssonde (T208, Transonics Systems, Inc., Ithaca, USA) und der arteriellen Einflusskanüle. Alle Elemente sind durch Silikonschläuche (1,6 mm Innendurchmesser, Tygon®, Cole-Parmer Instrument Co., Vernon Hills, USA) untereinander verbunden.

Der Membranoxygenator besteht aus zwei Membranpaketen (4,0 x 4,0 cm, Höhe: 1,5 cm). Diese Membranpakete setzen sich aus mehreren kreuzweise übereinander gelegten Diffusionsmembranen (Polymethylpenten, Jostra AG, Hirrlingen) zusammen, die in ein 8 x 8 cm großes Plexiglasgehäuse eingebettet sind. Die gesamte Gasaustauschfläche beträgt 1256,8 cm². Dieser Membranoxygenator gewährleistet bei einer Beatmung mit 34 % O₂ eine ausreichende Oxygenierung, so dass das restliche Volumen von 56 % (bei 5 % N₂ und 5 % CO₂) für die in diesem Versuch benötigte Menge an Xenon zur Verfügung steht (CARLSEN, 2005).

Das venöse Blut aus dem rechten Vorhof wird über den Venenkatheter in das venöse Reservoir drainiert. Über eine Rollerpumpe gelangt es dann zu den Sauerstoffmembranen, wo der CO₂/O₂-Gasaustausch stattfindet und das jeweilige Narkosegas zugeführt wird. Zuletzt fließt das oxygenierte Blut über die arterielle Kanüle in der Schwanzarterie wieder zurück in den Körperkreislauf. Mit einem Vorgang, den man „priming“ nennt, wird die HLM über einen Kurzschluss aufgefüllt und entlüftet. Dazu verwendet man ca. 14 ml heparinisiertes Vollblut einer Spenderratte, zwei Milliliter Hydroxyethylstärke (HES 60 mg/ml, Voluven®,

Fresenius Kabi AG, Bad Homburg) und 100 IE Heparin. Sind nun alle Katheter gelegt, die HLM gefüllt und entlüftet, wird der Jugulariskatheter an den Kreislauf angeschlossen, aber noch nicht geöffnet. Sobald der Schwanzarterienkatheter konnektiert und geöffnet ist, wird dann auch der Venenkatheter geöffnet. Entsprechend dem physiologischen Ruhe-Herzzeitvolumen der Ratte (ca. 50 ml/min), wird eine Flussrate von 160 bis 180 ml/kg/min angestrebt. Ist ein Blutfluss von 30 bis 35 ml/min erreicht, wird die Beatmung unterbrochen, der Fluss kontinuierlich erhöht auf 50 bis 60 ml/min, sodass nun die Anreicherung des Blutes mit den verschiedenen Gasen allein über den Oxygenator erfolgt.

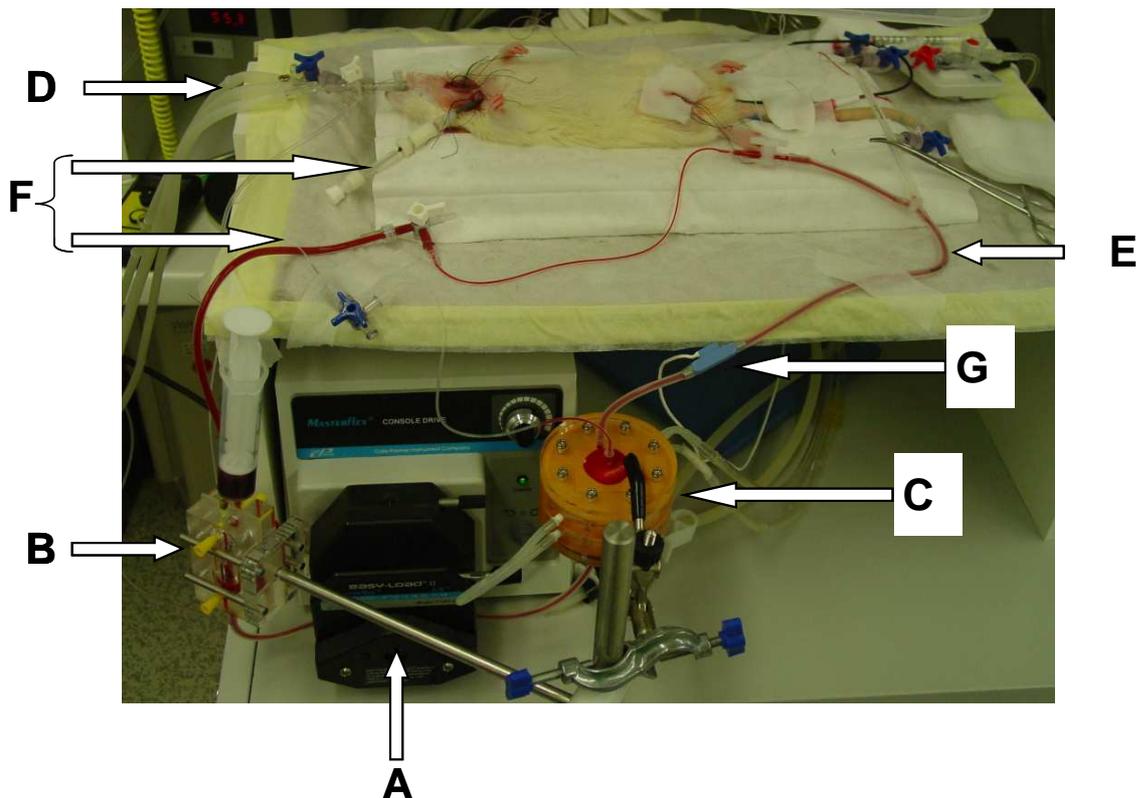


Abbildung 15: Ratte mit präparierten Gefäßen, die an das Beatmungsgerät angeschlossen ist, kurz vor Anschluss an die HLM. Im Vordergrund links Rollerpumpe (A), venöses Reservoir (B) und rechts der Oxygenator (C). Obere linke Ecke (D) Schläuche des Beatmungssystems, rechts oben (E) arterieller Zufluss und links (F) venöser Abfluss im diskonnektierten Zustand. Rechts in der Mitte (G) das Flowmeter angebracht.

Applikation der Luftbläschen

15 Minuten nach Einschalten der EKZ beginnt die Injektion der Luftbläschen. Die Luftinjektion erfolgt über eine Hamilton-Gastight-Microliterspritze (10 µl 1701 N Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz, Schweiz). Die 10 µl -Hamilton-Spritze ist mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt, in der eine 0,3 µl große Luftblase eingeschlossen ist. Diese Spritze wird in einen Perfusor (Harvard-Pumpe, Harvard Apparatus, So. Watick, USA) eingespannt, und eine konstante Injektionsgeschwindigkeit von 0,15 ml/h eingestellt. Über 60 Minuten erfolgt die Injektion von zehn Boli mit je 0,3 µl, insgesamt also 3,0 µl Luft und endet 15 Minuten vor Beendigung der EKZ. Nach dem letzten Bolus wird der Katheter noch mit 10 µl Kochsalzlösung gespült, um sicherzugehen, dass auch die letzte Luftblase ins Tier gelangt ist.

Ende der EKZ und Abgang von der Herz-Lungen-Maschine

Nach 90 Minuten EKZ wird die Ratte von der HLM getrennt. Zunächst wird die Flussrate kontinuierlich verringert und schließlich der Jugulariskatheter (venöser Abfluss) geschlossen. Dann wird mit steigendem Atemzugvolumen wieder beatmet. Die Blutzufuhr über den arteriellen Katheter wird belassen, bis ein MAP von 80 mmHg erreicht ist. Dann wird auch der Zugang zur Schwanzarterie unterbrochen.

3.2.3.5 Erholungsphase nach der EKZ

Nach Beendigung der EKZ werden der Jugularis- und der Karotiskatheter gezogen, die Gefäße ligiert, eventuelle Blutungen durch Kautern gestoppt und die Hautwunden verschlossen. Das Blut aus der HLM wird gesammelt und über die Schwanzarterie reinfundiert. Gegebenenfalls werden azidotische Verschiebungen nach der Formel Natriumbikarbonat = $BE \times 0,3 \times \text{kg KGW}$, also mit 84 mg/ml Natriumhydrogenkarbonat (DeltaSelect GmbH, Pfullingen) ausgeglichen. Ebenso kann 0,1 ml Kalziumgluconat 10 % (B. Braun Melsungen AG, Melsungen) mit dem gesammelten Blut über die Schwanzarterie zugegeben werden, wenn Kalzium unter der Konzentration von 1 mmol/l liegt. Die intravenöse Basisnarkose wird 60 Minuten nach EKZ beendet und die Katheter der A. und V. epigastrica superficialis sowie der A. mediana sacralis entfernt. Man ligiert die Gefäße, versorgt Blutungen und adaptiert die Wundränder mit U-Heften. Die Tiere werden

anschließend mit 100 % Sauerstoff beatmet und bei Anzeichen von spontaner Atmung und Umdrehversuchen extubiert. Nach Ende der OP verbringt man die frischoperierten Ratten in eine Plexiglasbox, die mit Sauerstoff angereichert wird. Futter und Wasser stehen ad libitum zur Verfügung, am nächsten Tag werden sie dann zurück in den Versuchskäfig gebracht.

3.2.3.6 Messparameter

Während der gesamten Operation erfolgt die Überwachung, die Dokumentation und eventuell die Korrektur mehrerer physiologischer Parameter. Zur Standardisierung des Versuchsablaufs werden direkt vor Anschluss an die EKZ (Baseline prä EKZ), nach 45 und 90 Minuten (45 und 90 min EKZ) und 60 Minuten nach Abgang von der EKZ (post EKZ) die folgenden Parameter erhoben.

Blutdruck, Blutgase, pH, Basenabweichung, Elektrolyte und Hämatokrit

Der Blutdruck wird über die A. epigastrica superficialis caudalis gemessen, wobei der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) über 70 mm Hg liegen soll. Die Blutgasanalyse (Rapidlab™ 860, Bayer Vital GmbH, Fernwald) erfolgt vor und nach der EKZ mit Blut aus der A. mediana sacralis und während der EKZ über einen Kurzschlusskatheter mit Blut aus dem Reservoir des Oxygenators. Liegt während der Beatmung der Sauerstoffpartialdruckwert (75 bis 100 mmHg) und der Kohlendioxidpartialdruckwert (30 bis 38 mmHg) außerhalb des Referenzbereichs, wird die Beatmungsfrequenz und das Atemzugvolumen entsprechend korrigiert. Der pH-Wert darf während der gesamten operativen Phase weder unter 7,35 sinken noch über 7,45 steigen. Metabolische Azidosen werden mit Natriumhydrogenkarbonat (84 mg/ml, DeltaSelect, Pfullingen) ausgeglichen, respiratorische Azidosen werden über die Beatmung korrigiert. Die Elektrolyte wie Natrium, Kalium und Kalzium werden überwacht. Der Hämatokrit soll nach der EKZ mittels Blut- und HES-Gabe sowie Kalziumsubstitution auf über 30 % eingestellt sein.

Temperatur

Die Körpertemperatur wird perikraniell und rektal gemessen und mit einer wassergefüllten Wärmematte und einem Warmlüfter (WarmTouch® 5200, Nellcor, Pleasanton, USA) bei $37,5 \pm 0,2$ °C servoreguliert.

Atmung

Die inspiratorische und endexpiratorische Isofluran-, Kohlendioxid- und Sauerstoffkonzentrationen werden mit Hilfe eines Atemgasmonitors (Capnomac Ultima, Datex-Ohmede GmbH, Duisburg) überwacht. Die Xenonkonzentration wird mit einem zusätzlichen Atemgasmonitor (AGA Linde AG, Höllriegelskreuth) kontrolliert.

Blutglukose

Die Messung der Blutglukose-Konzentration erfolgt mit einem Schnelltestgerät (Glucometer® Elite™, Bayer HealthCare AG Diagnostics, Tarrytown, USA). Ist das OP-Tier hypoglykämisch (Blutglukose unter 70 mg/dl) wird dieser Zustand mit Glukose-Infusionen (0,1 bis 0,2 ml Glukose 50 %, DeltaSelect GmbH, Pfullingen) korrigiert.

3.2.4 Neurologische Untersuchung

Alle Tiere werden beginnend einem Tag vor dem Eingriff neurologisch untersucht, um die neurologisch-motorischen Funktionen möglichst vollständig bewerten zu können. Hierzu führt man verschiedene Tests durch, mit denen es möglich ist, sensorische (Seh- und Hörvermögen, Propriozeption, Laufen, Bewusstsein) und motorische (Gleichgewicht, Koordination, Greif- und Haltevermögen) Fähigkeiten zu bewerten und mit denen man eventuelle Defizite nach vorangegangener Schädigung erfassen kann.

3.2.4.1 Versuchsdurchführung und Bewertung der motorischen Funktion

Zur Gewöhnung an den Ablauf der neurologischen Untersuchung werden alle Tiere zwei Tage vor der Operation (Tag -2) zum ersten Mal -ohne Dokumentation- getestet. Ab dem ersten Tag vor der OP werden die Untersuchungen bewertet und schriftlich festgehalten, wobei die Ergebnisse von diesem Tag -1 als Ausgangswert (Baseline) dienen, um sie mit den postoperativ erhobenen Messwerten vergleichen zu können. Nach dem Operationstag wird am ersten bis zum vierten Tag, sowie an den Tagen 8, 12, 16 und 21 die neurologische Untersuchung durchgeführt. Um eine Beeinflussung des mHBT durch diese Untersuchungen auszuschließen, werden die Tiere immer erst nach dem abgeschlossenen Verhaltenstest

neurologisch untersucht. Bei allen Tests ist zum Schutz vor Verletzungen im Falle eines Sturzes, eine Schaumstoffmatte (80 x 50 x 10 cm) untergelegt. Die Ergebnisse der motorischen Tests werden in Form von Absolutwerten erhoben und dokumentiert.

Balken-Geh-Test (Beam Walking)

Die Ratte soll bei diesem Test über einen 2,5 cm breiten und 130 cm langen Holzbalken laufen, wobei sie insgesamt eine Strecke von drei Metern zurücklegt, da sie dreimal einen Meter hin und wieder zurück läuft. Man dokumentiert die Lokalisation und die Anzahl der Fehlritte, bzw. ob das Tier überhaupt fähig ist, sich auf dem Balken zu halten und sich vorwärts zu bewegen. Fällt ein Tier sofort vom Balken oder kann sich weder auf dem Balken halten noch sich fortbewegen, wird dies mit einer maximal erreichbaren Anzahl von 100 Fehlritten vermerkt. Fällt das Tier vom Balken, bevor es die volle Strecke laufen konnte, wird die Anzahl der bis dahin gemachten Fehlritte auf die Gesamtstrecke hochgerechnet. Würde zum Beispiel eine Ratte 3 Fehlritte machen und nach einem Meter vom Balken fallen, erhielte sie dann eine Gesamtfehlerzahl von 9 Fehlern. Mit diesem Test lassen sich der Gleichgewichtssinn, die Funktion der Stellreflexe, die Muskelkraft und die Seitenbetonung der motorischen Störung bewerten. Ratten, die nicht laufen können erhalten 4 Punkte, mehr als 20 Fehlritte ergeben 3 Punkte, 11 bis 20 Fehlritte werden mit 2 Punkten, 4 bis 10 Fehlritte mit 1 Punkt und 0 bis 3 Fehlritte mit 0 Punkten gewertet.

Balken-Gleichgewichts-Test (Beam Balance)

Zur Beurteilung von Gleichgewicht und Muskelkraft werden die Ratten beim sogenannten Beam Balance-Test auf einen 1,5 cm breiten und 130 cm langen Holzbalken gesetzt. Dort sollen sie das Gleichgewicht für maximal 60 Sekunden halten (siehe Abb. 16). Dieser Test wird im Abstand von jeweils einer Minute noch zweimal wiederholt. Man hält die Balance-Zeit von allen drei Durchgängen in Sekunden fest und bildet anschließend den Mittelwert. Für ein gesundes Tier stellt es kein Problem dar, 60 Sekunden auf dem Balken zu balancieren. Bei Tieren, die noch vor Ablauf der 60 Sekunden vom Balken herunterfallen, notiert man jedes Mal die Zeit, die sie auf dem Balken verbracht haben. 50 bis 60 Sekunden werden mit 0 Punkten, 30 bis 49 Sekunden mit 1 Punkt, 10 bis 29 mit 2 Punkten, weniger als 10 Sekunden mit 3 Punkten bewertet und 4 Punkte erhalten Ratten, die sich nicht auf dem Balken halten können.



Abbildung 16: Ratte auf dem Balken beim Balken-Gleichgewichts-Test

Drahtgitter-Test (Rotating Grid)

Beim Drahtgittertest soll sich die Ratte an einem Drahtgitter (57 x 50 cm, Lochgitterabstand 1 cm) festhalten. Hängt die Ratte mit ihren Vorder- und Hinterpfoten am Gitter, wird es zunächst horizontal, dann langsam vertikal gestellt und zuletzt um 180° gedreht und in dieser Position fünf Sekunden gehalten. Hierbei lässt sich eine Aussage machen über das Greif- und Haltevermögen der Vorder- und Hintergliedmaßen der Tiere, es wird dokumentiert, wie lange, oder ob sie sich überhaupt in der jeweiligen Position festhalten können. Kann sich eine Ratte bei 180° länger als 5 Sekunden halten erhält sie 0 Punkte, bei einer Haltezeit (180°) von unter 5 Sekunden bekommt sie 1 Punkt. Ratten, die sich nur in der senkrechten Stellung am Gitter halten und bei 180° herunterfallen werden mit 2 Punkten bewertet und 3 Punkte erhalten Tiere, die sich gar nicht halten können.

Greif-Zug-Test (Prehensile Traction) und Symmetrie der Bewegungen (Movement Symmetry)

Zur Untersuchung des Greifvermögens der Vordergliedmaßen und der Muskelkraft muss sich die Ratte für maximal 15 Sekunden an einem Drahtseil (60 x 0,3 x 0,3 cm) festhalten, das 40 cm über dem Boden gespannt ist. Dokumentiert wird die Haltezeit in Sekunden und die Symmetrie des Greifvorganges (symmetrisch, einseitig reduziert, beidseitig reduziert). Der Test wird im Abstand von einer Minute wiederholt und aus den zwei Werten der Mittelwert

gebildet. Für nicht geschädigte Tiere stellt es kein Problem dar, sich bis zu 15 Sekunden festzuhalten. Gesunde Ratten greifen symmetrisch mit beiden Vordergliedmaßen gleichzeitig. 11 bis 15 Sekunden Haltezeit ergeben 0 Punkte, 6 bis 10 Sekunden 1 Punkt, 1 bis 5 Sekunden 2 Punkte und einen Score von 3 Punkten erreichen Ratten, die sofort loslassen oder nicht zugreifen können.

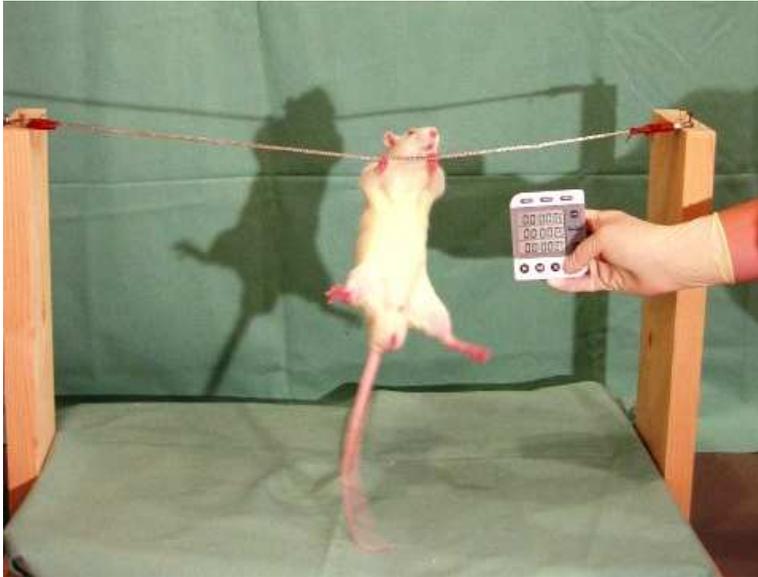


Abbildung 17: Ratte beim Greif-Zug-Test

Motorische Parameter im mHBT

Im Rahmen des mHBT werden zusätzliche motorische Parameter erfasst, nämlich die Fresszeit und die Geschicklichkeit, mit der ein Tier ein Loch öffnet und die Futterbelohnung herausholt. Die Fresszeit bezeichnet, wie lange das Tier braucht, bis es die Futterbelohnung vollständig gefressen hat. Die Zeit, die eine Ratte zum Wegschieben und Halten des Deckels sowie zum Herausholen der Belohnung braucht, bevor sie beginnt zu fressen, gibt Auskunft über die Geschicklichkeit des Tieres.

3.2.4.2 Versuchsdurchführung und Bewertung der sensorischen Funktion

Die Beurteilung und Dokumentation der Ergebnisse der sensorischen Tests erfolgt mit einem Punktesystem.

Bewusstsein

Die Beurteilung des Allgemeinbefindens und des Pflegeverhalten, sowie auch die Einschätzung des Bewusstseins, erfolgt schon bei der täglichen Handhabung der Tiere (zum Beispiel Füttern, Käfig putzen und Wiegen) und den jeweiligen durchzuführenden Untersuchungen (neurologische Untersuchung, mHBT). Gesunde Tiere besitzen ein glattes, anliegendes Fell und eine saubere Augen- und Nasenumgebung. Ratten sind sehr gesellige und neugierige Tiere, sie sind ständig damit beschäftigt ihre Umgebung zu erkundschaften, sie pflegen regen Kontakt zu ihren Gruppenmitgliedern und beim Schlafen liegt ein gesundes Tier dicht neben seinen Artgenossen. Bei Tieren mit getrübttem Allgemeinbefinden beobachtet man struppiges, verschmutztes und rötlich gefärbtes (Sekret der Harderschen Drüsen) Fell, reduzierte Wasser- und Futteraufnahme (Körpergewichtsabnahme) und veränderte Körperhaltung (aufgekrümmte Rückenlinie). Diese Tiere sind sehr ruhig, kaum an ihrer Umgebung interessiert und sondern sich von der Gruppe ab. Ein ungestörtes Bewusstsein wird mit 0 Punkten bewertet, gedämpftes Bewusstsein oder Ruhelosigkeit mit 1 Punkt und Lethargie mit 2 Punkten.

Laufvermögen

Ratten, die ein normales Laufverhalten mit gleichmäßigen Bewegungsabläufen zeigen, werden mit 0 Punkten bewertet. Eingeschränkte Mobilität, wie Koordinationsstörungen, Kreisbewegungen etc., wird mit 1 Punkt festgehalten. Die Beurteilung des Laufvermögens wird ebenfalls schon bei täglicher Handhabung und während der Durchführung des mHBT vorgenommen.

Sehvermögen

Das Sehvermögen der Tiere wird mit dem sog. Wattebauschtest untersucht: ein Wattebausch wird im äußeren Sehfeld jedes Auges fallen gelassen ohne das Tier dabei zu berühren. Ein normal sehendes Tier reagiert mit der Drehung des Kopfes in Richtung des Wattebausches (0 Punkte), bei einem reduzierten Sehvermögen erfolgt keine Reaktion (1 Punkt).

Hörtest

Kann ein Tier normal hören, bewegt es bei einem lautem Geräusch (Händeklatschen direkt hinter dem Tier) den Kopf, zuckt zusammen oder läuft los (Bewertung 0 Punkte). Erfolgt keine dieser Reaktionen auf das Geräusch, so wird das Hörvermögen als eingeschränkt bewertet (1 Punkt).

Körper Propriozeption

Um die Propriozeption zu untersuchen wird ein Reiz am Körper gesetzt und die Reaktion des Tieres darauf beurteilt. Mit einer Pinzette berührt man kurz, aber deutlich wahrnehmbar für das Tier einmal links und einmal rechts dessen Flankengegend. Ein gesundes Tier dreht auf die Berührung hin den Kopf oder bewegt den Körper (0 Punkte). 1 Punkt erhalten Tiere, wenn sie lediglich eine undeutliche Reaktion zeigen, 2 Punkte wenn sie keine Reizbeantwortung zeigen. Da bei diesem Modell der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) mit injizierten Luftboli fokale Ischämien, vor allem in der rechten Hirnhemisphäre induziert werden, muss man auf eine eventuelle linke Seitenbetonung der Einschränkung achten.

Vibrissenreaktion

Die Schnurrhaare eines Tieres werden als Vibrissen bezeichnet. Sie sind für Ratten ein wichtiges Sinnesorgan, mit dem sie tastend ihre Umgebung wahrnehmen. Bei diesem Test wird mit einer Pinzette von hinten seitlich, außerhalb des Sichtfeldes des Tieres einmal von der linken und einmal von der rechten Seite über die Vibrissen gestrichen. Physiologischerweise erfolgt als Reaktion auf diesen Reiz eine Bewegung des Kopfes, der Tasthaare oder ähnliches (0 Punkte), nicht eindeutige Reaktion auf den Stimulus dokumentiert man mit 1 Punkt (reduziert) und ein vollständiges Fehlen der Reaktion wird mit 2 Punkten bewertet. Besondere Beachtung verdient auch bei diesem Test, ob die Reizantwort auf einer Seite stärker als auf der anderen erfolgt.

3.2.5 Der modifizierte Hole-Board-Test nach Ohl

Der modifizierte Hole-Board-Test (mHBT) ist ein visuell-räumlicher Verhaltenstest, der eine Kombination aus dem Hole-Board zur Untersuchung des Explorationsverhaltens (FILE und WARDILL, 1975) bei Nagern und aus dem Open-Field-Test zur Beurteilung von emotionalem Verhalten darstellt (HALL, 1934). Als ethologischer Funktionstest erfasst der mHBT eine Vielzahl von Verhaltensparametern, wobei die Betonung auf den Lern- und

Gedächtnisprozessen liegt. Man kann mit diesem Test kognitive Fähigkeiten, Verhaltensdimensionen und die motorische Leistung eines Tieres beurteilen und mit denen anderer Tiere vergleichen. Durch die Informationen aus dem Test kann eine Aussage über kognitive Defizite und Schädigungen und deren Zuordnung zu verschiedenen Gehirnarealen getroffen werden.

Beim mHBT nutzt man die natürliche Neugier und die Erkundungslust der Tiere, indem sie lernen sollen eine Futterbelohnung in Form von Puffreis (Frigeo, Remshalden) aus sich selbst schließenden Löchern zu holen. (Dazu ist kein negativer Stimulus beispielsweise Futterentzug notwendig). Zum einen kann man mit diesem Test motorische Defizite entdecken, zum anderen werden kognitive, emotionale und motivationale Verhaltensparameter bestimmt.

Da die Tiere sehr empfindlich sind und auf jegliche Änderung reagieren, ist es für den Erfolg des Testes sehr wichtig, dass die standardisierten Versuchsbedingungen bis ins Detail konstant bleiben: die Tiere werden täglich vom gleichen Untersucher (in OP-Kleidung) gepflegt und getestet. Die Tiere werden immer zur selben Zeit, täglich zwischen 8:00 und 12:00 Uhr getestet, möglichst nahe an der Aktivitäts- und Dunkelphase (12:00 bis 24:00 Uhr). Nur befugte Personen, die bestimmte Vorschriften erfüllen müssen, dürfen den Untersuchungsraum betreten.

3.2.5.1 Versuchsdurchführung

Der Versuch lässt sich in verschiedene Phasen unterteilen: die Akklimatisierung, die Gewöhnung an Futterbelohnung und Versuchsarena und den Verhaltenstest selbst (siehe Abb. 18).

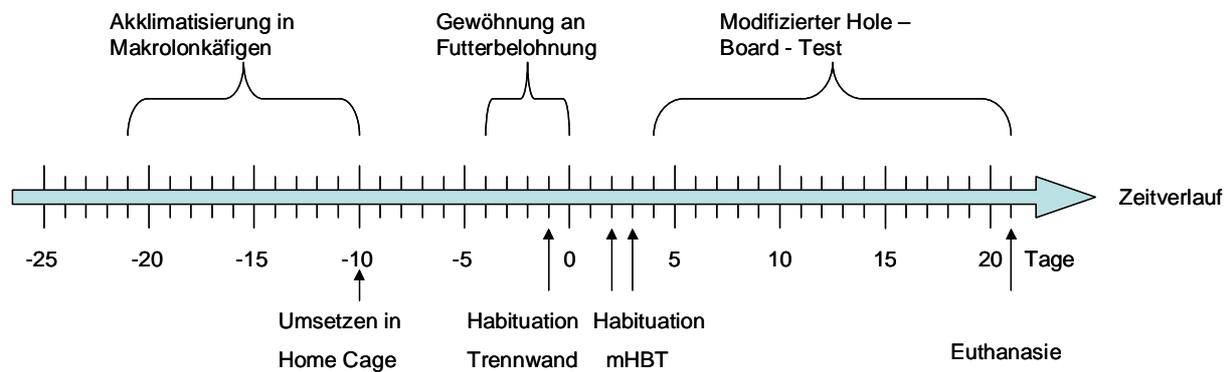


Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der einzelnen Phasen des mHBT

Akklimatisierungsphase

Nach ihrer Ankunft aus dem Zuchtbetrieb werden die Ratten in Vierergruppen in Makrolon Käfigen vom Typ IV untergebracht. Die Käfige sind mit entstaubten und entkeimten Holzgranulat (Altromin Faser, Fa. Altromin, Lage-Lippe) eingestreut, Zellstoff und sterilisiertes Heu stehen als Nestbaumaterialien zur Verfügung. Futter (Altromin 1324, Fa. Altromin, Lage Lippe) und Wasser werden ad libitum angeboten, wobei die Trinkflaschen täglich gewechselt werden. Die ersten elf Tage sollen die Tiere sich an die neuen Haltungsbedingungen im Untersuchungsraum, wie fremde Tierpfleger, neues Raumklima, veränderter Tag-Nachtrhythmus und anderes Futter gewöhnen. Danach werden sie in den Hole-Board-Versuchskäfig umgesetzt, in dem sie noch ca. eine Woche verbringen bevor sie operiert werden.



Abbildung 19: Ratten in einem Makrolon Typ IV

Zehn Tage vor dem Versuch werden jeweils acht Ratten in den mHBT-Versuchskäfig (Home Cage) umgesetzt. Dieser besteht aus grauem PVC (Firma Josef Weiss Plastik GmbH, München) mit den Maßen 80 x 60 x 50 cm, Schichtdicke 1 cm. Nach oben hin ist der Käfig mit einem abnehmbaren Metallgitter (Moradelli, Fabrik für Lochbleche, Kirchheim) mit einer Quadratlochung von 1 x 1 cm abgedeckt. Nach einer Woche Gewöhnungsphase wird eine Trennwand aus durchsichtigem Plexiglas (Firma Josef Weiss GmbH, München, 50 x 60 cm, Schichtdicke 1 cm) eingeschoben, die den Käfig in zwei Teile teilt. Die Trennwand wird durch zwei Profilschienen (Firma Karmann und Droll, Karlsfeld, 13 x 15 x 1,5 mm, Länge 50 cm) in Position gehalten. Ein Teil dient als Versuchsarena, der andere weiterhin als Haltungskäfig, wobei beide Bereiche gleich groß sind (je 40 x 60 x 50 cm). Im Tierabteil befinden sich am Stirnteil Futterbehälter und Trinkflaschen, die jederzeit frei zugänglich sind.

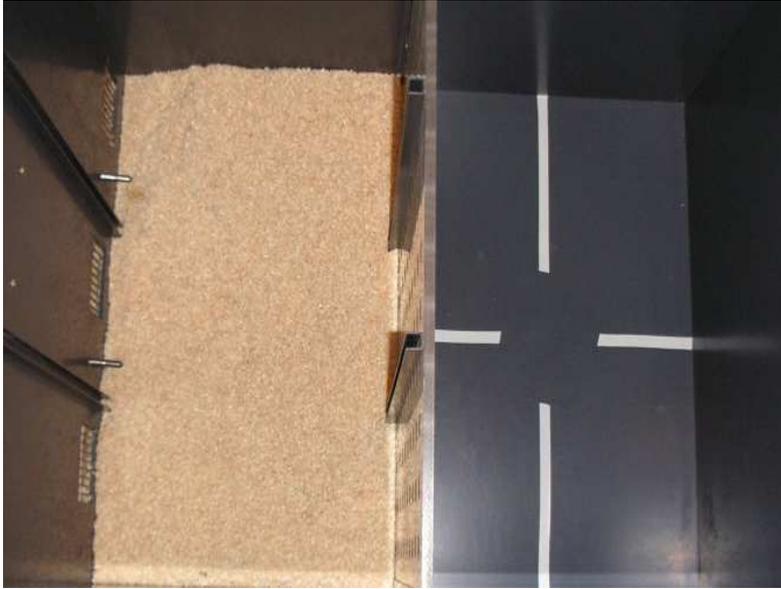
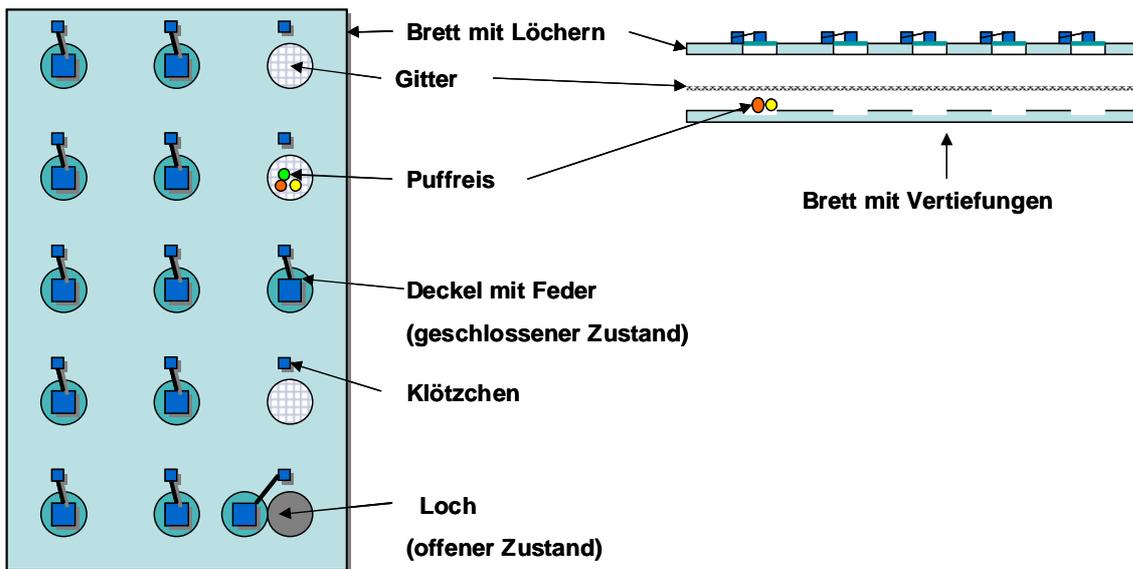


Abbildung 20: Der Homecage, Ansicht von oben, links das Tierabteil, in der Mitte die Trennwand und rechts die Versuchsarena

Das modifizierte Hole-Board, ein PVC-Brett (Firma Josef Weiss Plastik GmbH, München, 40 x 25 cm, Schichtdicke 1 cm) hat 15 gleich große und gleichmäßig verteilte eingestanzte Mulden (siehe Abb. 21). Die Mulden sind kreisrund mit einem Durchmesser von 2,0 cm und einer Lochtiefe von 0,7 cm. Abgedeckt wird jedes Loch durch einen PVC-Deckel (Durchmesser 2,5 cm). Mit einer Stellfeder, die ein PVC-Klötzchen auf dem Deckel mit einem PVC-Klötzchen auf dem Brett verbindet, schnellt der Deckel nach jedem Öffnen selbstständig wieder in seine Ausgangsposition zurück. Weiterhin ist dieser Deckel mit einer kleinen Schraube auf dem PVC-Brett fixiert.

Hole-Board Ansicht von oben

Hole-Board Ansicht von der Seite



Hole Board/ Ansicht eines Loches bei der Befüllung

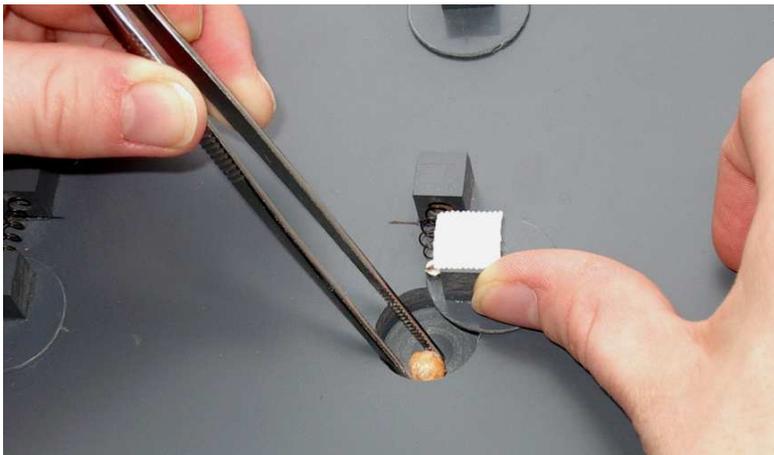


Abbildung 21 Oben das Hole-Board mit seinen Bestandteilen und unten ein Loch des Hole-Boards bei der Befüllung

Drei Tage vor der Operation legt man das Hole-Board in die Mitte der von Einstreu befreiten Versuchsarena ein, so kann das Brett durch die räumliche Nähe schon den Geruch der Ratten annehmen und sie können es aus der Ferne beobachten. Der Testbereich wird durch Aufkleben von Leukoplaststreifen optisch in vier gleich große Teilbereiche eingeteilt. Durch die Löcher in der Trennwand (Abstand 5 cm, Durchmesser 2 cm) können die Tiere auch, wenn sie in der Versuchsarena sitzen, Kontakt mit den Artgenossen im Tierabteil aufnehmen. Das reduziert den Isolationsstress und die Ratten gewöhnen sich bald an wiederkehrende Phasen, in denen sie kurzzeitig von der Gruppe getrennt sind. Von Tag -4 bis Tag -1 wird den

Versuchstieren täglich einmal Puffreis in der offenen Hand dargeboten. Zum einen gewöhnen sich die Tiere so an das neue Futter, zum anderen auch an die Hand des Untersuchers.

Habituation

Am zweiten Tag nach der OP beginnt die Gewöhnung an das Hole-Board, die Versuchsarena und die Testsituation in Form einer Einzelhabituation. Das bedeutet, dass jedes Tier allein in die Versuchsarena gesetzt wird, um sich mit der neuen Umgebung und der Aufgabe vertraut machen zu können. Das Versuchstier hat genügend Zeit das Brett und die Versuchsarena zu erkunden und lernt, die Futterbelohnung mit dem Brett zu assoziieren und die Deckel zu bewegen. Der allererste Durchlauf, auch Erstexposition genannt, wird aufgezeichnet. Dabei erstellt man das initiale Verhaltensprofil für jedes einzelne Tier.

Die Vorbereitung des Hole-Boards erfolgt immer gleich: man reinigt das Brett nur mit feuchtem Zellstoff, füllt die Löcher mit Puffreis, streicht den Lochrand mit Johannisbeeraroma (Mikro-Plus®, Konzentrate GmbH, Stadtoldendorf) aus. Dadurch erreicht man, dass das Hole-Board immer und überall gleich riecht und der Eigengeruch des Puffreis überdeckt wird, da Ratten einen sehr guten Geruchssinn haben. Daher werden auch über Nacht alle Deckel mit Klebestreifen (Leukoplast® hospital, BSN medical GmbH & CO. KG, Hamburg) beklebt, so dass am nächsten Tag alle Deckel nach Kleber riechen und nicht nur die auf diese Weise markierten Deckel.

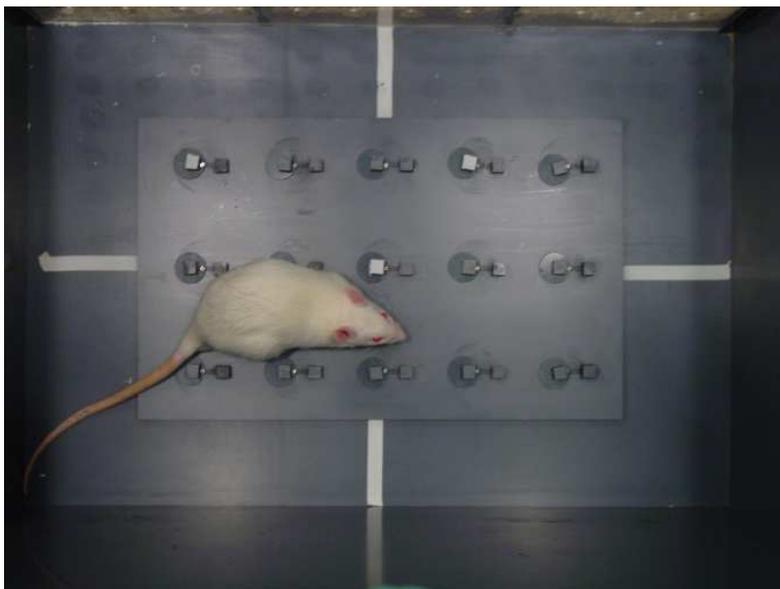


Abbildung 22: Ratte in der Versuchsarena mit dem modifizierten Hole-Board

Die Deckel sind am Tag zwei noch nicht markiert, das heißt, man klebt kein Leukoplast auf. Die Federn, die sonst dafür sorgen, dass die Deckel sich selbst schließen, lässt man an diesem Tag ebenfalls noch weg. Bei der Habituation werden die Löcher bei den verschiedenen Durchläufen immer wieder anders bestückt und geöffnet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Futterhabituation

Tag nach Operation	Versuchsanordnung
Tag 2	1. Durchlauf: Alle Löcher sind befüllt und stehen halb offen 2. Durchlauf: 5 Löcher sind geöffnet und leer, 5 Löcher sind halb geöffnet und belegt, 5 Löcher sind zu und belegt 3. Durchlauf: 5 Löcher stehen offen und sind leer, 10 Löcher sind zu und belegt
Tag 3	1./ 2. Durchlauf: 3 Löcher sind markiert und belegt, aber alle Löcher sind geschlossen 3./ 4. Durchlauf: 3 Löcher sind markiert und belegt, alle Löcher sind geschlossen, zusätzlich werden die Federn eingespannt
Tag 4 – 21	1. – 3. Durchlauf: Randomisiert sind jeden Tag 3 andere Löcher markiert, sie sind geschlossen und mit Federn versehen

Die Ratte wird aus der Versuchsarena genommen, sobald sie drei Puffreisstücke gefressen hat oder die Zeit (maximal zehn Minuten pro Durchgang) abgelaufen ist. Zwei weitere Durchläufe am Tag zwei beobachtet man nur, sie sind zur Übung für das Tier da. Da an Tag zwei drei Durchgänge stattfinden, nennt man diesen Test auch 3D-Test. Am darauf folgenden Tag (Tag 3) absolviert das Tier den 4D-Test, die Versuchsanordnung der letzten beiden 4D-Test Durchgänge entspricht der endgültigen Versuchsanordnung für die eigentliche Testphase (Tag 4-21). Die Ratte soll lernen, dass nur unter markierten Deckeln Puffreis zu finden ist. Sie übt das Öffnen der Löcher mit den eingespannten Federn. Nach Ablauf der vier Durchläufe an Tag drei post OP ist die zweitägige Habituationsphase abgeschlossen.

Verhaltenstest

Von Tag 4 bis Tag 21 nach der Operation führt man täglich den Hole-Board-Test, wie beschrieben, nur mit täglich wechselnden Lochkombinationen (siehe Tab. 3) durch. Pro Tag absolviert jede Ratte drei Durchläufe, die Ergebnisse werden aufgezeichnet und gemittelt.



Abbildung 23: Testsituation, links im Bild Untersucher mit speziellem Keyboard zur Aufzeichnung des Verhaltens, rechts die Ratten im Home-Cage

Am Tag 21 erfolgt der letzte modifizierte Hole-Board-Test und die letzte neurologische Untersuchung, anschließend werden die Tiere euthanasiert.

Tabelle 3: Randomisierte Lochkombinationen für den modifizierten Hole-Board-Test, jeden Tag werden andere Löcher markiert

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

3.2.5.2 Datenerfassung

Jedem definierten Verhaltensparameter ist eine bestimmte Tastenkombination auf der Computertastatur zugeordnet.



Abbildung 24: Das spezielle Keyboard, schwarz umrandete Tasten werden zur Aufzeichnung des Verhaltens benutzt

Man unterscheidet hier zwischen „Aktion“ (zum Beispiel „Männchen machen“) oder „Phase“ (zum Beispiel Zeitdauer, die ein Tier mit Fressen verbringt). Der Untersucher beobachtet die Ratte in der Versuchsarena und gibt verschiedene Verhaltensparameter per Tastendruck in den Computer ein. Die Verarbeitung der erfassten Daten erfolgt mit einer speziellen Computersoftware (The Observer[®], Version 5,0, Noldus Information Technology, Niederlande).

Tabelle 4: Tastenbefehle und ihre Bedeutung im mHBT

Tastenbefehl	Beobachtetes Verhalten
Box	Tier erkundet die Versuchsarena
Board	Tier erkundet das Hole-Board
Linienüberquerung (Line Crossing)	Tier übertritt eine Markierungslinie am Boden
Korrekter Lochbesuch (Correct Hole Visist) 1, 2 oder 3	Tier besucht eines der drei markierten Löcher, das Puffreis enthält
Fehler (Wrong Choice)	Besuch eines unmarkierten Loches, ohne Futterbelohnung
Wiederholer (Repeated Choice)	Wiederholter Besuch eines markierten Loches, aus dem der Puffreis schon gefressen wurde
Fressen (Food Intake)	Tier beginnt Puffreis zu fressen
Immobilität (Immobility)	Tier verharrt regungslos
Fellpflege (Grooming)	Tier putzt sich
Kontaktaufnahme (Group Contact)	Tier steckt Nase durch Trennwand oder schnuppert daran und nimmt Kontakt zur Gruppe auf
Urin	Urinabsatz
Boli	Kotabsatz
Männchen (Rearing)	Männchen machen

3.2.5.3 Qualitäten des modifizierten Hole-Board-Tests

Verhaltensparameter

Angstverhalten, wird im mHBT definiert durch die *Latenz bis zum ersten Board Besuch* „Latency to First Entry on Board“, *Anzahl der Board Besuche* „Number of Board Entries“ und der *auf dem Board verbrachten Gesamtzeit* (Time on Board). Auch die Dauer der

Immobilität „Immobility“ während eines Durchgangs ist ein Parameter für das Angstverhalten.

Vermehrter *Kotabsatz* „Boli“ und Phasen der ausgiebigen *Fellpflege* „Grooming“, spiegeln die **Erregung** eines Tieres wieder.

Das **Sozialverhalten** wird bestimmt durch die Zeitdauer, die eine Ratte mit dem Beschnupern der Trennwand und der *Kontaktaufnahme* zu den Artgenossen „Group Contact“ verbringt.

Das **Erkundungsverhalten** kann man in zielgerichtete und ungerichtete Exploration einteilen. Die *Anzahl der besuchten Löcher* „Number of Holes Visited“ und die *Latenz des zuerst besuchten Loches* „Latency First Hole Visit“ werden der gerichteten Exploration „Directed Exploration“ zugerechnet. Zum ungerichteten Explorationsverhalten „General Exploration“ zählt man, wie oft ein Tier *Männchen* „Rearing“ macht.

Die *Linienüberquerungen* „Line Crossings“ gelten als Maß für die **Bewegungsaktivität** „Locomotor Activity“ eines Tieres.

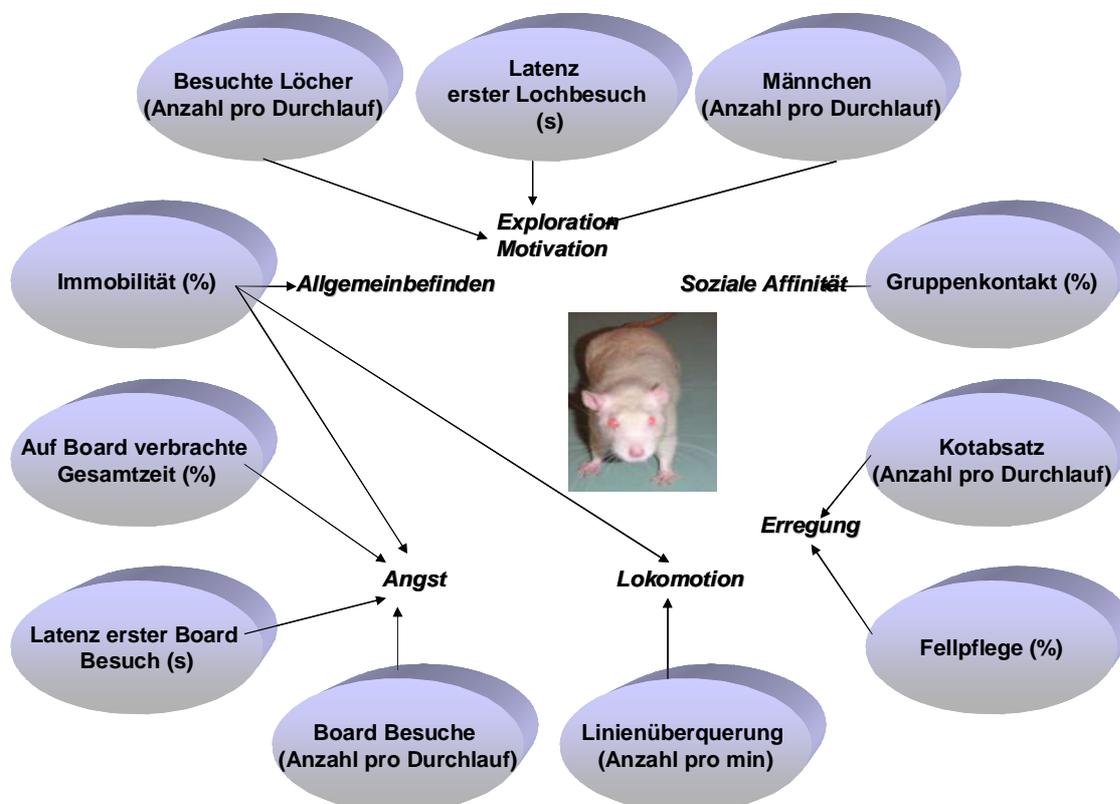


Abbildung 25: Verhaltensparameter im mHBT mit den assoziierten Verhaltensdimensionen (modifiziert nach Ohl, 2000)

Kognitive Parameter

Ein Durchlauf ist beendet, wenn alle drei Futterbelohnungen gefressen sind oder die Maximalzeit von 600 Sekunden (zehn Minuten) erreicht ist. Die *Gesamtzeit* „Time Complete“ gibt an, wie lange eine Ratte für einen Durchlauf benötigt.

Die *Anzahl der Gesamtfehler* „Wrong Choices Total“ pro Durchlauf errechnet sich aus der Zahl der *Fehler* „Wrong Choices“, bei der das Tier ein nicht markiertes Loch öffnet und der Zahl der *Unterlassungsfehler* „Omission Errors“. Als Unterlassungsfehler wertet man, wenn ein Tier ein korrektes Loch, also eines das markiert und mit Futter bestückt ist, während des ganzen Durchgangs nicht besucht. Ein Fehler ist auch das Öffnen eines nicht markierten, leeren Loches.

Als *Wiederholer* „Repeated Choice“ wird das erneute Öffnen eines schon geleerten Loches dokumentiert (siehe Abbildung 25).

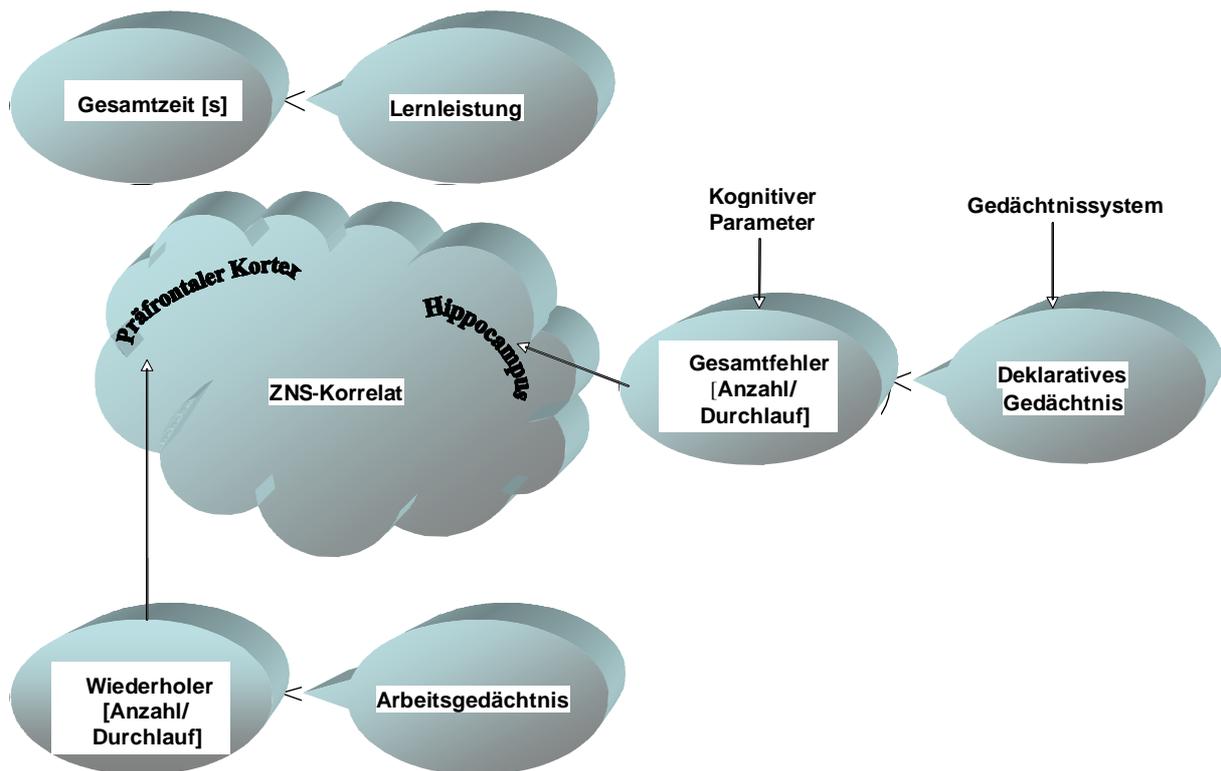


Abbildung 26:Schematische Darstellung - Kognitive Parameter des mHBT mit den assoziierten Gehirnbereichen und den beteiligten Gedächtnissystemen (modifiziert nach Ohl, 2000)

Feinmotorik

Auskunft über die motorischen Fähigkeiten geben im mHBT einmal die *Fresszeit* „Food Intake“, wie lange also eine Ratte zum Fressen einer Futterbelohnung braucht sowie die Anzahl der *frustranen Lochbesuche* „Previsited Holes“. Gelingt es der Ratte aufgrund von motorischen Defiziten nicht, die Futterbelohnung aus dem markierten Loch zu holen und zu fressen, nennt man das einen frustranen Lochbesuch.

Die Zeit, die eine Ratte zum *Öffnen eines Loches* und zum *Herausholen der Futterbelohnung* braucht, nennt man „Motor Skill“ oder auch Geschicklichkeit. Man zeichnet die Dauer von „Motor Skill“ bei jedem Lochbesuch an markierten, gefüllten Löchern auf und addiert die Zeit am Ende. Dieser Wert gibt ebenfalls Auskunft über die Beweglichkeit und die motorischen Fähigkeiten des jeweiligen Tieres.

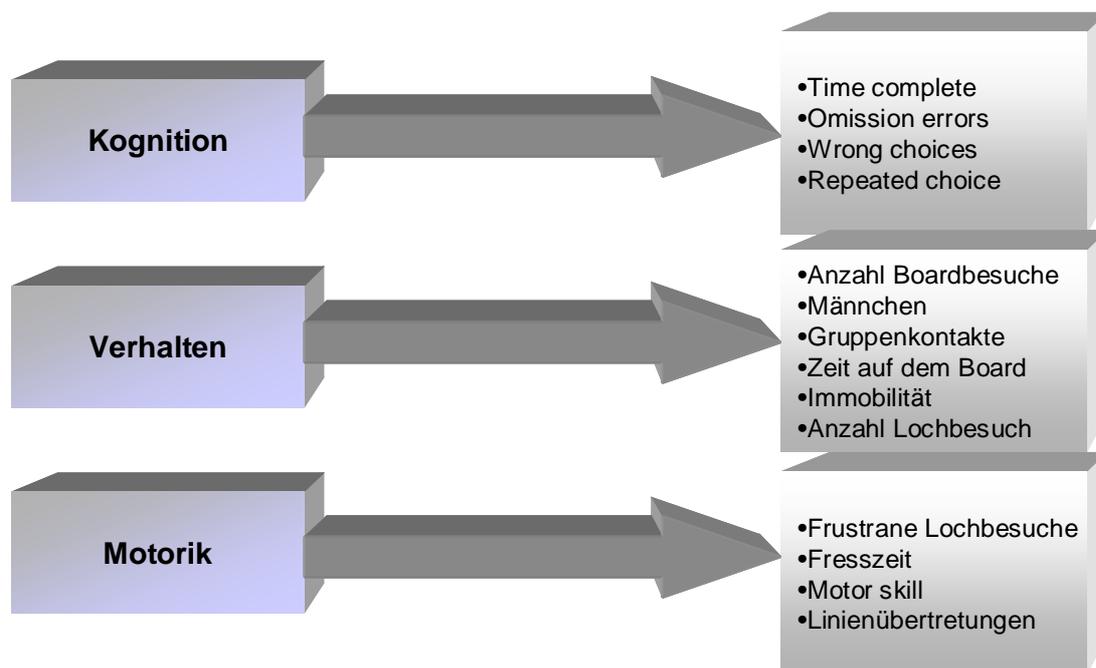


Abbildung 27: Zusammenfassende Darstellung - Qualitäten des mHBT und deren Zuordnung

3.2.6 Histologische Untersuchung

3.2.6.1 Probenentnahme

Am Tag 21 absolviert die Ratte letztmals den mHBT und die neurologische Untersuchung, dann wird sie nach endotrachealer Intubation in tiefer Isofluran-Narkose (5,0 Vol %) durch Fixierung mit 4 % Formalin euthanasiert. Dazu appliziert man 20ml Natriumchloridlösung (0,9 % Delta Select GmbH, Pfullingen) und nach Leberschnitt 20 ml Paraformaldehydlösung (4 %, Hausapotheke) intrakardial. Das fixierte Gehirn kann anschließend vorsichtig entnommen werden und in 4 %iger Paraformaldehydlösung bei 4 °C gelagert werden.

3.2.6.2 Probenaufbereitung

Herstellung der Gehirnschnitte

In der Koronarebene des Formalin-fixierten Gehirns werden, von rostral nach kaudal, Schnitte im Abstand von zwei Millimeter gemacht. Die Schnitte werden paraffinisiert und jeweils zu zweit in einen Paraffinblock eingebettet. Mit einem Mikrotom (HM 355, Microm International GmbH, Walldorf) fertigt man davon nun Schnitte in fünf verschiedenen Ebenen an: Ebene 0; 1,0; 1,5; 2,0; und 3,0. Pro Ebene wird durch Trimmschnitte eine bestimmte, exakt dokumentierte Materialmenge entfernt, dann werden 5 x 10µm dicke Schnitte entnommen und auf silanisierte Objektträger (SuperFrost®Plus, Menzel GmbH & Co.KG, Braunschweig) aufgezogen. Die Schnitte kommen schließlich für eine Nacht in einen Trockenofen (41 °C).

Hämatoxylin- und Eosin-Färbung (HE-Färbung)

Als erstes werden die Schnitte für die Färbung entparaffinisiert, dazu legt man sie 50 Minuten lang in Roti-Histol (Firma Roth Carl GmbH & Co., Karlsruhe). Die schrittweise Hydrierung wird im Anschluss mit einer absteigenden Alkoholreihe durchgeführt. Dabei verbleiben die Schnitte je drei Minuten in 100 %, 96 % und 70 % Ethanol (Firma Merck KGaA, Darmstadt).

Danach erfolgt die Haemalaun-Färbung nach Mayer (Hausapotheke). Nach 10-minütigem Bläuen in Leitungswasser (Spülen) folgt die Eosin-Färbung (40 Sekunden in wässriger Eosin-Dinatrium Lösung, Hausapotheke), dann die Spülung mit destilliertem Wasser. In einer aufsteigenden Alkoholreihe (je 30 Sekunden in 70 % und 96 % und 60 Sekunden in 100 % Ethanol) werden die Schnitte dehydriert, danach zwei Minuten lang in Roti-Histol getaucht und mit Roti-Histokitt (Firma Roth Carl GmbH & Co., Karlsruhe) eingedeckt. Nach dem Trocknen lagert man sie in Objektträgerkästen bei Raumtemperatur.

3.2.6.3 Mikroskopische Auswertung

Die HE-gefärbten Schnitte werden unter dem Lichtmikroskop von einem geblindeten Untersucher betrachtet und anschließend fotografiert (Evolution MP Color-Kamera, Media Cybernetics Inc., Gleichen). Mit einer speziellen Software (Image Pro® Express, Version 4.5.1.3, Media Cybernetics Inc., Gleichen;) wird nun in jedem Schnitt die Größe der Infarktfläche (in mm^2) bestimmt. Man bestimmt zunächst die Fläche der gesunden, meist linken Gehirnhemisphäre und dann die geschädigte Fläche der rechten Hemisphäre. Die Gesamtinfarktfläche pro Ebene errechnet sich durch die Addition aller Einzelinfarktflächen. Diese Kalkulation führt man bei allen fünf Ebenen jedes Paraffinblockes durch. Zuletzt berechnet man anhand der einzelnen Infarktflächen und deren Abstand zueinander das gesamte Infarktvolumen (in mm^3) und bestimmt den Schnitt mit der maximalen Infarktfläche (in mm^3).

Man beginnt die Auswertung der Gehirnschnitte, indem man sich mit der 25-fachen Vergrößerung eine Übersicht verschafft. Bei besonders schweren Fällen ist bereits mit dieser Vergrößerung ein Gewebsverlust festzustellen. In der 400-fachen Vergrößerung gilt die Aufmerksamkeit der Hippokampusregion, man betrachtet zunächst die CA1-Region, fährt dann den gesamten Hippokampus ab und beendet die Auswertung mit der Betrachtung des Gyrus dentatus (siehe Abb. 28).

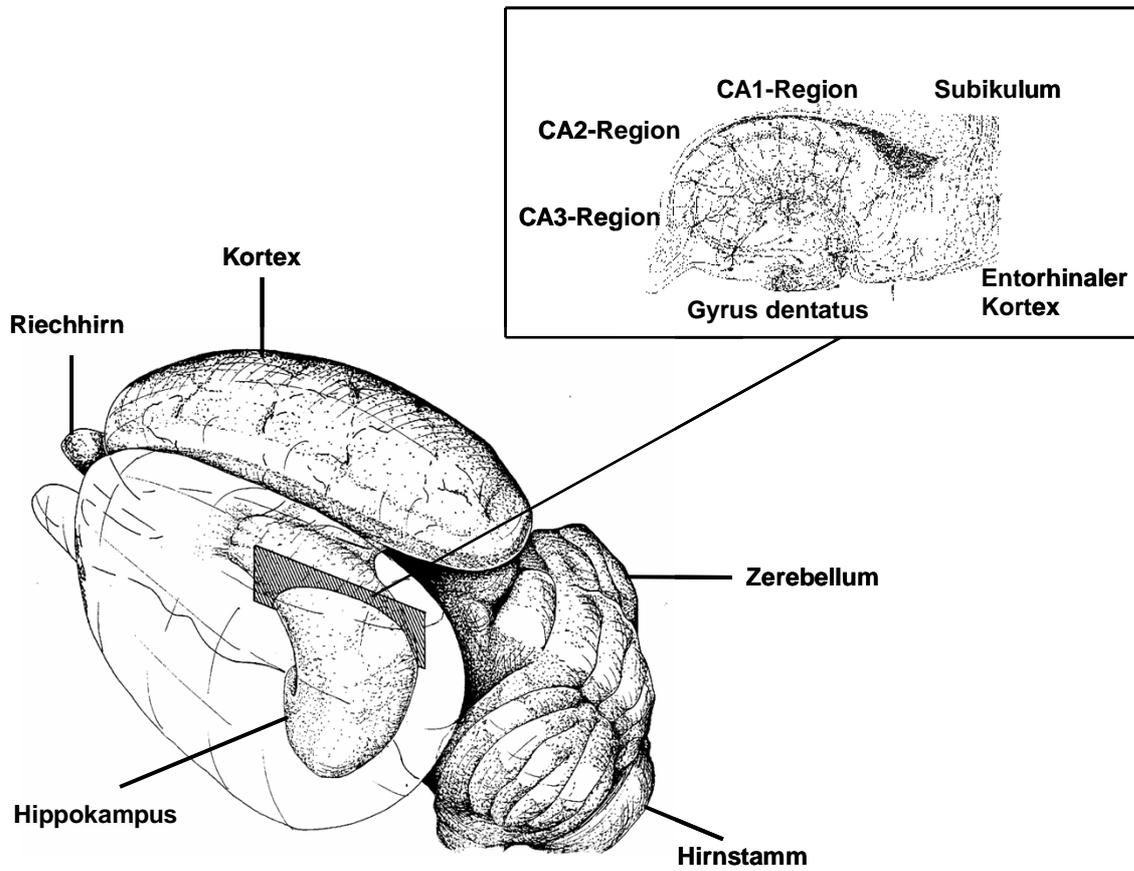


Abbildung 28: Schematische Darstellung der für die histologische Auswertung relevanten Hirnstrukturen mit Ausschnitt zur Bezeichnung verschiedenen Hippokampusregionen.

3.2.7 Statistische Bewertung der Befunde

Die statistische Auswertung der physiologischen, neurologischen und im mHBT erhobenen Parameter (Kognition und Verhalten) erfolgt mit allgemeinen, hierarchischen Modellen. Betrachtet werden der Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (Ko, kXE, XEv, XEw und XEn) und der Innersubjektfaktor „Zeit“, sowie sämtliche Wechselwirkungsbeziehungen oder deren Interaktionen (t x Gruppe). Der Faktor Zeit wird für die physiologischen Parameter quadratisch (Faktor Zeit, t^2) und für die neurologischen Parameter linear (Faktor Zeit, t) untersucht, die kognitiven und das Verhalten betreffende Variablen werden ebenfalls linear ausgewertet (Faktor Zeit, t).

Bei dem allgemeinen hierarchischen Modell der kognitiven und das Verhalten betreffenden Parameter werden jeweils die Mittelwerte (MW) von drei Untersuchungstagen zusammengefasst. Besteht bei den Wechselwirkungsfaktoren eine Signifikanz ($p < 0,05$), so wird eine Post-hoc-Zwei-Wege-Varianzanalyse angeschlossen, um die Gruppen im Zeitverlauf zu vergleichen. Alle Gruppen werden paarweise mit einer Zwei-Wege-Varianzanalyse miteinander verglichen. Bei den Variablen aus dem Hole-Board-Test erfolgt zusätzlich eine Post-Hoc-Ein-Weg-Varianzanalyse am letzten Untersuchungstag (Tag 21) für den Vergleich aller Gruppen miteinander.

Die histologischen Ergebnisse der Gruppen XEv, XEw, XEn und kXE werden mit einer ANOVA-Analyse verglichen, da die Kontrolltiere keine Neuronenschäden aufwiesen, werden sie nicht in die Berechnung mit aufgenommen.

3.3 Ergebnisse

Insgesamt gehen 50 Tiere in die Bewertung mit ein, diese sind randomisiert in fünf Gruppen à 10 Tiere eingeteilt (siehe Tab. 5). Bei den Kontrolltieren (Ko) wird keine extrakorporale Zirkulation (EKZ) durchgeführt und auch kein Xenon verabreicht. Alle anderen Tiere werden einer EKZ mit zerebralen Luftemboli unterzogen, kein-Xenon-Tiere (kXE) erhalten kein Xenon, die restlichen Gruppen unterscheiden sich durch den Applikationszeitpunkt von Xenon (Xenon vor EKZ, Xenon während EKZ, Xenon nach EKZ).

Tabelle 5: Gruppeneinteilung mit Behandlungsart

Gruppe	Behandlung
Kein Xenon (n=10)	Kein Xenon, EKZ mit Luftemboli
Xenon vor EKZ (n=10)	60 min Xenon vor EKZ mit Luftemboli
Xenon während EKZ (n=10)	90 min Xenon während EKZ mit Luftemboli
Xenon nach EKZ (n=10)	60 min Xenon nach EKZ mit Luftemboli
Kontrolle (n=10)	Kein Xenon, keine EKZ,

Es werden insgesamt zwölf Tiere von der Auswertung ausgenommen:

sieben Tiere sind postoperativ so stark geschädigt, dass sie nicht überlebensfähig sind, sie zeigen Anzeichen von Hirntod (starre Pupillen), wachen nicht aus der Narkose auf oder versterben kurz nach dem Eingriff. Zwei Tiere davon gehören zur Gruppe Xenon während EKZ (XE_w), drei Tiere zur Gruppe Xenon nach EKZ (XE_n), ein Tier aus zur Xenon-vor-EKZ-Gruppe (XE_v) und ein Tier zur kXE-Gruppe. Bei diesen gestorbenen oder

euthanasierten Tieren wird das Gehirn entnommen, geschnitten und mit der TTC-Färbung angefärbt. Es sind bereits makroskopisch großflächige Kortexinfarkte zu sehen.

- fünf Tiere sterben aufgrund von Präparationsfehlern, technischen Problemen oder zu schlechter Oxygenierung während der EKZ, es betrifft drei XEw-Tiere, ein XEv-Tier und ein XEn-Tier

Um eine Gruppengröße von jeweils zehn Tieren zu erhalten, werden die ausgefallenen Tiere ersetzt.

3.3.1 Physiologische Parameter

3.3.1.1 Während der Operation erhobene Parameter

Während der operativen Phase werden verschiedene physiologische Parameter regelmäßig kontrolliert und zu festgelegten Zeitpunkten (vor der EKZ, nach 45 und 90 min während der EKZ und 60 min nach Abgang von der EKZ) die Messwerte dokumentiert. In der nachfolgenden Tabelle sind die Mittelwerte (MW) und die Standardfehler (\pm SEM) dieser Messwerte aufgeführt. Einige Werte (zum Beispiel Körpertemperatur, Elektrolyte) werden kontrolliert und in bestimmten Bereichen gehalten, deshalb sind sie hier nicht aufgeführt und werden auch nicht statistisch analysiert.

Tabelle 6: Physiologische Parameter aller 4 Gruppen während der operativen Phase (Fortsetzung nächste Seite)

Parameter	Gruppe	prä EKZ	45 min EKZ	90 min EKZ	60 min post EKZ	Signifikanz *
MAP [mmHg]	kXe	103 \pm 3	73 \pm 5	67 \pm 2	113 \pm 4	t^2 p < 0,001
	XEv	107 \pm 4	74 \pm 3	67 \pm 4	108 \pm 5	t^2 x Gr
	XEw	98 \pm 4	79 \pm 4	67 \pm 4	110 \pm 3	
	XEn	96 \pm 3	83 \pm 4*	80 \pm 5*	108 \pm 4	p = 0,01
Hb [g/dl]	kXe	12,7 \pm 0,4	10,9 \pm 0,1	10,8 \pm 0,1	12,2 \pm 0,3	k S
	XEv	12,5 \pm 0,3	10,8 \pm 0,2	10,7 \pm 0,2	11,3 \pm 0,3	Fortsetzung Tab.6 \rightarrow
	XEw	12,7 \pm 0,2	10,8 \pm 0,1	11,1 \pm 0,1	12,0 \pm 0,2	
	XEn	12,5 \pm 0,3	10,8 \pm 0,1	10,9 \pm 0,1	11,5 \pm 0,2	

Fortsetzung Tab. 6						
Parameter	Gruppe	prä EKZ	45 min EKZ	90 min EKZ	60 min post EKZ	Signifikanz *
PaCO ₂ [mmHg]	kXe	34 ± 2	34 ± 1	36 ± 1	36 ± 2	k S
	XEv	36 ± 1	35 ± 1	36 ± 1	35 ± 1	
	XEw	34 ± 1	35 ± 1	35 ± 1	34 ± 1	
	XEn	34 ± 1	34 ± 1	38 ± 1	39 ± 1	
PaO ₂ [mmHg]	kXe	134 ± 7	181 ± 5	174 ± 7	114 ± 8	t ² p < 0,001
	XEv	118 ± 3	180 ± 6	170 ± 7	120 ± 9	
	XEw	133 ± 8	173 ± 8	169 ± 9	113 ± 6	
	XEn	128 ± 6	179 ± 4	175 ± 6	91 ± 5	
pH-Wert	kXe	7,46 ± 0,01	7,47 ± 0,01	7,42 ± 0,01	7,44 ± 0,01	k S
	XEv	7,48 ± 0,01	7,48 ± 0,01	7,41 ± 0,01	7,40 ± 0,01	
	XEw	7,42 ± 0,01	7,46 ± 0,01	7,43 ± 0,01	7,43 ± 0,01	
	XEn	7,46 ± 0,01	7,47 ± 0,01	7,43 ± 0,01	7,43 ± 0,01	
HCO ₃ [mmol/l]	kXe	23,7 ± 0,8	24,4 ± 0,5	22,9 ± 0,4	23,8 ± 0,9	t ² p < 0,05
	XEv	24,1 ± 0,7	24,8 ± 0,5	23,4 ± 0,5	23,2 ± 0,4	
	XEw	22,9 ± 0,7	24,7 ± 0,6	23,8 ± 0,5	23,2 ± 0,6	
	XEn	23,5 ± 0,6	25,1 ± 0,7	22,9 ± 0,7	22,0 ± 0,5	
BE [mmol/l]	kXe	0,6 ± 0,8	1,1 ± 0,5	-1,2 ± 0,5	0,1 ± 0,8	k S
	XEv	-1,0 ± 0,7	1,1 ± 0,7	0,0 ± 0,5	-0,7 ± 0,7	
	XEw	0,3 ± 0,7	1,6 ± 0,7	-0,9 ± 0,7	-1,5 ± 0,6	
	XEn	1,2 ± 0,6	1,7 ± 0,5	-0,9 ± 0,5	-1,1 ± 0,4	
Blutglukose [mg/dl]	kXe	92 ± 4	113 ± 5	112 ± 6	101 ± 7	t ² x Gr p = 0,026
	XEv	89 ± 4	111 ± 7	108 ± 5	103 ± 7	
	XEw	116 ± 9	94 ± 4*	98 ± 3*	97 ± 3	
	XEn	103 ± 5	102 ± 3	101 ± 4	96 ± 5	

In der Tabelle sind aufgeführt : Mittelwerte (MW) und Standardfehler (\pm SEM) des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) in mmHg, der Hämoglobinkonzentration (Hb) in mg/dl, des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (PaCO₂) in mmHg, des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PaO₂) in mmHg, des pH-Wertes, des Standardbikarbonates (HCO₃) in mmol/l, des Basenüberschuss (BE) in mmol/l und der Blutglukose (mg/dl). Erfassung der Parameter erfolgt zu den vier definierten Zeitpunkten bei den Gruppen Xenon-vor-EKZ (XEv), Xenon-während-EKZ (XEw), Xenon-nach-EKZ (XEn) und Kein-Xenon (kXe). Die Signifikanzen werden mit $p < 0,05$ beschrieben, die Abkürzung „t² x Gr“ steht für den Faktor Zeit (t²) multipliziert mit dem Faktor Gruppe (siehe Tab. 6).

Der **mittlere arterielle Blutdruck** (MAP) liegt vor Beginn der EKZ-Phase bei allen vier Gruppen im Referenzbereich. Während der EKZ fällt der Blutdruck vor allem zum 90-min-Wert hin bei den Gruppen Xenon-vor-EKZ (XE_v), Xenon-während-EKZ (XE_w) und kein Xenon (kXE) etwas ab. Nach Abgang von der EKZ liegt der Messwert bei allen Tieren dann leicht über dem Ausgangsblutdruck (t^2 : $p < 0,05$). Die Gruppe Xenon-nach-EKZ (XE_n) liegt mit ihrem Ausgangsblutdruck leicht unter dem der anderen Gruppen, während der EKZ fällt diese Gruppe dann durch ein höheres Blutdruckniveau ($t^2 \times \text{Gr}$: $p < 0,05$) auf (siehe Tab. 6).

Die Mittelwerte der **Hämoglobinkonzentration** (Hb) fallen bei allen Gruppen vom Ausgangswert bis zum Ende der 90 min andauernden EKZ-Phase hin ab. Mit Ausnahme der Gruppe XE_w, bei welcher der 90-min-Wert im Vergleich zum 45-min-Wert leicht erhöht ist. Nach der EKZ steigt die Hb wieder an, aber alle Tiere haben 60 min nach EKZ eine etwas niedrigere Hb als beim ersten Messzeitpunkt. Der Zeitverlauf hat einen signifikanten Einfluss ($p < 0,05$) auf die Hämoglobinkonzentration (siehe Tab. 6).

Der **arterielle Kohlendioxidpartialdruck** (PaCO₂) steigt bei der Gruppe XE_n zum Ende und auch nach der EKZ leicht an. Bei den übrigen Gruppen bleiben die Mittelwerte ohne größere Schwankungen auf einem Level (siehe Tab. 6).

Während der EKZ erhöht sich zunächst der **arterielle Sauerstoffpartialdruck** (PaO₂) allgemein, um zum 90-min-Wert hin abzufallen. Nach Abgang von der EKZ ist der PaO₂ bei allen vier Gruppen niedriger als zum ersten Messzeitpunkt (t^2 : $p < 0,05$). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen nicht (siehe Tab. 6).

Die **pH-Werte** bleiben in allen Gruppen ohne signifikante Schwankungen konstant zwischen 7,40 und 7,48 (siehe Tab. 6).

Die Mittelwerte des **Standardbikarbonats** (HCO₃) steigen bis Beginn der EKZ und fallen dann bei allen Gruppen ab (t^2 : $p < 0,05$). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tab. 6).

Der **Basenüberschuss** (BE) weist keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen auf, er liegt zu jedem Zeitpunkt im Referenzbereich (siehe Tab. 6).

Die **Blutglukose** wird während der EKZ bei allen vier Gruppen auf einem konstanten Niveau gehalten. Auffällig ist der hohe Blutglukosewert der kXE-Gruppe ($p < 0,05$) während der EKZ (siehe Tab. 7).

3.3.1.2 Körpergewicht

Das Körpergewicht in Gramm (g) wird bei allen Tieren von Tag -1 bis Tag 16 sowie an Tag 19 und 21 einmal täglich bestimmt und dokumentiert. In der folgenden Tabelle (Tab. 7) und der Abbildung (Abb. 29) sind die Mittelwerte (MW) und die Standardfehler (\pm SEM) aufgeführt, bzw. graphisch dargestellt.

Tabelle 7: Körpergewicht aller fünf Gruppen im Verlauf

Tag	kXE (n=10)	XEv (n=10)	XEw (n=10)	XEn (n=10)	Ko (n=10)
-1	349 \pm 2	353 \pm 5	354 \pm 5	343 \pm 6	339 \pm 9
0	356 \pm 2	356 \pm 5	357 \pm 5	346 \pm 5	341 \pm 9
1	324 \pm 3	330 \pm 4	333 \pm 5	318 \pm 5	342 \pm 10*
2	307 \pm 3	312 \pm 4	310 \pm 4	302 \pm 5	343 \pm 10*
3	295 \pm 4	306 \pm 4	308 \pm 5	295 \pm 4	347 \pm 10*
4	299 \pm 4	301 \pm 4	303 \pm 5	291 \pm 3	348 \pm 11*
5	296 \pm 4	297 \pm 5	297 \pm 6	289 \pm 4	350 \pm 11*
6	303 \pm 4	297 \pm 6	303 \pm 7	286 \pm 5	355 \pm 11*
7	304 \pm 4	300 \pm 7	305 \pm 7	288 \pm 4	359 \pm 11*
8	301 \pm 6	300 \pm 7	308 \pm 7	290 \pm 3	364 \pm 11*
9	307 \pm 6	306 \pm 6	313 \pm 8	294 \pm 4	367 \pm 11*
10	314 \pm 6	316 \pm 6	320 \pm 8	297 \pm 4	372 \pm 11*
11	320 \pm 7	321 \pm 7	326 \pm 8	306 \pm 4	377 \pm 11*
12	324 \pm 8	324 \pm 8	330 \pm 9	312 \pm 5	382 \pm 11*
13	331 \pm 8	330 \pm 7	336 \pm 8	315 \pm 5	383 \pm 12*
14	336 \pm 8	336 \pm 8	342 \pm 8	322 \pm 5	388 \pm 12*
15	341 \pm 8	340 \pm 8	348 \pm 8	330 \pm 7	392 \pm 12*
16	345 \pm 9	342 \pm 8	354 \pm 8	335 \pm 7	395 \pm 12*
19	363 \pm 9	356 \pm 8	366 \pm 8	350 \pm 8	404 \pm 13*
21	373 \pm 8	369 \pm 8	370 \pm 10	356 \pm 9	412 \pm 14*

*Mittelwerte (MW) und Standardfehler (\pm SEM) des Körpergewichts (g) aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu definierten den Untersuchungszeitpunkten, * Signifikanzen bestehen zwischen jeweils einer Gruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe.*

Am Tag-1 sind die Körpergewichte bei allen fünf Gruppen auf einem Niveau. Bis zum 3. postoperativen Tag verlieren alle EKZ-Tiere an Körpergewicht. Danach steigt das Gewicht der kXE-Gruppe (kein Xenon) wieder an und liegt am Tag 21 über dem Ausgangswert. Bei den Tieren der Gruppen XEn und XEv hält der Gewichtsverlust bis zum Tag 6 an, danach nehmen sie kontinuierlich zu. Die Gewichtsabnahme kommt bei der XEw-Gruppe am Tag 5 zum Stillstand, auch sie gewinnen dann wieder an Körpermasse. Alle Xenon-Tiere erreichen bis zum letzten Untersuchungstag einen Wert, der über dem Ausgangsgewicht liegt. Das Gewicht der Kontrollgruppe steigt nahezu linear, die Mittelwerte der Kontrollgruppe liegen bei Versuchsende (Tag 21) weit über denen der EKZ-Gruppen ($t \times Gr:p < 0,001$). Des Weiteren ist die Gewichtszunahme Kontrollgruppe versus jeweils eine der anderen Gruppen signifikant ($p < 0,001$) unterschiedlich (siehe Tab. 7 und Abb. 29).

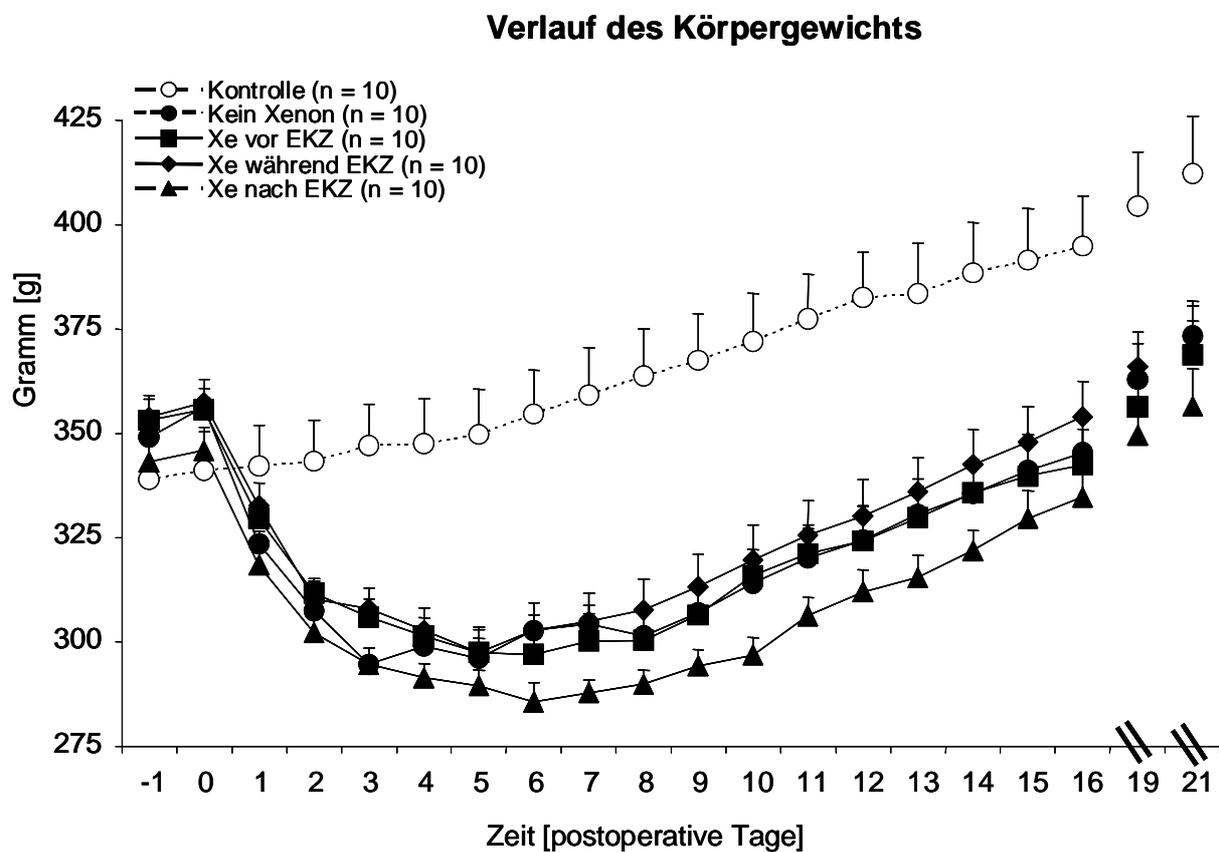


Abbildung 29: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ des Körpergewichts (g) aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

3.3.2 Neurologische Parameter

3.3.2.1 Sensorik

Die sensorischen Fähigkeiten jeder Ratte werden an den Tagen -1, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16 und 21 anhand eines Punktesystems bewertet (siehe auch 3.2.4.1). Die Ergebnisse sind zunächst in einer Tabelle (MW±SEM) und dann in einer Grafik (MW±SEM) dargestellt.

Bewusstsein, Propriozeption Körper, Vibrissenreaktion und Hörvermögen

Tabelle 8: Punktesumme der sensorischen Untersuchung

Tag	kXE (n=10)	XEv (n=10)	XEw (n=10)	XEn* (n=10)	Ko* (n=10)
-1	0,5 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,3	0,1 ± 0,1	0,7 ± 0,2
1	7,2 ± 1,2	12,6 ± 3,1	12,5 ± 3,5	13,3 ± 3,2	0,4 ± 0,2
2	6,4 ± 2,2	6,8 ± 2,1	4,8 ± 1,3	6,1 ± 2,5	0,4 ± 0,3
3	2,9 ± 1,0	2,6 ± 0,9	2,0 ± 1,0	3,9 ± 1,4	0,1 ± 0,1
4	2,7 ± 1,4	2,3 ± 0,9	1,0 ± 0,6	2,5 ± 0,7	0,0 ± 0,0
8	2,3 ± 1,2	1,7 ± 0,8	0,7 ± 0,4	2,0 ± 0,6	0,0 ± 0,0
12	0,4 ± 0,4	1,5 ± 0,7	0,3 ± 0,2	1,4 ± 0,5	0,0 ± 0,0
16	0,7 ± 0,5	0,9 ± 0,7	0,6 ± 0,2	1,8 ± 0,5	0,2 ± 0,2
21	0,3 ± 0,3	1,4 ± 0,6	0,2 ± 0,2	2,4 ± 0,7	0,2 ± 0,2

Mittelwerte (MW) und Standardfehler (± SEM) der Punktesumme der sensorischen Untersuchungen (Bewusstsein, Propriozeption, Vibrissenreaktion und Hörvermögen) aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.
* Signifikanz besteht im zeitlichen Verlauf beim Vergleich der Gruppe XEn mit der Kontrollgruppe.

Die Ausgangswerte für die sensorischen Untersuchungen liegen am Tag -1 bei allen fünf Gruppen im physiologischen Normbereich, bei der Kontrollgruppe ändern sich die Mittelwerte im weiteren Verlauf kaum. Die EKZ-Gruppen erreichen am Tag nach der EKZ ein Maximum, wobei die Gruppe XEn die höchste dokumentierte Punktzahl erreicht. Bei dieser Gruppe sinken die Punktzahlen bis zum 12. postoperativen Tag und steigen dann wieder an, die Werte liegen bis zum Ende über dem Ausgangswert. Der Unterschied zwischen der Gruppe XEn und der Kontrollgruppe ist signifikant ($p < 0,05$). kXE-Tiere werden bei

sinkenden Mittelwerten ab Tag 12 mit einer Punktezahl bewertet, die das Ausgangsniveau widerspiegelt. Bei der Gruppe XEw sinken ab Tag 1 die Werte stetig, bis es am letzten Untersuchungstag zu einem Minimum kommt. Die Punktezahlen der Sensorik sinken nach Tag 1 auch bei den Tieren der Gruppe XEv, bis zum letzten Untersuchungstag erhöhen sie sich wieder ($t: p < 0,05$). Die Gruppe XEn unterscheidet sich im zeitlichen Verlauf signifikant ($p < 0,05$) von der Kontrollgruppe, XEn-Tiere und XEv-Tiere kehren bis zum letzten Tag nicht zum Ausgangsniveau zurück (siehe Tab. 8 und Abb. 30).

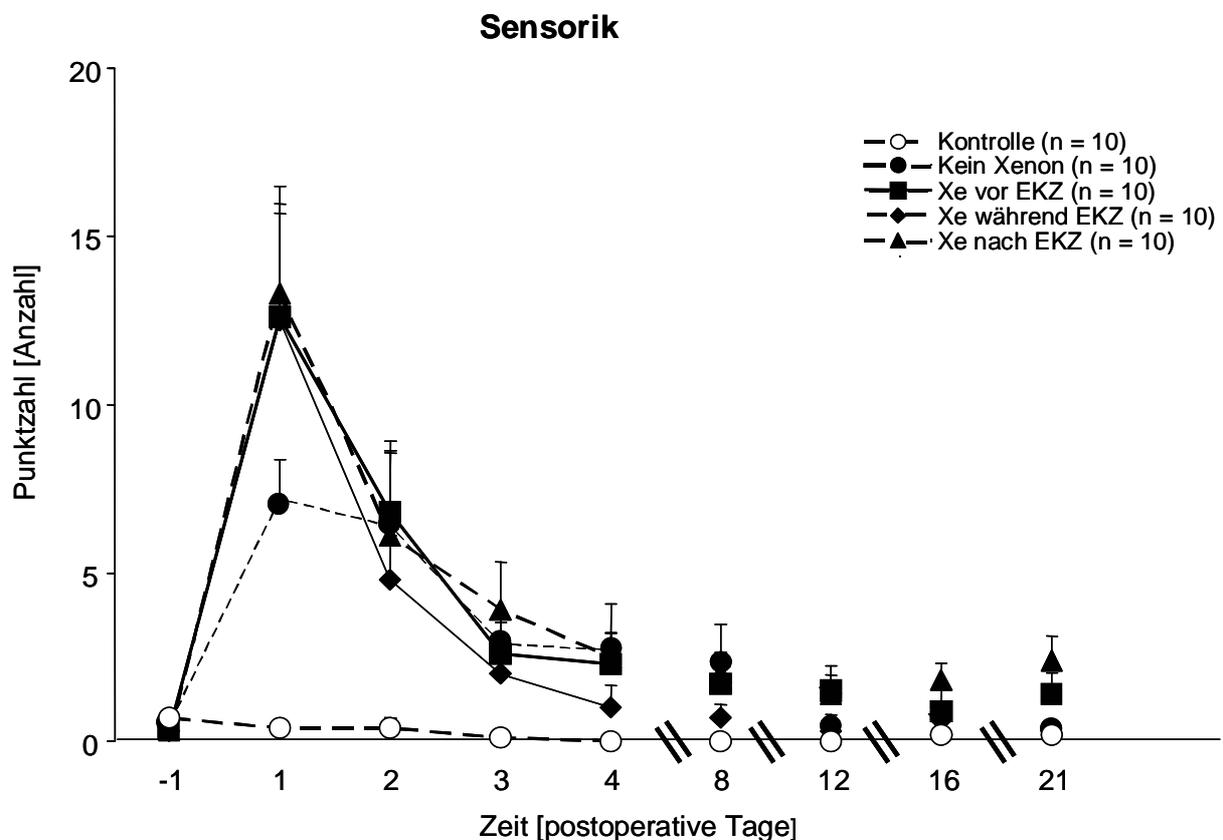


Abbildung 30: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ der Punktesumme der sensorischen Untersuchung aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

3.3.2.2 Motorik

Die neurologischen und motorischen Kenngrößen der Tiere werden in Absolutwerten beschrieben. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt zunächst in tabellarischer ($MW \pm SEM$) und anschließend in graphischer Form ($MW \pm SEM$).

Koordination im Balken-Geh-Test (beam walking)

Tabelle 9: Anzahl der Fehlritte im Balken-Geh-Test

Tag	kXE (n=10)	XEv (n=10)	XEw (n=10)	XEn (n=10)	Ko (n=10)
-1	0,8 ± 0,7	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,0
1	23,6 ± 12,6	53,3 ± 14,9	41,0 ± 15,2	54,0 ± 14,6	0,0 ± 0,0
2	22,8 ± 12,3	26,0 ± 12,0	10,2 ± 9,5	20,9 ± 12,5	0,0 ± 0,0
3	11,9 ± 9,4	21,0 ± 12,5	0,8 ± 1,5	20,1 ± 12,6	0,0 ± 0,0
4	0,6 ± 0,6	10,7 ± 9,4	0,0 ± 0,0	20,4 ± 12,6	0,0 ± 0,0
8	1,2 ± 0,8	0,5 ± 0,4	0,1 ± 0,1	20,0 ± 12,6	0,0 ± 0,0
12	1,8 ± 1,1	0,3 ± 0,2	0,0 ± 0,0	10,5 ± 9,4	0,1 ± 0,1
16	0,9 ± 0,5	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,1	10,6 ± 9,4	0,1 ± 0,1
21	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,2	0,0 ± 0,0	20,0 ± 12,6	0,1 ± 0,1

Mittelwerte (MW) und Standardfehler (\pm SEM) der Fehlritte (Anzahl pro Distanz) im Balken-Geh-Test aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

Die Anzahl der Fehlritte (Mittelwerte) liegen am Tag -1 bei allen fünf Gruppen auf physiologischem Niveau, die Ko-Gruppe verbleibt während der ganzen Dauer der Testphase in diesem Bereich. Am ersten und zweiten postoperativen Tag ist die Anzahl der Fehlritte beim Balken-Geh-Test bei allen EKZ-Gruppen erhöht. Bei der Gruppe XEw sinkt die Anzahl der Fehlritte rasch und liegt nach Tag 3 wieder im Normbereich. Die Tiere der Gruppen kXE und XEv erreichen bis Tag 21 ebenfalls physiologische Werte, wohingegen die Gruppe XEn nach dem Maximalwert am Tag 1 auf dem Niveau von Tag 2 stehen bleibt ($t: p < 0,05$) (siehe Tab. 9 und Abb. 31).

Koordination im Balken-Geh-Test

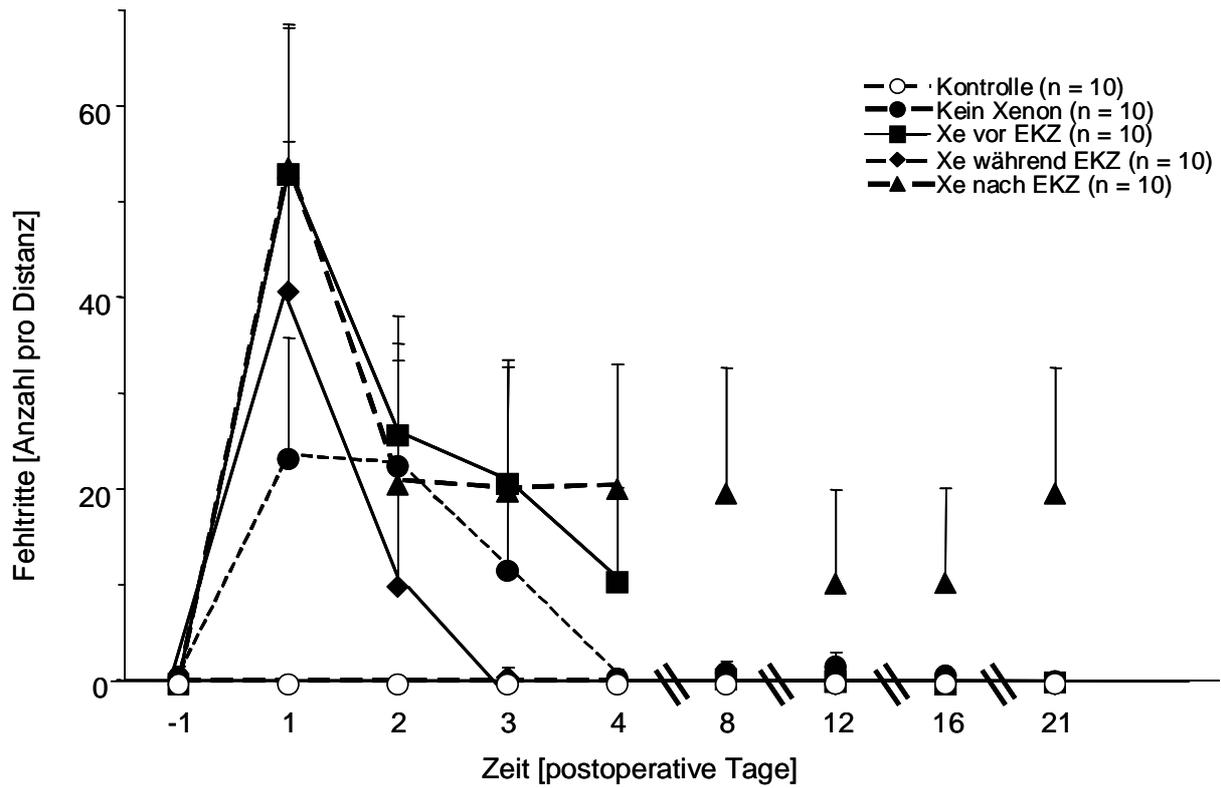


Abbildung 31: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Anzahl der Fehlritte pro Distanz im Balken-Geh-Test aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

Gleichgewicht im Balken-Gleichgewichts-Test (beam balance)

Tabelle 10: Balance-Zeit im Balken-Gleichgewichts-Test

Tag	kXE (n=10)	XEv (n=10)	XEw (n=10)	XEn (n=10)	Ko (n=10)
-1	59,7 ± 0,2	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0
1	54,3 ± 2,0	43,9 ± 7,4	42,4 ± 7,3	43,1 ± 7,3	60,0 ± 0,0
2	59,2 ± 0,7	56,4 ± 2,3	59,1 ± 0,8	51,7 ± 4,2	60,0 ± 0,0
3	59,3 ± 0,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	56,1 ± 2,8	60,0 ± 0,0
4	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	59,1 ± 0,8	58,0 ± 1,9
8	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0
12	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0
16	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	59,0 ± 0,9	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0
21	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0

Mittelwerte (MW) und Standardfehler (\pm SEM) der Balance-Zeit in Sekunden (s) im Balken-Gleichgewichts-Test aller fünf Gruppen kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko), zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

Die Tiere aus allen fünf Gruppen haben initial (präoperativer Tag -1) Werte im Normalbereich. Bei den EKZ-Gruppen (kXE, XEv, XEw und XEn) findet sich ein Minimum am Tag 1, ab dem 2. Tag nach der Operation steigen die Werte bei allen Gruppen außer XEn wieder auf die Ausgangswerte an. Nur XEn-Tiere benötigen etwas länger um nach der EKZ wieder das Ausgangsniveau zu erreichen, nach Tag 3 gleichen sich die Werte auch bei dieser Gruppe wieder dem Ausgangswert an ($t: p < 0,05$). Kontrolltiere können sich in der Regel 60 Sekunden auf dem Balken halten, die Mittelwerte dieser Gruppe verlaufen ohne nennenswerte Schwankungen (siehe Tab. 10 und Abb. 32).

Koordination im Balken-Gleichgewichts-Test

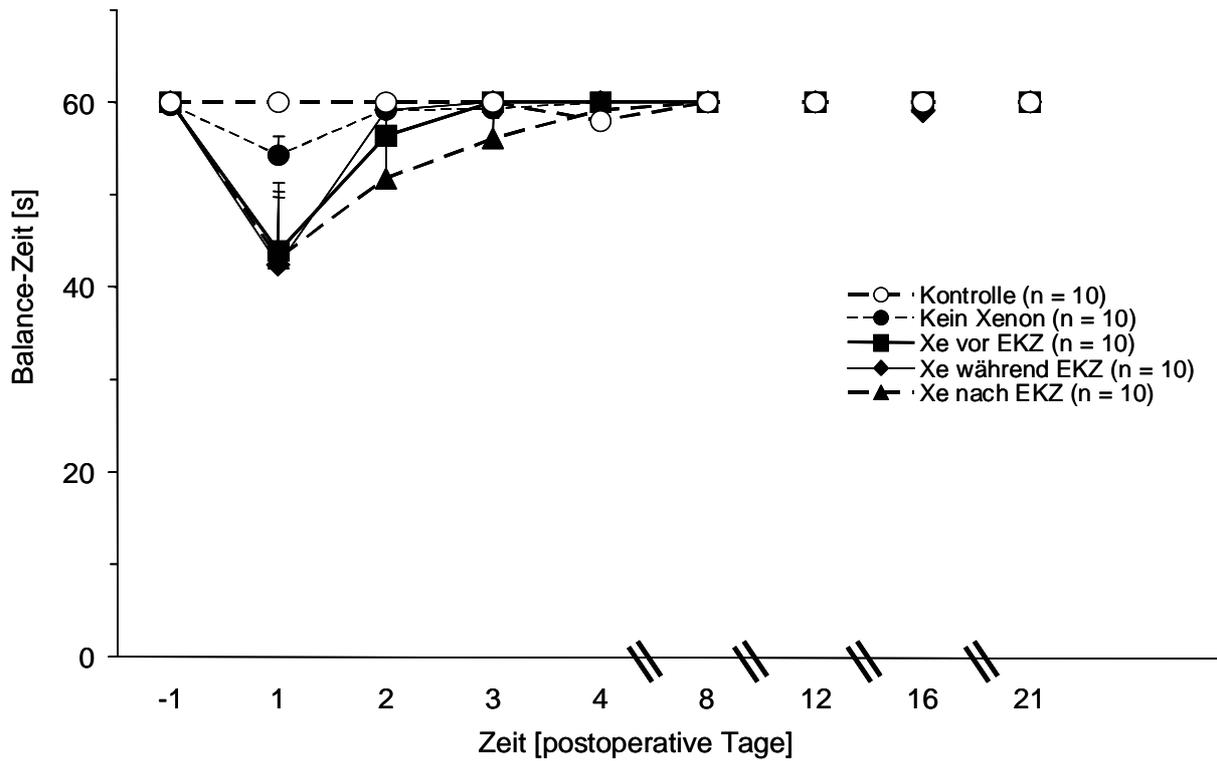


Abbildung 32: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Balance-Zeit (s) im Balken-Gleichgewichts-Test aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

Greif- und Haltevermögen im Drahtgitter-Test (rotating grid)

Tabelle 11: Haltezeit im Drahtgitter-Test

Tag	kXE (n=10)	XEv (n=10)	XEw (n=10)	XEn (n=10)	Ko (n=10)
-1	4,9 ± 0,0	5,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0	4,9 ± 0,0
1	4,4 ± 0,2	4,4 ± 0,3	4,8 ± 0,1	4,6 ± 0,2	4,8 ± 0,1
2	4,7 ± 0,2	4,4 ± 0,3	4,7 ± 0,1	4,4 ± 0,3	4,7 ± 0,2
3	5,0 ± 0,0	4,7 ± 0,2	4,9 ± 0,0	4,7 ± 0,2	5,0 ± 0,0
4	4,9 ± 0,1	4,9 ± 0,1	5,0 ± 0,0	4,9 ± 0,0	5,0 ± 0,0
8	4,8 ± 0,1	4,8 ± 0,1	4,8 ± 0,1	4,8 ± 0,1	5,0 ± 0,0
12	5,0 ± 0,0	4,6 ± 0,3	4,9 ± 0,0	4,9 ± 0,1	5,0 ± 0,0
16	4,9 ± 0,0	4,8 ± 0,1	4,9 ± 0,0	4,7 ± 0,2	5,0 ± 0,0
21	5,0 ± 0,0	4,8 ± 0,1	5,0 ± 0,0	4,6 ± 0,2	5,0 ± 0,0

Mittelwerte (MW) und Standardfehler (\pm SEM) der Haltezeit in Sekunden (s) im Drahtgitter-Test aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko), zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

Anfangs liegen die Mittelwerte des Haltevermögens bei allen fünf Gruppen im Normbereich. An den ersten beiden Tagen nach dem Eingriff erreichen die EKZ-Gruppen (kXE, XEv, XEw und XEn) ein Minimum und kehren dann wieder zum Normbereich zurück. Die Werte der Kontrollgruppe sinken an Tag 1 und 2 minimal, um dann konstant bei 5s Haltezeit zu bleiben ($t: p < 0,05$). Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen (siehe Tab. 11 und Abb. 33).

Greif- und Haltevermögen im Drahtgitter-Test

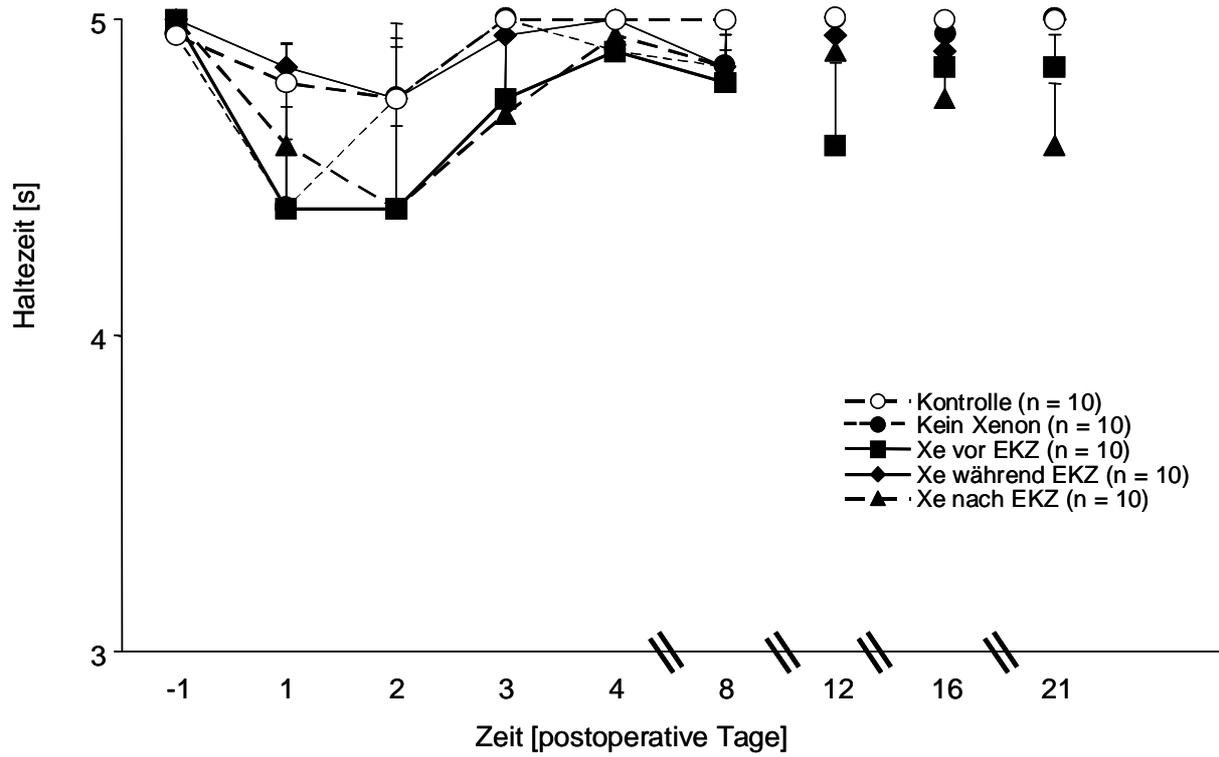


Abbildung 33: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ der Haltezeit (s) im Drahtgitter-Test aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

Greif- und Haltevermögen im Greif-Zug-Test (prehensile traction)

Tabelle 12: Haltezeit im Greif-Zug-Test

Tag	kXE (n=10)	XEv (n=10)	XEw (n=10)	XEn (n=10)*	Ko (n=10)*
-1	13,9 ± 0,7	14,3 ± 0,4	13,5 ± 0,9	14,5 ± 0,3	14,1 ± 0,5
1	9,3 ± 0,9	8,6 ± 1,4	9,1 ± 1,2	7,1 ± 1,1	13,9 ± 0,5
2	11,4 ± 1,2	10,5 ± 1,3	9,0 ± 1,6	9,1 ± 1,2	14,1 ± 0,6
3	11,8 ± 1,6	11,5 ± 1,3	13,0 ± 0,9	11,2 ± 1,0	14,6 ± 0,3
4	14,0 ± 0,6	13,9 ± 0,6	14,6 ± 0,2	12,5 ± 1,1	15,0 ± 0,0
8	12,9 ± 1,3	12,7 ± 1,5	15,0 ± 0,0	14,0 ± 0,5	15,0 ± 0,0
12	14,2 ± 0,7	13,4 ± 1,1	15,0 ± 0,0	13,4 ± 0,9	14,8 ± 0,2
16	13,8 ± 1,1	12,9 ± 1,2	14,4 ± 0,5	12,8 ± 1,1	14,3 ± 0,7
21	13,6 ± 0,9	12,0 ± 1,2	14,1 ± 0,6	12,4 ± 1,0	14,8 ± 0,2

*Mittelwerte (MW) und Standardfehler (\pm SEM) der Haltezeit in Sekunden (s) im Greif-Zug-Test aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten den Untersuchungszeitpunkten. *Signifikanz besteht im zeitlichen Verlauf zwischen der Gruppe XEn und der Kontrollgruppe.*

Die Ausgangswerte der Haltezeit im Greif-Zug-Test liegen präoperativ bei allen Tieren auf einem Niveau. Bei der Gruppe XEn kommt es am Tag 1 zu einem Tiefpunkt, danach steigt die Haltezeit wieder auf das Ausgangsniveau, zum Ende des Versuchs hin sinken die Werte ab. Bei den anderen EKZ-Gruppen (kXE, XEv und XEw) lässt sich ebenfalls ein Einbruch am Tag 1 und 2 verzeichnen, dann erhöht sich die Haltezeit und erreicht schließlich Werte, die über das Ausgangsniveau hinausgehen. Bei der Kontrollgruppe verlaufen die Mittelwerte des Greif-Zug-Testes von kleinen Schwankungen abgesehen linear. Die EKZ-Gruppen (XEv, XEw, XEn und kXE) zeigen vor allem während der ersten drei postoperativen Tage eine signifikant verkürzte Haltezeit (t^3 : $p < 0,05$) im Vergleich mit der Kontrollgruppe. (siehe Tab. 12 und Abb. 34).

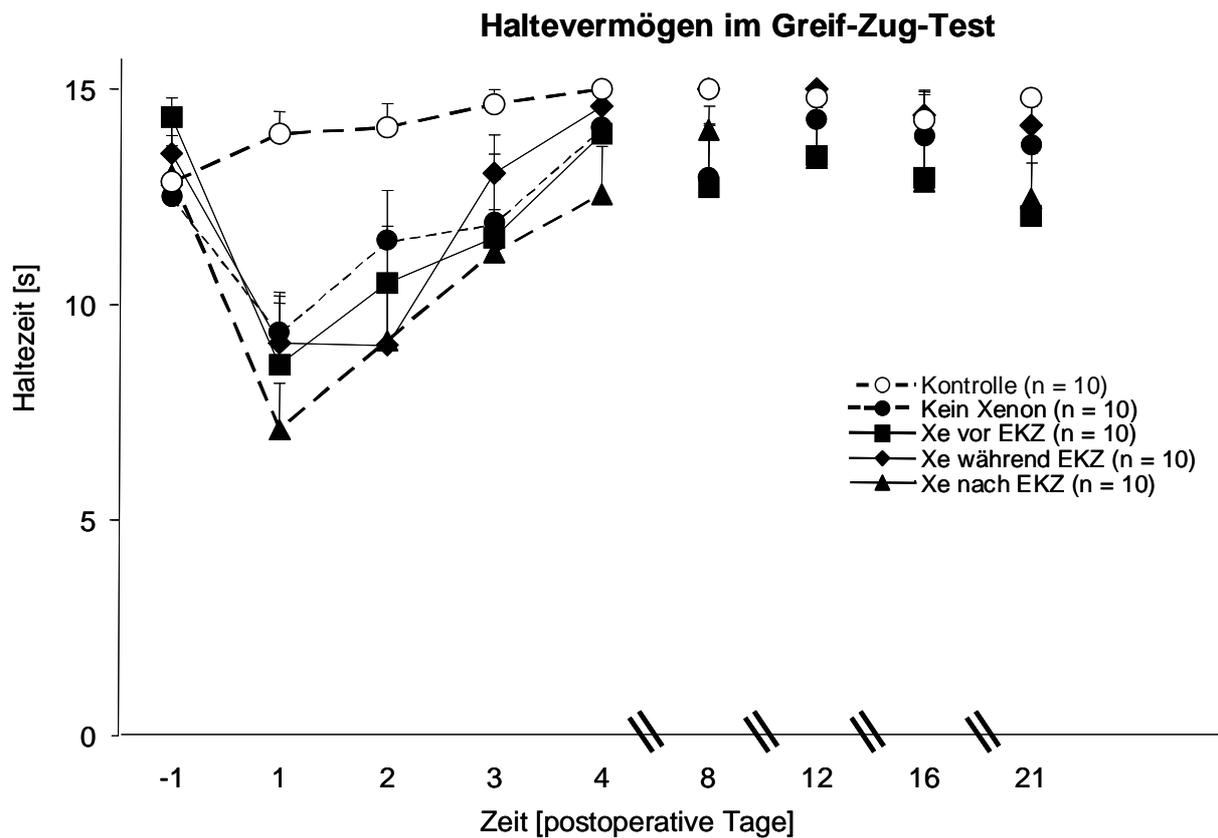


Abbildung 34: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ der Haltezeit (s) im Greif-Zug-Test aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

3.3.3 Parameter aus dem modifizierten Hole-Board-Test

Mit dem modifizierten Hole-Board-Test (mHBT) können kognitive und motorische Parameter sowie das Verhalten eines Tieres beurteilt werden. In den folgenden Tabellen sind die Mittelwerte (MW) und die dazugehörigen Standardfehler ($\pm SEM$), in den Grafiken die Mittelwerte (MW) und deren Standardfehler ($\pm SEM$) angegeben. Die Mittelwerte (MW) werden aus drei Testdurchläufen pro Untersuchungstag und Tiergruppe berechnet.

3.3.3.1 Kognitive Parameter

Kognitive Parameter, die im mHBT erhoben werden sind: die für einen Durchlauf benötigte Gesamtzeit (s), die Fehler (Anzahl pro Durchlauf), die Unterlassungsfehler (Anzahl pro Durchlauf) und die Wiederholer (Anzahl pro Durchlauf).

Gesamtzeit (time complete)

Tabelle 13: Gesamtzeit pro Durchlauf im mHBT

Tag	kXe (n=10)*	XEv (n=10)	XEw (n=10)*	XEn (n=10)*	Ko (n=10)*
4-6	465 ± 55	486 ± 55	463 ± 50	556 ± 27	479 ± 60
7-9	421 ± 56	417 ± 71	402 ± 62	528 ± 39	379 ± 62
10-12	353 ± 64	396 ± 74	384 ± 64	510 ± 46	286 ± 68
13-15	328 ± 62	367 ± 71	347 ± 71	495 ± 47	196 ± 52
16-18	279 ± 67	333 ± 75	314 ± 74	475 ± 54	166 ± 49
19-21	251 ± 61	287 ± 68	277 ± 61	510 ± 58	134 ± 35

*Mittelwerte (MW) und Standardfehler (\pm SEM) der benötigten Gesamtzeit in Sekunden (s) pro Durchlauf aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten. * Signifikanzen bestehen im zeitlichen Verlauf, zwischen jeweils der Kontrollgruppe und den Gruppen kXE, XEw und XEn, diese Signifikanz besteht auch noch am Tag 21.*

Anfangs befinden sich die Gruppen kXE, XEv, XEw und Ko auf einem Niveau, wobei die Gruppe XEn etwas höhere Werte hat und dieses Niveau bis zum Ende der Testphase (Tag 21) beibehält, ohne wesentlich schneller zu werden. Am Tag 21 ist die Gesamtzeit pro Durchlauf der XEn-Tiere zu den Gruppen XEw, kXE und Ko immer noch signifikant ($p < 0,05$) länger. Die Tiere der Gruppen kXE, XEv, XEw und Ko werden während der Testphase schneller. Die Xenon-Gruppen, XEv, XEw und kXE, benötigen für den mHBT annähernd die gleiche Zeit und verkürzen gegen Testende allmählich ihre Gesamtzeit. Kontrolltiere steigern ihre Geschwindigkeit im mHBT am schnellsten und liegen dann von Tag 7 bis Tag 21 unter dem Niveau aller anderen Gruppen (siehe Tab. 13 und Abb. 35).

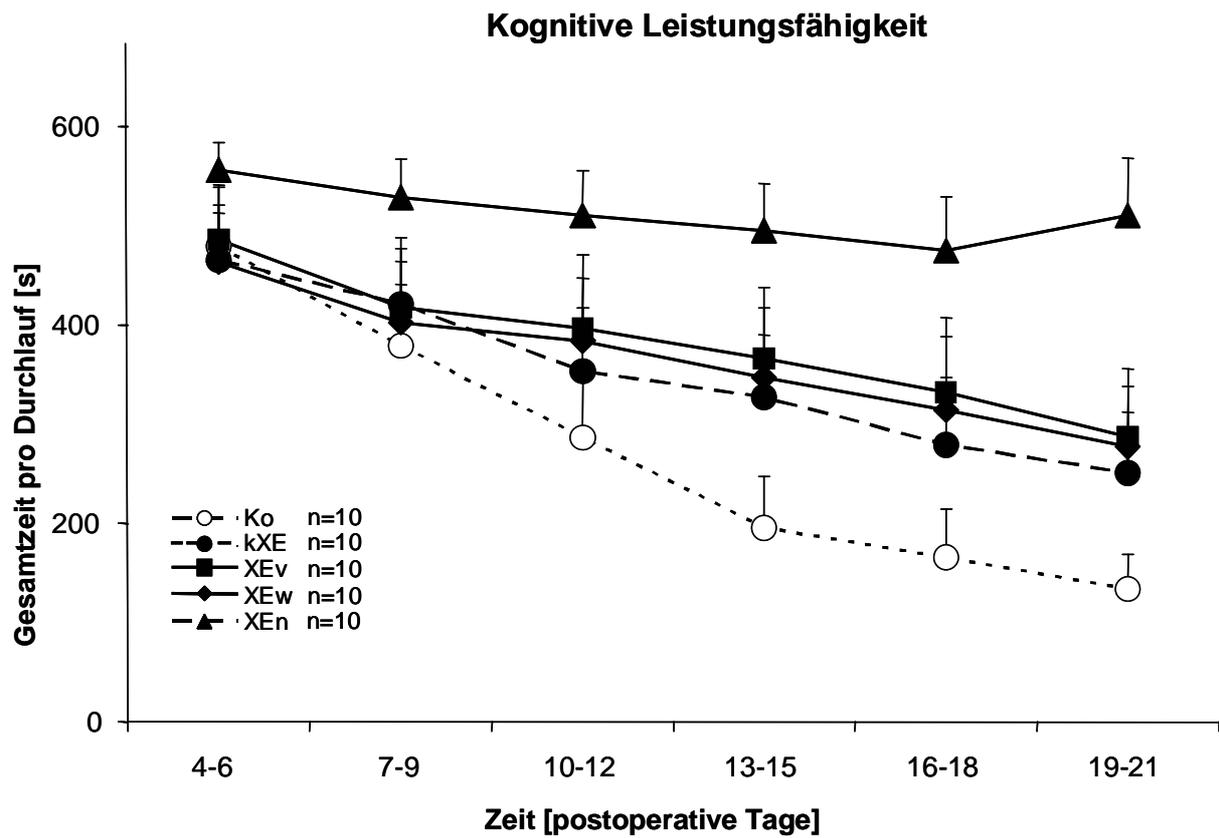


Abbildung 35: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ der Gesamtzeit (s) pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu definierten den Untersuchungszeitpunkten

Fehler (wrong choice)

Tabelle 14: Anzahl der Fehler im mHBT

Tag	kXe (n=10)	XEv (n=10)	XEw (n=10)*	XEn (n=10)	Ko (n=10)
4-6	2,8 ± 0,8	2,8 ± 1,4	5,9 ± 1,8	2,4 ± 1,5	3,7 ± 1,3
7-9	4,7 ± 1,5	2,5 ± 0,9	4,7 ± 1,4	1,9 ± 1,1	6,3 ± 1,6
10-12	4,7 ± 1,2	3,6 ± 0,9	5,0 ± 1,2	1,9 ± 0,9	5,7 ± 1,2
13-15	4,9 ± 1,4	4,5 ± 1,1	3,7 ± 0,7	1,9 ± 0,8	6,5 ± 0,8
16-18	4,2 ± 1,1	4,9 ± 1,1	4,6 ± 0,7	2,1 ± 1,0	6,2 ± 0,7
19-21	4,1 ± 0,9	5,6 ± 1,1	5,4 ± 1,0	1,9 ± 1,0	7,0 ± 1,2

*Mittelwerte (MW) und Standardfehler (±SEM) der Fehler (Anzahl pro Durchlauf) aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko), zu den definierten Untersuchungszeitpunkten. * Signifikanzen bestehen am Tag 21 und im zeitlichen Verlauf zwischen der Gruppe XEn und Ko ($p < 0,05$).*

Alle Gruppen beginnen mit ähnlichen Fehlerzahlen, wobei die Gruppe XEw von einem geringgradig höheren Ausgangswert ausgeht. Die Kurven der Gruppen kXE, XEv und Ko verlaufen unregelmäßig schwankend, es ist ein leichter Anstieg der Fehlerzahlen gegen Versuchsende zu erkennen. Die größten Schwankungen sind bei der Kontrollgruppe zu finden, die Fehlerzahl liegt am letzten Untersuchungstag (Tag 21) weit über dem Ausgangsniveau. Durchgehend wenig Fehler begehen die XEn-Tiere, bei dieser Gruppe pendeln sich die Mittelwerte auf dem Niveau des Ausgangswertes ein. Im Vergleich zur Kontrollgruppe macht die Gruppe XEn während der gesamten Lernphase signifikant ($p < 0,05$) weniger Fehler. Die Tiere der Gruppe XEw öffnen eine nahezu gleichbleibende Anzahl falscher Löcher im mHBT. Zwischen den einzelnen Gruppen besteht ein signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied (siehe Tab. 14 und Abb. 36).

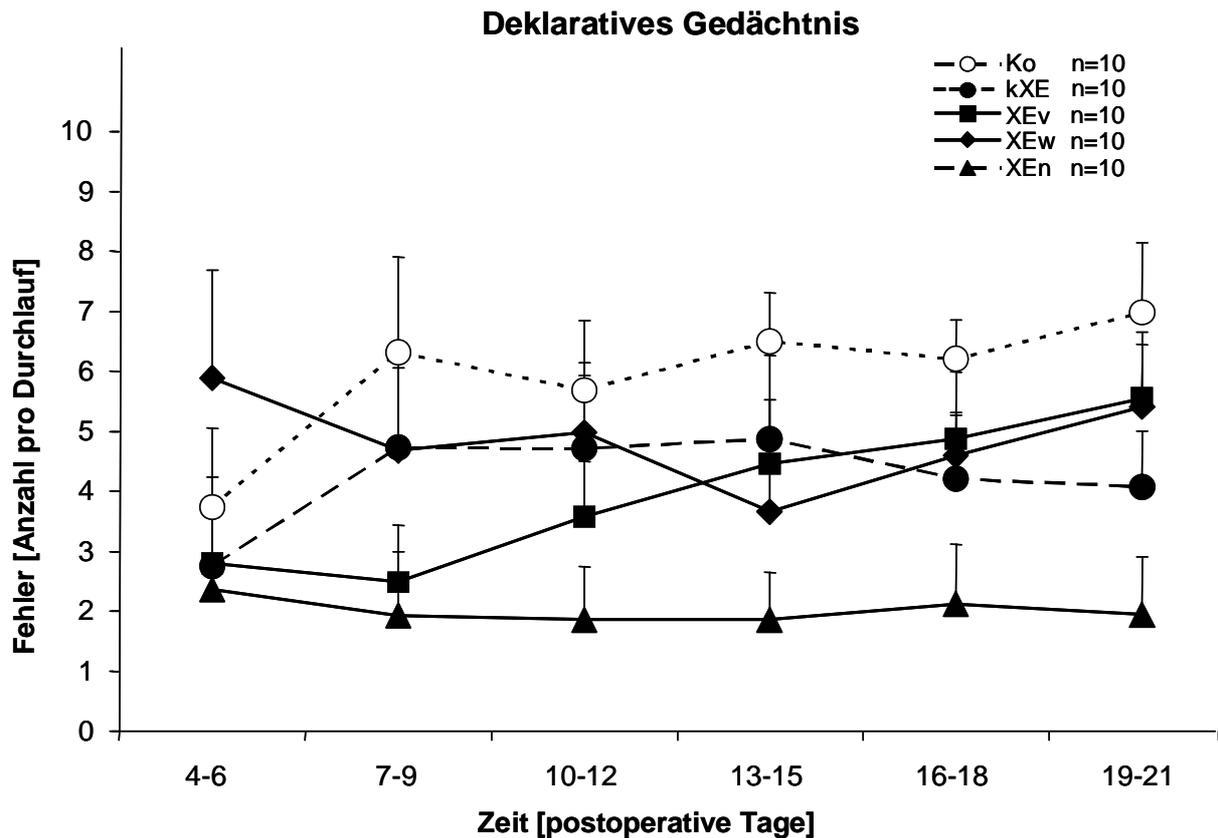


Abbildung 36: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ der Anzahl der Fehler (wrong choices) pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

Unterlassungsfehler (omission errors)

Tabelle 15: Anzahl der Unterlassungsfehler im mHBT

Tag	kXe (n=10)	XEv (n=10)	XEw (n=10)	XEn (n=10)*	Ko (n=10)*
4-6	1,7 ± 0,4	2,0 ± 0,4	1,4 ± 0,4	2,2 ± 0,3	2,0 ± 0,4
7-9	1,4 ± 0,4	1,8 ± 0,5	1,3 ± 0,4	2,1 ± 0,4	1,3 ± 0,4
10-12	1,1 ± 0,4	1,5 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,9 ± 0,4	0,9 ± 0,4
13-15	0,9 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,9 ± 0,4	0,4 ± 0,3
16-18	0,8 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,4	1,7 ± 0,4	0,3 ± 0,3
19-21	0,7 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,6 ± 0,3	2,0 ± 0,4	0,1 ± 0,1

Mittelwerte (MW) und Standardfehler ($\pm SEM$) der Unterlassungsfehler (Anzahl pro Durchlauf) aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko), zu den definierten Untersuchungs-

zeitpunkten. * Signifikanzen bestehen am Tag 21 und im zeitlichen Verlauf zwischen der Gruppe XEn und Ko ($p < 0,05$).

Bei Untersuchungsbeginn am 4. postoperativen Tag liegen die Mittelwerte aller Gruppen, also von XEv, XEw, XEn, Ko und kXE, relativ nahe beieinander. Über die nächsten 17 Tage lässt sich bei allen außer XEn ein Rückgang der Unterlassungsfehler verzeichnen. XEv, XEw und kXE zeigen einen ähnlichen, langsam absinkenden Verlauf der Mittelwerte und machen im Vergleich zu der Gruppe XEn weniger Fehler. Die Zahl der Unterlassungsfehler sinkt bei der Kontrollgruppe ab Tag 13 schneller als bei den Vergleichsgruppen (XEv, XEw, kXE und XEn) und erreicht den tiefsten Punkt an den Tagen 19 bis 21. Die XEn-Tiere haben von Anfang an höhere Werte bei den Unterlassungsfehlern und erreichen bis Testende nur eine geringgradige Verbesserung (siehe Tab. 15 und Abb. 37). Sowohl im zeitlichen Verlauf als auch an den letzten Tagen (Tag 19-21), ist die Zahl der Unterlassungsfehler bei der Gruppe XEn im Vergleich der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,05$) höher.

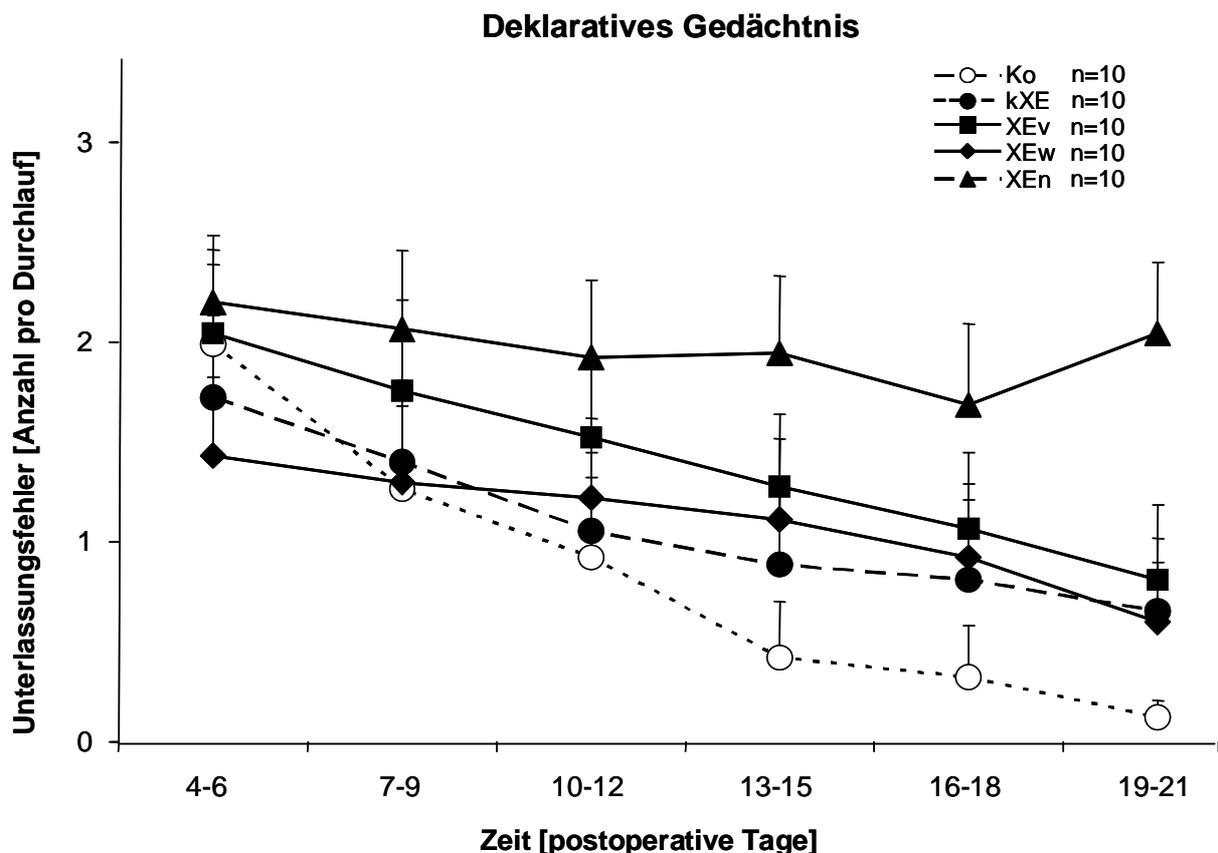


Abbildung 37: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ der Anzahl der Unterlassungsfehler pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

Wiederholer (repeated choices)

Tabelle 16: Anzahl der Wiederholer im mHBT

Tag	kXe (n=10)*	XEv (n=10)*	XEw (n=10)*	XEn (n=10)*	Ko (n=10)*
4-6	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,9 ± 0,3
7-9	1,0 ± 0,3	0,4 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,4 ± 0,2	1,5 ± 0,4
10-12	1,1 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,7 ± 0,3	1,3 ± 0,3
13-15	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,3	1,6 ± 0,3
16-18	0,9 ± 0,2	1,3 ± 0,4	1,0 ± 0,3	0,6 ± 0,3	1,3 ± 0,2
19-21	0,7 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,4 ± 0,2	1,8 ± 0,4

Mittelwerte (MW) und Standardfehler (±SEM) der Wiederholer (Anzahl pro Durchlauf) aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

** Signifikanzen ($p < 0,05$) bestehen am Tag 21 zwischen jeweils einer der EKZ-Gruppen im Vergleich mit der Kontrollgruppe.*

Die Mittelwerte der Wiederholer präsentieren sich uneinheitlich, bei den kXE Tieren steigt die Anzahl der Wiederholer kontinuierlich, bis sie an den Tagen 10-12 ein Maximum erreicht und sich bis Tag 18 in diesem Bereich fortbewegt. Anschließend sinkt die Wiederholerzahl wieder auf den Ausgangsbereich. Tiere aus den Gruppen XEv und XEn zeigen zunächst eine sinkende Anzahl von Wiederholungsfehler, ab dem 7. Tag lässt sich keine Tendenz mehr feststellen. Der Ausgangswert der XEn-Tiere liegt über dem Endwert dazwischen schwankt der Mittelwert (Wiederholer) jedoch ohne erkennbaren Trend. Insgesamt liegen die Werte der Kontrollgruppe über den Werten der anderen Gruppen, der letzte Wert (Tag 19-21) stellt das absolute Maximum aller Gruppen dar (siehe Tab. 16 und Abb. 38). Die EKZ-Gruppen (XEv, XEw, XEn und kXE) begehen im jeweiligen Einzelvergleich mit der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,05$) weniger Wiederholer als die Kontrollgruppe.

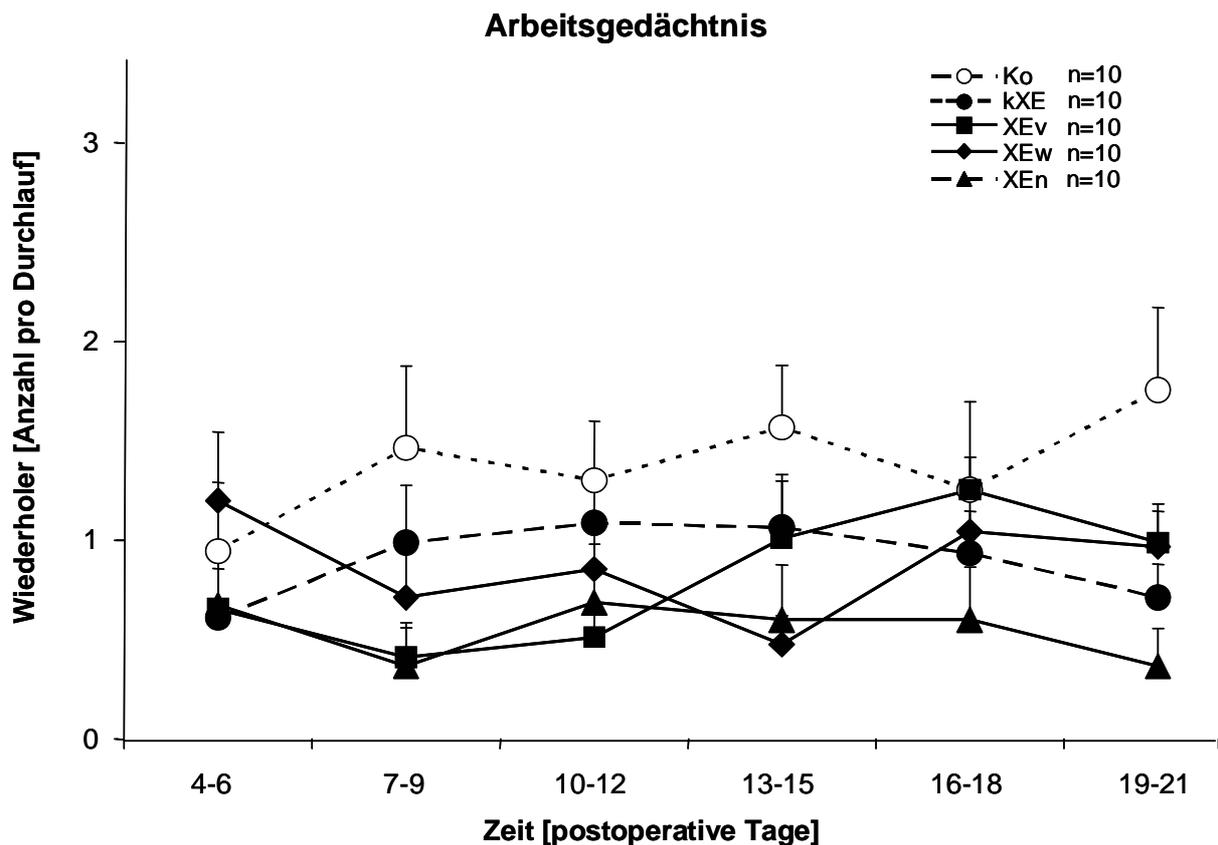


Abbildung 38: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ der Anzahl der Wiederholer pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

3.3.3.2 Verhaltensparameter

Auch die Verhaltensparameter können mit dem mHBT erfasst werden, man unterscheidet grob zwischen Angstverhalten, Explorationsverhalten und Sozialverhalten (Latenz bis zum ersten Boardbesuch zählt sowohl zum Angstverhalten als auch zum Explorationsverhalten).

Das Angstverhalten wird beschrieben durch die Anzahl der Boardbesuche, der Immobilität und der auf dem Board verbrachten Gesamtzeit. Die Anzahl der Lochbesuche, die Latenz bis zum ersten Lochbesuch und das Aufrichten auf die Hinterbeine (Männchen machen) zählen zum Explorationsverhalten. Durch die Anzahl und Zeit der Gruppenkontakte wird das Sozialverhalten beurteilt.

Auf die Darstellung der Parameter, bei denen sich keine signifikanten Unterschiede ergaben, wurde verzichtet.

Anzahl der Boardbesuche (board entries)

Tabelle 17: Anzahl der Boardbesuche im mHBT

Tag	kXe (n=10)	XEv (n=10)*	XEw (n=10)*	XEn (n=10)*	Ko (n=10)*
4-6	9,0 ± 1,1	7,2 ± 0,7	9,7 ± 1,2	9,4 ± 1,3	14,1 ± 2,3
7-9	9,2 ± 1,6	8,0 ± 1,1	7,3 ± 0,8	8,4 ± 1,4	12,6 ± 2,0
10-12	6,9 ± 1,0	8,0 ± 1,4	8,6 ± 1,3	10,1 ± 1,7	11,0 ± 2,7
13-15	6,7 ± 0,7	8,3 ± 1,2	8,3 ± 1,5	9,0 ± 1,6	7,8 ± 1,4
16-18	5,9 ± 0,5	8,5 ± 1,5	8,3 ± 1,7	9,1 ± 1,5	6,4 ± 1,0
19-21	5,6 ± 0,5	7,2 ± 1,0	7,5 ± 1,3	8,0 ± 1,3	6,1 ± 1,2

*Mittelwerte (MW) und Standardfehler (\pm SEM) der Boardbesuche (Anzahl pro Durchlauf) aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten. * Signifikanzen ($p < 0,05$) bestehen im zeitlichen Verlauf beim Einzelvergleich der einzelnen Xenon-Gruppen (XEv, XEw und XEn) mit der Kontrollgruppe.*

Die Mittelwerte der Anzahl der Boardbesuche sinken bei den Kontroll- und kXE-Tieren in nicht linearem Verlauf und liegen am Ende der getesteten Lernphase unter den Werten der anderen Gruppen. Zu Beginn der Untersuchung betreten die Kontrolltiere das Hole-Board öfter als Tiere aus den anderen Gruppen (kXE, XEv, XEw und XEn), ab Tag 13 verläuft die Kurve der Kontrolltiere fast parallel mit der Kurve der kXETiere. Bei den Tieren, die Xenon erhalten haben (XEv, XEw und XEn) schwanken die Mittelwerte ohne erkennbare Tendenz. Die Anzahl der Boardbesuche sinkt im zeitlichen Verlauf bei allen Gruppen signifikant ($p < 0,05$). Die Gruppen XEv, XEw und XEn besuchen im zeitlichen Verlauf gesehen, jeweils signifikant seltener ($p < 0,05$) das Board als die Kontrollgruppe (siehe Tab. 17 und Abb. 39).

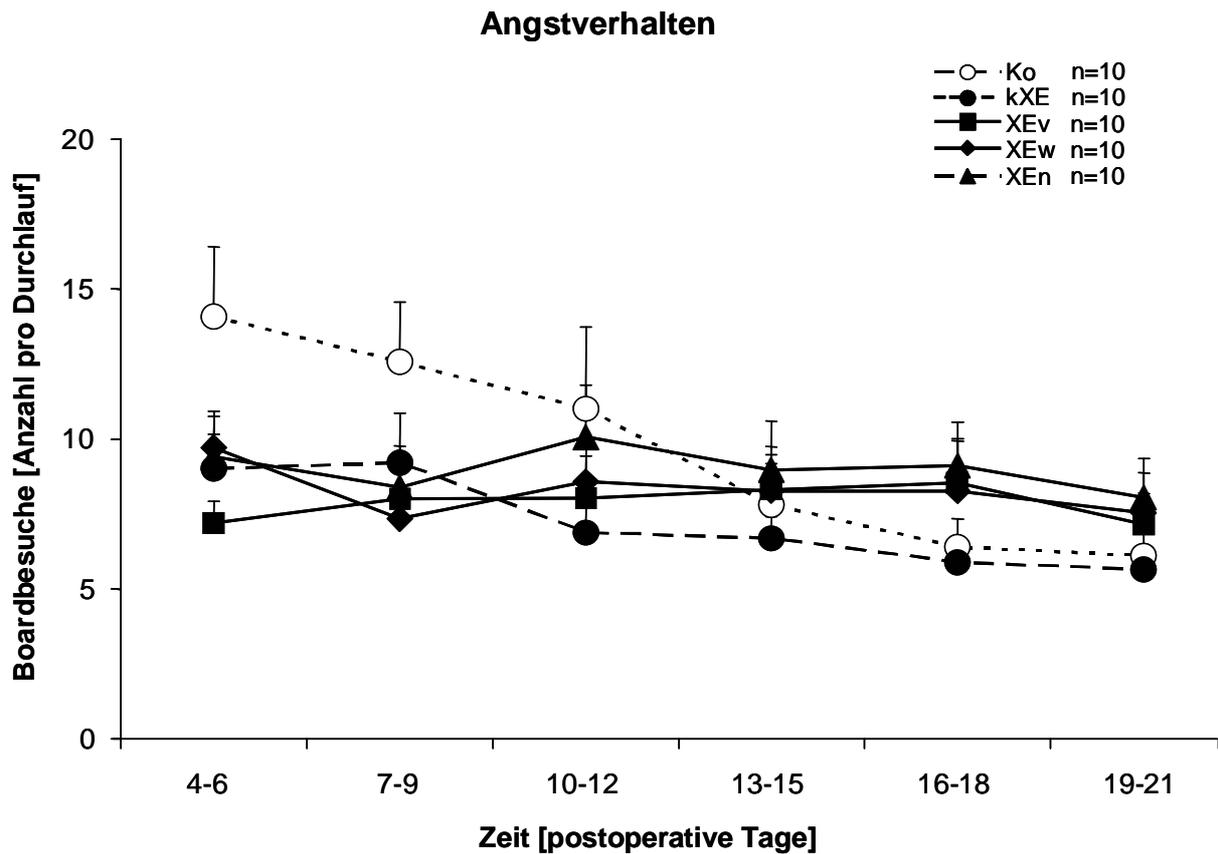


Abbildung 39: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ der Boardbesuche (Anzahl pro Durchlauf) im mHBT aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

Immobilität

Tabelle 18: Immobilität im mHBT

Tag	kXe (n=10)*	XEv (n=10)	XEw (n=10)	XEn (n=10)	Ko (n=10)*
4-6	4 ± 1	8 ± 4	8 ± 4	9 ± 2	10 ± 4
7-9	7 ± 2	9 ± 4	10 ± 4	15 ± 5	7 ± 3
10-12	6 ± 3	12 ± 4	12 ± 6	15 ± 5	4 ± 3
13-15	6 ± 3	9 ± 3	14 ± 7	21 ± 6	3 ± 3
16-18	9 ± 5	8 ± 3	13 ± 7	18 ± 6	3 ± 3
19-21	8 ± 5	6 ± 3	6 ± 4	18 ± 7	0 ± 0

Mittelwerte (MW) und Standardfehler ($\pm SEM$) der Dauer der Immobilität in Prozent (%) aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw),

Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.
 * Signifikanzen ($p < 0,05$) bestehen zwischen den Gruppen kXE und Ko sowie XEn und Ko.

Die Werte der Immobilitätsphasen bewegen sich bei der kXE-Gruppe während des ganzen Tests auf einem niedrigen Niveau. Die Tiere aus den Gruppen XEv, XEw und XEn, sowie Ko zeigen am Tag 4 annähernd gleich lange Immobilitätsphasen, danach sinken die Werte der Kontrollgruppe rasch, um sich denen der kXEGruppe anzugleichen. Die Gruppe XEn zeigt tendenziell bis Tag 15 einen ansteigenden Verlauf der Immobilitätsphasen, nach dem Maximum an den Tagen 13 bis 15 verweilen die Werte auf gleich bleibendem Niveau. Bei den anderen beiden Xenon-Gruppen (XEv, XEw) pendeln die Werte der immobilen Phasen unter 14 %, wobei beide Gruppen an den letzten beiden Untersuchungstagen einen starken Abfall der Werte aufweisen (siehe Tab. 18 und Abb. 40). Es bestehen signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der kXE-Gruppe ($p < 0,05$) sowie der Kontrollgruppe und der Gruppe XEn ($p < 0,05$), wobei jeweils die Kontrollgruppe die kürzeren Immobilitätsphasen zeigt.

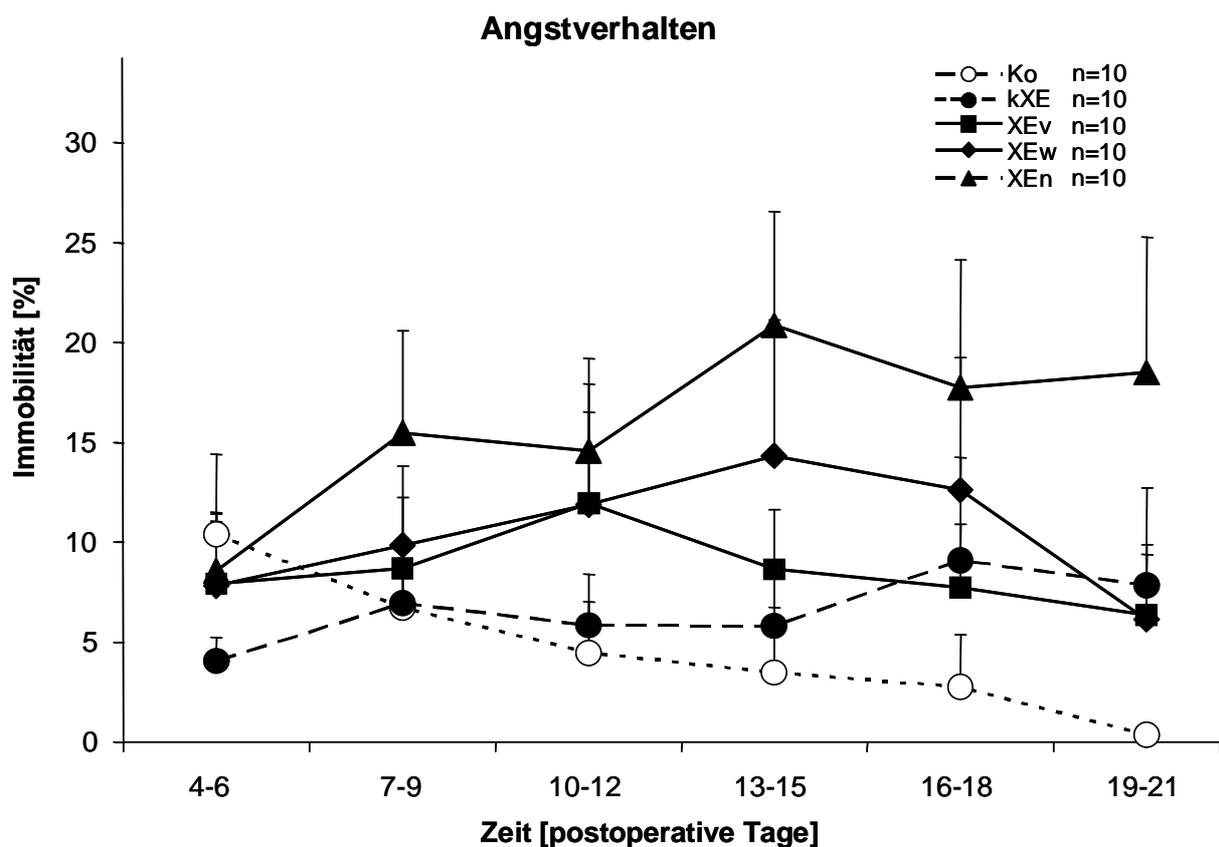


Abbildung 40: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ der Dauer der Immobilität (%) pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

Auf dem Board verbrachte Gesamtzeit (time on board)

Tabelle 19: Auf dem Board verbrachte Gesamtzeit (im mHBT)

Tag	kXe (n=10)	XEv (n=10)	XEw (n=10)	XEn (n=10)*	Ko (n=10)*
4-6	19 ± 3	17 ± 5	28 ± 5	16 ± 5	25 ± 4
7-9	22 ± 4	21 ± 5	22 ± 5	14 ± 4	29 ± 3
10-12	25 ± 4	24 ± 4	25 ± 4	17 ± 3	33 ± 3
13-15	24 ± 3	27 ± 4	23 ± 3	18 ± 3	35 ± 3
16-18	25 ± 4	30 ± 3	27 ± 4	20 ± 3	33 ± 3
19-21	27 ± 4	31 ± 4	30 ± 3	16 ± 4	35 ± 3

*Mittelwerte (MW) und Standardfehler (\pm SEM) der auf dem Board verbrachten Zeit in Prozent (%) aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten. * Signifikanzen ($p < 0,05$) bestehen zwischen der Gruppe XEn und der Kontrollgruppe sowohl im zeitlichen Verlauf als auch am Tag 21.*

Ab den Tagen 4 bis 6 verbringt die Kontrollgruppe mehr Zeit auf dem Hole-Board als die EKZ-Gruppen (kXE, XEv, XEw und XEn), dies dauert bis Tag 15 an, dann nähern sich alle Gruppen außer der XEn-Gruppe dem Niveau der Ko an. Die Kontrollgruppe ist insgesamt am längsten auf dem Brett, die Kurve dieser Gruppe zeigt erst einen ansteigenden und dann einen abfallenden Verlauf. Die Mittelwerte der auf dem Board verbrachten Gesamtzeit steigen bei den Gruppen XEv, XEw und kXE unregelmäßig an, wobei die kXE und die XEv-Tiere an den Tagen 4 bis 6 Minimalwerte aufweisen. Bei der XEn-Gruppe verläuft die Kurve der auf dem Board verbrachten Zeit unregelmäßig, die Mittelwerte liegen insgesamt niedriger als bei den Gruppen kXE, XEv, XEw und Ko. Insgesamt verbringt die Gruppe XEn die wenigste Zeit auf dem Brett (siehe Tab. 19 und Abb. 41). Die XEn-Tiere verbringen während der ganzen Lernphase signifikant weniger Zeit auf dem Board als die Kontrolltiere ($p < 0,05$). Auch am letzten Untersuchungstag ist dieser Unterschied zur Kontrollgruppe noch signifikant ($p < 0,05$).

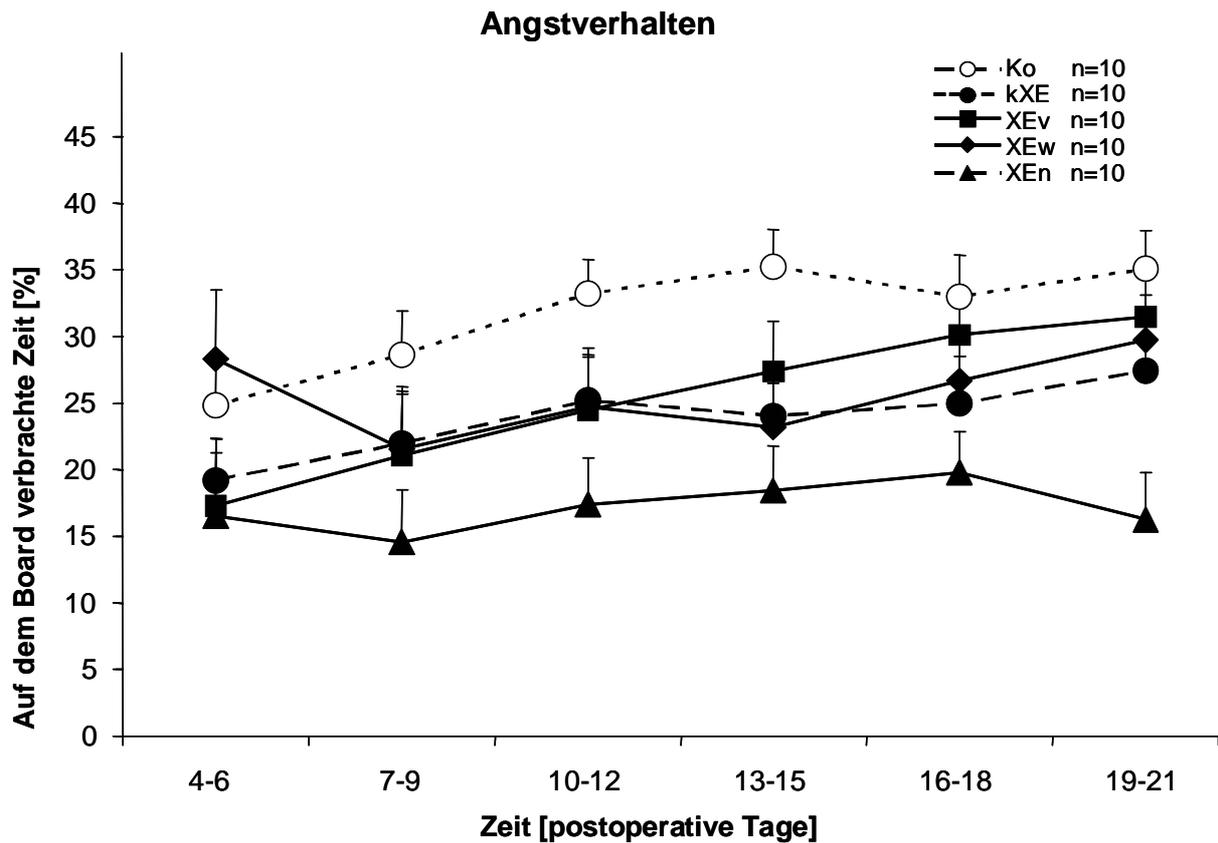


Abbildung 41: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ der auf dem Board verbrachten Zeit (%) pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

Anzahl der Lochbesuche (board entries)

Tabelle 20: Anzahl der Lochbesuche im mHBT

Tag	kXe (n=10)	XEv (n=10)	XEw (n=10)	XEn (n=10)*	Ko (n=10)*
4-6	5 ± 1	4 ± 2	9 ± 2	4 ± 2	6 ± 2
7-9	7 ± 2	4 ± 1	7 ± 2	3 ± 2	9 ± 2
10-12	8 ± 2	6 ± 1	8 ± 2	4 ± 1	9 ± 2
13-15	8 ± 2	7 ± 2	6 ± 1	4 ± 1	11 ± 1
16-18	7 ± 2	8 ± 2	8 ± 1	4 ± 1	10 ± 1
19-21	7 ± 1	9 ± 2	9 ± 1	3 ± 1	12 ± 1

Mittelwerte (MW) und Standardfehler ($\pm SEM$) der Anzahl der Lochbesuche aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten. * Signifikanzen

($p < 0,05$) bestehen zwischen der Gruppe XEn und der Kontrollgruppe sowohl im zeitlichen Verlauf als auch am Tag 21.

Anfangs liegen die Gruppen alle auf ähnlichem Niveau. Die Gruppen XEv, kXE und Ko zeigen einen schwankend ansteigenden Verlauf der Lochbesuche. Ab Tag 19 gleichen sich die genannten Xenongruppen noch näher an die Ko an. Die Anzahl der Lochbesuche verlaufen bei den XEw-Tieren unregelmäßig. Die Gruppe XEn zeigt einen nahezu linearen Verlauf, insgesamt besuchen diese Tiere die wenigsten Löcher. Die Gruppe XEn besucht während der gesamten Lernphase signifikant ($p < 0,05$) weniger Löcher pro Durchlauf als die Kontrollgruppe, betrachtet man den letzten Untersuchungstag nochmals gesondert besteht auch hier mit $p < 0,05$ noch dieser signifikante Unterschied zwischen den beiden genannten Gruppen (siehe Tab. 20 und Abb. 42).

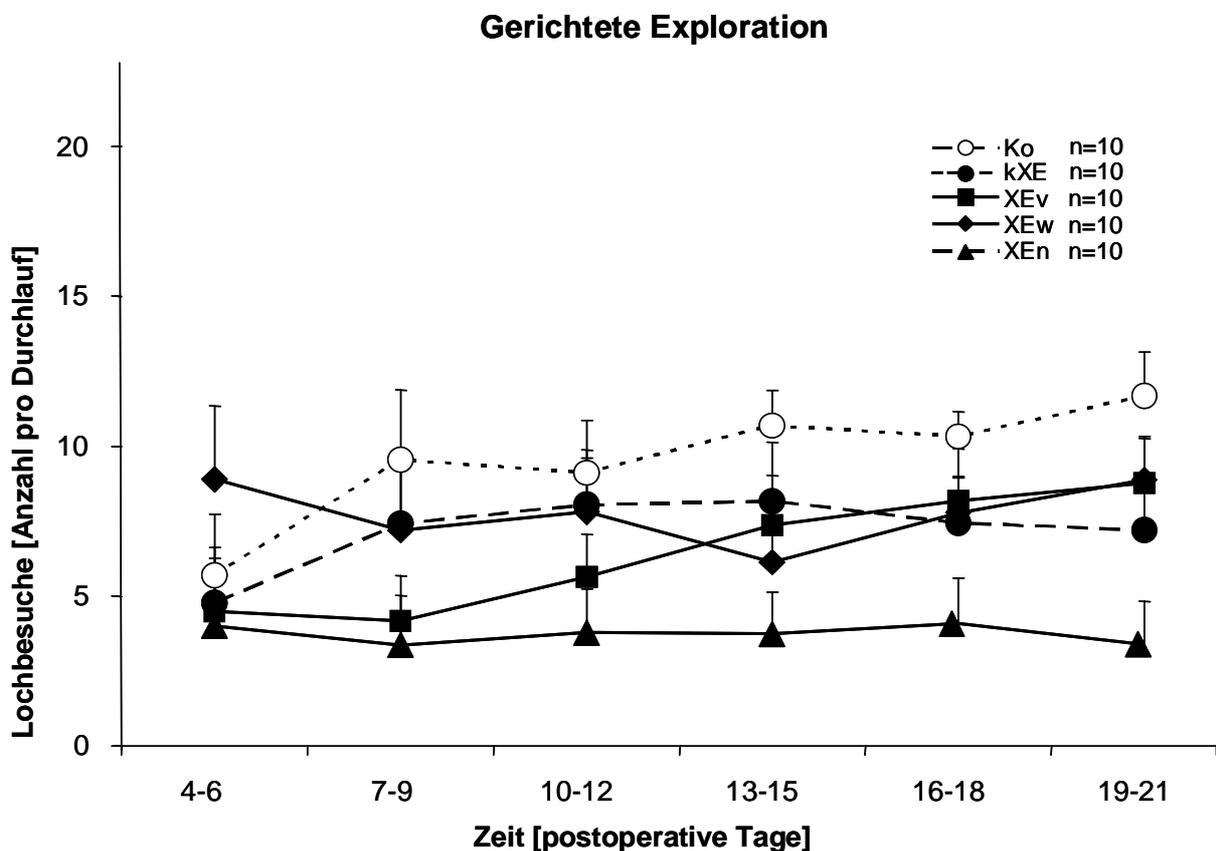


Abbildung 42: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ der Anzahl der Lochbesuche pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko), zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

Latenz erster Lochbesuch

Tabelle 21: Latenz erster Lochbesuch im mHBT

Tag	kXe (n=10)	XEv (n=10)	XEw (n=10)	XEn (n=10)*	Ko (n=10)*
4-6	261 ± 72	394 ± 79	233 ± 73	406 ± 72	333 ± 71
7-9	208 ± 64	325 ± 81	212 ± 75	389 ± 71	205 ± 73
10-12	173 ± 67	221 ± 66	169 ± 61	320 ± 70	146 ± 66
13-15	152 ± 63	205 ± 61	142 ± 55	329 ± 72	64 ± 39
16-18	160 ± 72	170 ± 70	106 ± 55	282 ± 73	49 ± 35
19-21	124 ± 63	125 ± 67	87 ± 51	337 ± 70	12 ± 5

Mittelwerte (MW) und Standardfehler (\pm SEM) der Latenz des ersten Lochbesuchs (s) aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XE_v), Xenon während EKZ (XE_w), Xenon nach EKZ (XE_n) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten. * Signifikanzen ($p < 0,05$) bestehen zwischen der Gruppe XE_n und der Kontrollgruppe sowohl im zeitlichen Verlauf als auch am Tag 21.

Insgesamt gesehen beginnen alle Gruppen mit etwa gleichen Latenzzeiten und verzeichnen gegen Versuchsende sinkende Werte. Die Werte der Gruppen kXE, XE_v, XE_w und Ko fallen ähnlich schnell ab, wobei die Kontrollgruppe an den letzten drei Tagen (Tag 19 bis 21) mit einem Minimum weit unter den Werten der anderen Gruppen liegt. Die Mittelwerte der Latenzen bis zum ersten Lochbesuch verlaufen in der Gruppe XE_n in einer unregelmäßigen Kurve mit leicht sinkender Tendenz, diese Gruppe hat fast immer die höchsten Latenzen. Die niedrigsten Latenzzeiten erreichen die Kontrollgruppe und die Gruppe XE_w, die Werte liegen während der ganzen Lernphase unter dem Ausgangswerten. Die Latenzzeiten für den ersten Lochbesuch liegen bei den XE_n-Tieren während der gesamten Versuchsphase signifikant ($p < 0,05$) über den Zeiten der Kontrolltiere. Bei der Betrachtung des letzten Untersuchungstages ergibt es sich, dass die XE_n-Tiere signifikant ($p < 0,05$) längere Zeit für den ersten Lochbesuch benötigen als die Kontrolltiere (siehe Tab. 21 und Abb. 43).

Gerichtete Exploration

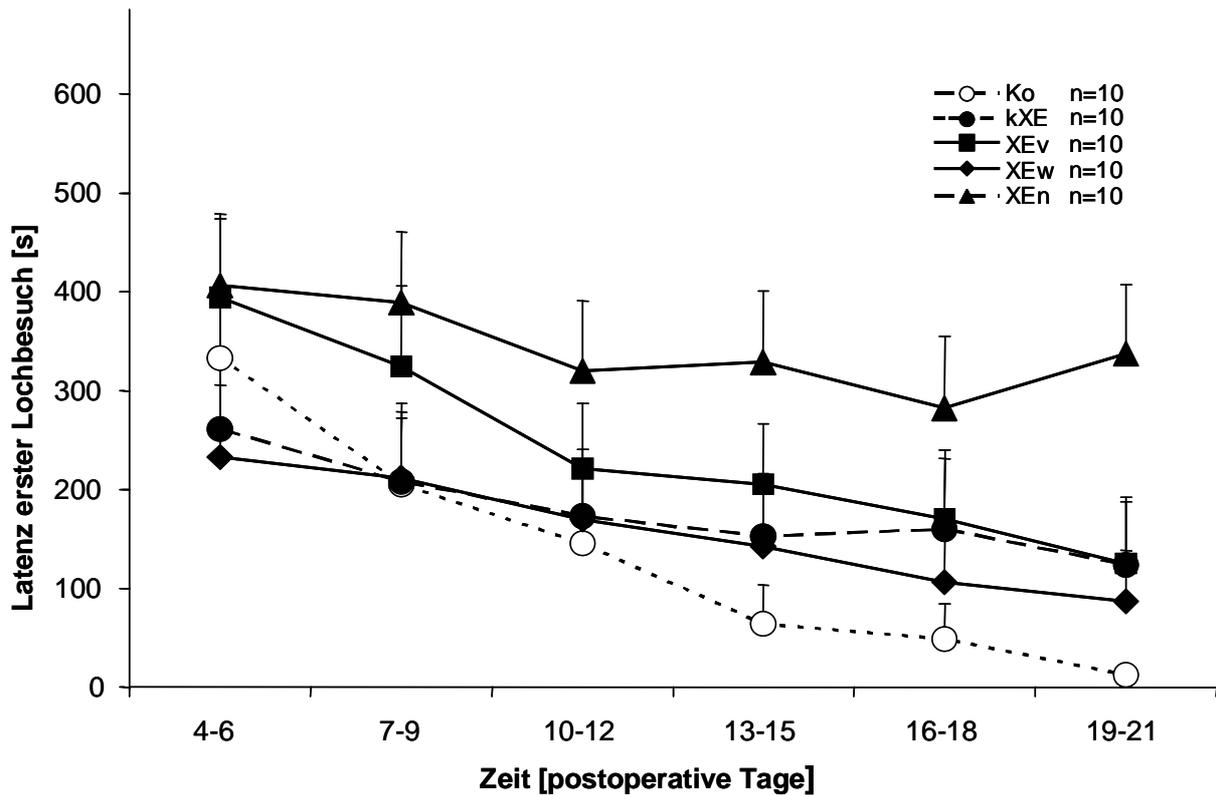


Abbildung 43: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ der Latenz des ersten Lochbesuches (s) pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

Anzahl des Männchen machen

Tabelle 22: Anzahl der „Männchen machen“ im mHBT

Tag	kXe (n=10)*	XEv (n=10)*	XEw (n=10)*	XEn (n=10)	Ko (n=10)*
4-6	4,3 ± 0,9	4,5 ± 0,9	4,4 ± 0,8	6,8 ± 1,8	9,9 ± 2,0
7-9	4,5 ± 1,2	3,3 ± 0,8	3,4 ± 0,6	5,6 ± 1,5	7,4 ± 1,8
10-12	2,9 ± 0,7	3,7 ± 0,9	4,3 ± 0,9	6,3 ± 1,6	5,3 ± 2,0
13-15	3,0 ± 0,8	4,3 ± 0,9	3,9 ± 1,0	4,2 ± 0,9	3,0 ± 0,9
16-18	2,8 ± 0,8	5,5 ± 1,4	4,4 ± 1,8	3,9 ± 0,5	1,7 ± 0,5
19-21	2,7 ± 0,8	4,3 ± 1,0	4,0 ± 1,1	4,2 ± 0,8	1,5 ± 0,4

Mittelwerte (MW) und Standardfehler ($\pm SEM$) der Anzahl der Männchen pro Durchlauf aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

* Signifikanzen ($p < 0,05$) bestehen im zeitlichen Verlauf zwischen jeweils der Kontrollgruppe und der Gruppe XEv, XEw und kXE.

kXE-Tiere, XEv- und XEw-Tiere befinden sich anfangs auf einem Niveau, XEn-Tiere richten sich zu Testbeginn etwas öfter auf die Hinterbeine auf. Die Mittelwerte der ungerichteten Exploration (Männchen machen) verlaufen bei allen vier EKZ-Gruppen (XEv, XEw, XEn und kXE) ähnlich schwankend, bei der kXE-Gruppe sinkt im Verlauf der Testphase die Anzahl der Männchen geringgradig. Die Mittelwerte der Kontrollgruppe sind zu Beginn am höchsten und fallen dann rasch ab. Vergleicht man jeweils die Kontrollgruppe mit der kXE-Gruppe und der XEv-Gruppe sowie der XEw-Gruppe, dann sieht man, dass im zeitlichen Verlauf ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen diesen Gruppen besteht. (siehe Tab. 22 und Abb. 44).

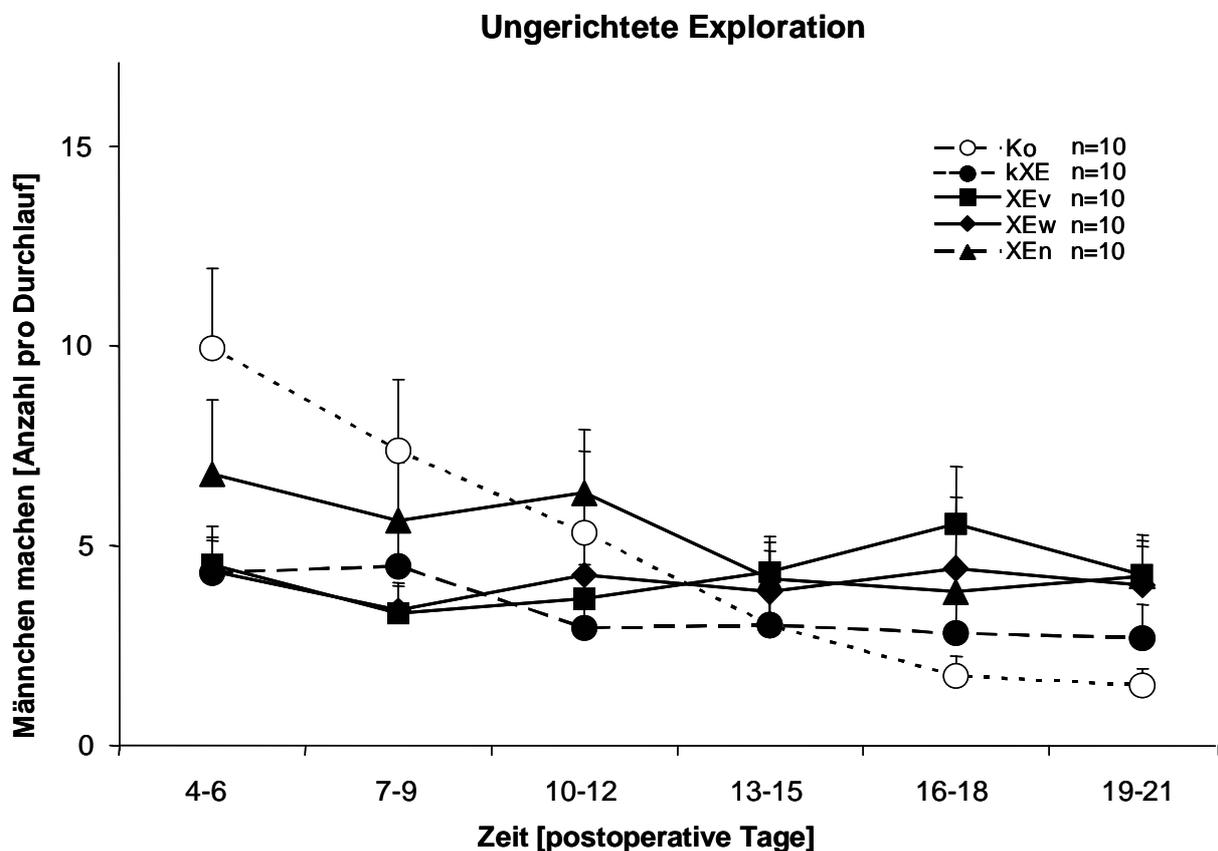


Abbildung 44: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ des „Männchen machen“ pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

Gruppenkontakte (group contact)

Tabelle 23: Gruppenkontakte im mHBT

Tag	kXe (n=10)*	XEv (n=10)	XEw (n=10)	XEn (n=10)*	Ko (n=10)*
4-6	10,3 ± 2,7	6,4 ± 1,5	4,2 ± 1,4	10,2 ± 2,3	3,5 ± 0,8
7-9	6,1 ± 1,7	4,5 ± 1,2	5,7 ± 2,3	7,2 ± 1,6	2,2 ± 0,6
10-12	4,5 ± 1,9	2,5 ± 0,6	2,1 ± 0,8	5,0 ± 1,3	1,6 ± 0,7
13-15	3,3 ± 0,9	2,8 ± 0,9	1,7 ± 0,4	3,1 ± 1,0	1,1 ± 0,2
16-18	3,0 ± 0,9	2,0 ± 0,5	1,5 ± 0,3	2,9 ± 0,5	0,9 ± 0,2
19-21	2,4 ± 0,7	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,3	3,0 ± 0,7	0,9 ± 0,2

*Mittelwerte (MW) und Standardfehler (\pm SEM) der Anzahl der Gruppenkontakte in Prozent (%) pro Durchlauf aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten. * Signifikanzen ($p < 0,05$) bestehen beim Vergleich der kXE-Gruppe mit der Ko und der Gruppe XEn mit der Kontrollgruppe sowie am 21. Tag bei der Gruppe XEn im Vergleich mit der Ko.*

Anfangs liegen die Mittelwerte des Gruppenkontakts weit auseinander, kXE- und XEn-Tiere suchen zu Beginn der Lernphase oft den Kontakt zu ihren Artgenossen, die Kontrollgruppe und die XEw-Gruppe beginnen den Test mit niedrigen Werten, die XEv-Tiere liegen zwischen den beiden Fraktionen. Während die kXE-Tiere und die Tiere der Gruppe XEw einen fast linearen Verlauf der Mittelwerte aufweisen, sinken die Werte der anderen Gruppen und gleichen sich ab Tag 14 den Werten der kXE- und XEw-Gruppe an. Am letzten Untersuchungstag suchen die XEn-Tiere signifikant häufiger ($p < 0,05$) den Kontakt zur Gruppe als die Kontrollgruppe. Die vermehrte Affinität der XEn-Tiere zur Gruppe im Gegensatz zu den Kontrolltieren ist auch über die gesamte Lernphase signifikant ($p < 0,05$). Zudem erreicht die Häufigkeit der Gruppenkontakte bei den kXE-Tieren signifikant höhere Werte ($p < 0,05$) im Vergleich zu den Kontrolltieren (Tab. 23 und Abb. 45).

Sozialverhalten

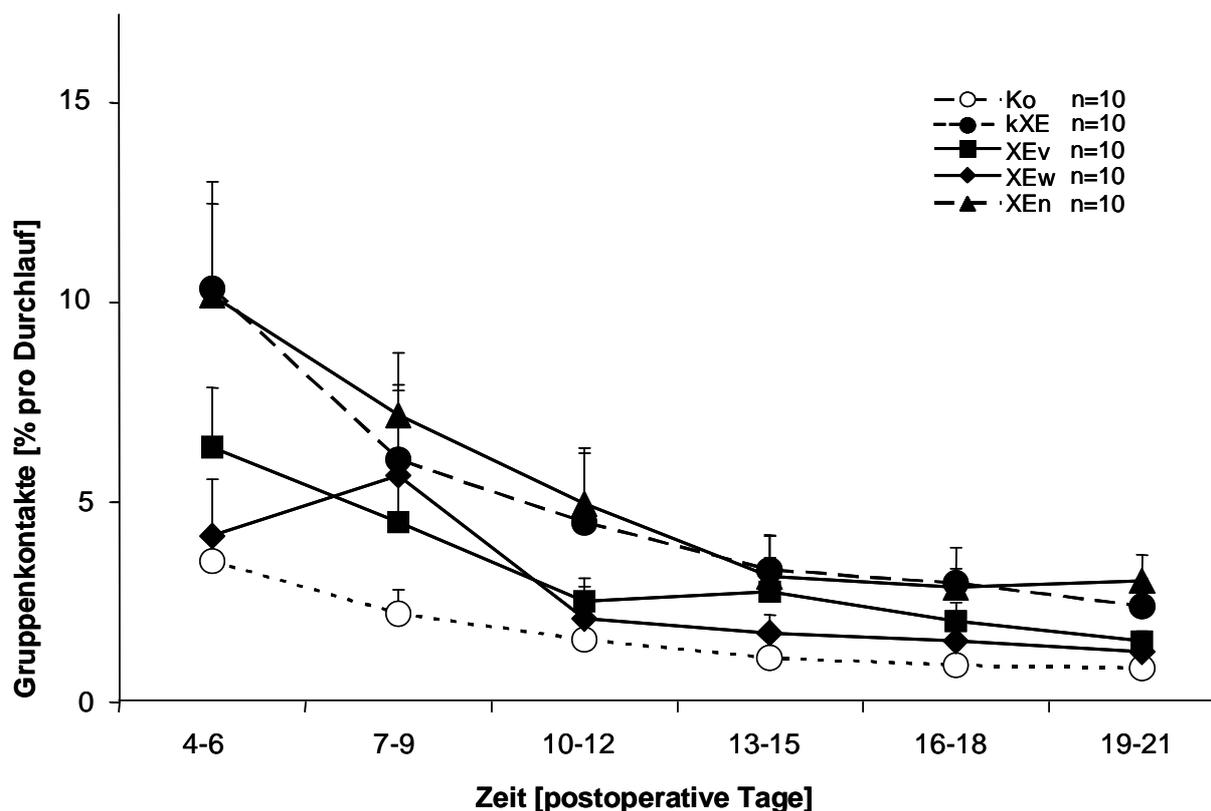


Abbildung 45: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ der Gruppenkontaktdauer pro Durchlauf (%) im mHBT aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

3.3.3.3 Motorische Parameter

Motorische Parameter werden im mHBT durch die Zahl der Linienübertretungen, die Fresszeit einer Futterbelohnung, die frustranen Lochbesuche und die Zeit, die ein Tier zum Öffnen eines Loches braucht, beurteilt. Im folgenden Abschnitt sind die Linienübertretungen und die Fresszeit pro Futterbelohnung aufgeführt.

Linienübertretungen (line crossings)

Die Versuchsarena ist mit aufgeklebten Markierungen in vier gleich große Teilbereiche aufgeteilt, übertritt ein Tier mit dem Kopf und beiden Vorderpfoten eine dieser Markierungen wird das als Linienübertretung gewertet.

Tabelle 24: Anzahl der Linienübertretungen im mHBT

Tag	kXe (n=10)*	XEv (n=10)	XEw (n=10)	XEn (n=10)*	Ko (n=10)*
4-6	1,3 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,2	1,5 ± 0,2	2,8 ± 0,4
7-9	1,4 ± 0,3	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2	2,8 ± 0,3
10-12	1,4 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,2	2,5 ± 0,3
13-15	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,2	2,6 ± 0,3
16-18	1,7 ± 0,3	1,5 ± 0,2	1,7 ± 0,3	1,6 ± 0,4	2,4 ± 0,2
19-21	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,4	2,4 ± 0,3

Mittelwerte (MW) und Standardfehler (\pm SEM) der Anzahl der Linienübertretungen pro Durchlauf aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten. * Signifikanzen ($p < 0,05$) bestehen bei der kXE- und der XEn-Gruppe im jeweiligen Einzelvergleich mit der Kontrollgruppe.

Die Gruppen XEv, XEw, XEn und kXE liegen bei Versuchsbeginn auf einem Niveau, die Kontrollgruppe hat einen höheren Ausgangswert. Alle Gruppen, mit Ausnahme der Kontrollgruppe, verzeichnen mit unregelmäßigen Schwankungen einen leichten Anstieg der Mittelwerte. Die Zahl der Linienüberquerungen ist bei der Kontrollgruppe durchgehend höher als bei den EKZ-Gruppen (XEv, XEw, XEn und kXE), insgesamt zeigen die Tiere in dieser Gruppe einen leicht sinkenden Verlauf der Linienübertretungen. Die Zahl der Linienübertretungen ist sowohl bei der kXE-Gruppe als auch der XEn-Gruppe im Einzelvergleich mit der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,05$) erniedrigt (siehe Tab. 24 und Abb. 46).

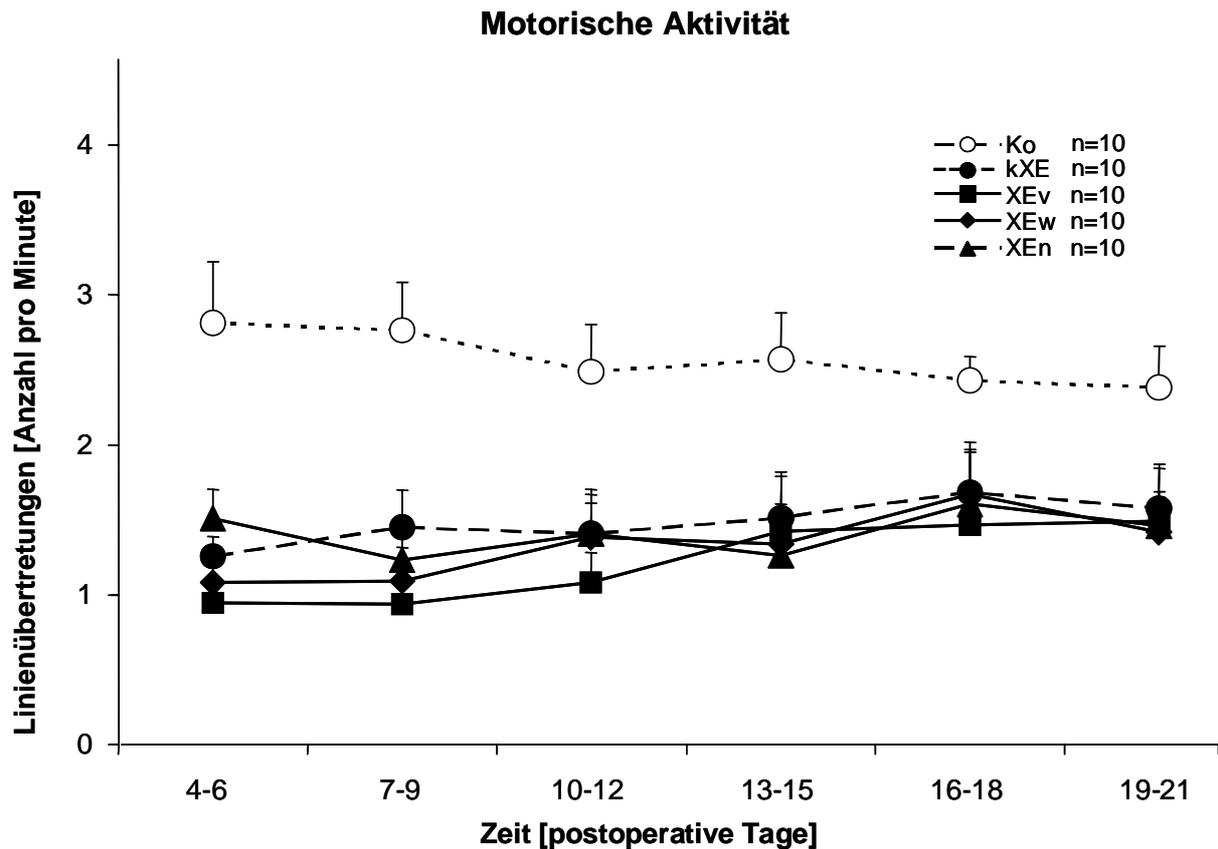


Abbildung 46: Graphische Darstellung der MW±SEM der Linienübertretungen pro Minute im mHBT aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.

Fresszeit einer Futterbelohnung (time per food intake)

Tabelle 25: Fresszeit einer Futterbelohnung im mHBT

Tag	kXe (n=10)	XEv (n=10)	XEw (n=10)*	XEn (n=10)	Ko (n=10)*
4-6	23,3 ± 3,8	22,6 ± 3,1	31,4 ± 4,3	40,2 ± 9,4	14,6 ± 3,3
7-9	20,7 ± 3,4	15,0 ± 1,4	27,7 ± 3,6	34,8 ± 5,6	13,3 ± 1,4
10-12	24,0 ± 7,5	18,0 ± 3,6	22,6 ± 2,9	28,1 ± 4,0	12,8 ± 1,7
13-15	21,0 ± 4,2	15,6 ± 2,7	20,3 ± 3,7	25,2 ± 4,7	11,4 ± 1,6
16-18	14,9 ± 3,0	12,8 ± 1,4	19,1 ± 4,1	21,8 ± 7,5	11,1 ± 1,3
19-21	15,2 ± 3,2	12,3 ± 1,8	20,7 ± 4,3	32,0 ± 17,4	10,4 ± 1,0

Mittelwerte (MW) und Standardfehler (±SEM) der Fresszeit (s) einer Futterbelohnung pro Durchlauf aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungs-

zeitpunkten. Signifikanz ($p < 0,05$) besteht im zeitlichen Verlauf beim Vergleich der XEw mit der Kontrollgruppe.

Bei der Fresszeit pro Futterbelohnung liegen die Gruppen anfangs weit auseinander, am schnellsten fressen Tiere aus der Kontrollgruppe, am langsamsten die XEn-Tiere. Ab Tag 6 erreicht die Gruppe XEv annähernd das Niveau der Kontrollgruppe, wobei die Kurve der Kontrollgruppe beinahe linear verläuft. Tiere aus den Gruppen XEw und kXE zeigen einen unheitlichen Verlauf, die Kurven kreuzen sich bei insgesamt sinkender Tendenz mehrmals. Gegen Versuchsende sinkt die Fresszeit der XEn-Gruppe rapide, so dass an den letzten Untersuchungstagen (Tag 19-21) alle Gruppen auf einem ähnlichen Niveau liegen (siehe Tab. 25 und Abb. 47). Die Zugehörigkeit zu den verschiedenen Gruppen hat einen signifikanten ($p < 0,05$) Einfluss auf die Fresszeit pro Futterbelohnung. Im Einzelvergleich mit der Kontrollgruppe hat die Gruppe XEw eine signifikant ($p < 0,05$) längere Fresszeit.

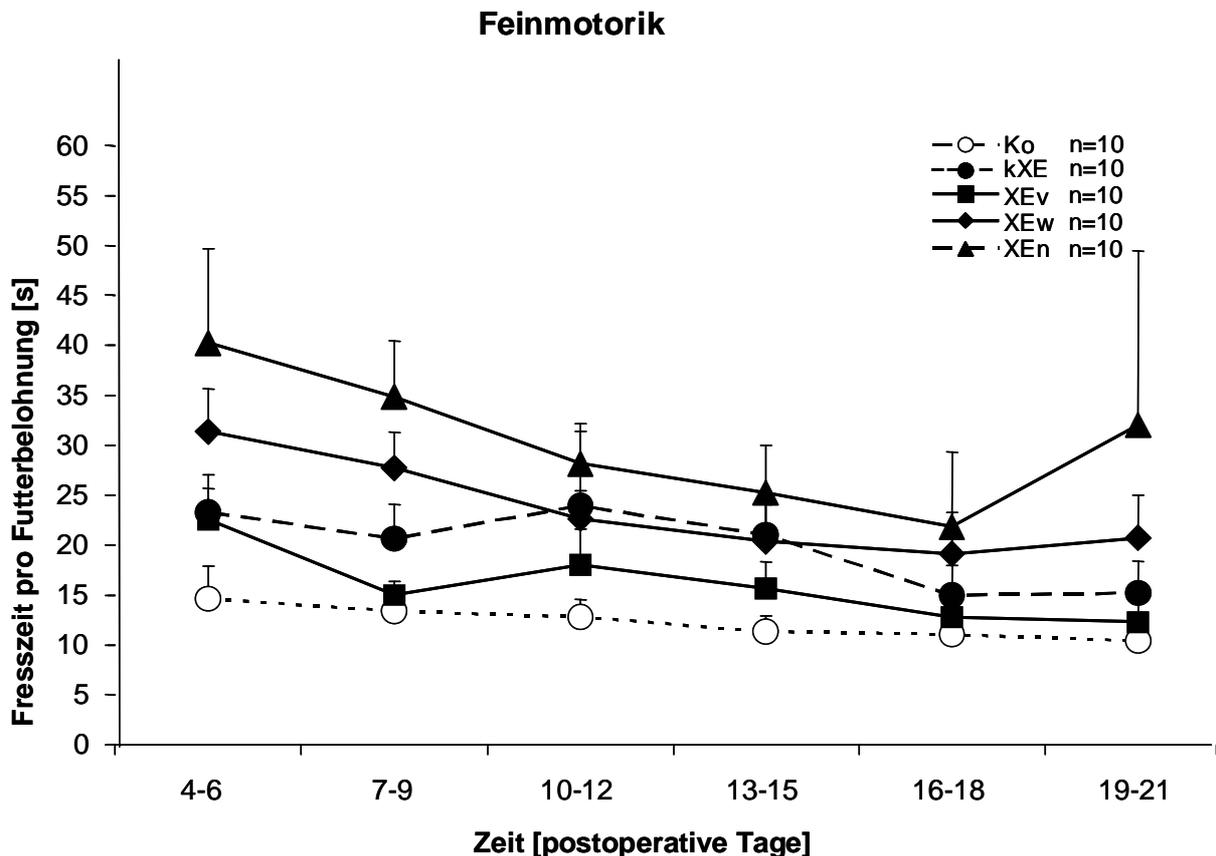


Abbildung 47: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ der Fresszeit pro Futterbelohnung (s) im mHBT aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) zu den definierten Untersuchungszeitpunkten

Histologische Parameter

Die statistische Analyse der histologischen Untersuchung erfolgt mit Hilfe eines Kruskal-Wallis-Tests. Die errechneten Mittelwerte (MW) und Standardfehler (\pm SEM) der Infarkt volumina und der maximalen Infarktflächen sind nachfolgend zuerst in tabellarischer und danach in graphischer Form ($MW \pm SEM$) aufgeführt.

3.3.3.4 Infarktvolumen

Tabelle 26: Infarktvolumen im Gehirn

Gruppe	kXE (n=10)	XEv (n=10)	XEw (n=10)	XEn (n=10)	Ko (n=10)
Infarktvolumen	43,5 \pm 21,9	50,3 \pm 15,9	27,0 \pm 18,1	64,4 \pm 26,5	0,0 \pm 0

Mittelwerte (MW) und Standardfehler (\pm SEM) des histologisch ermittelten Parameters Infarktvolumen in Kubikmillimeter (mm^3) pro Gehirn aller fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) am 21. postoperativen Tag.

Die während der EKZ injizierten zerebralen Luftemboli verursachen eine zerebrale Ischämie und nachfolgend auch Neuronenschäden, die mit der HE-Färbung unter dem Lichtmikroskop ausgewertet werden. Alle EKZ-Gruppen weisen postoperativ ähnlich große Infarktvolumina auf (siehe Tab. 26 und Abb. 48). Bei der Kontrollgruppe können keine Infarkte festgestellt werden.

Infarktvolumen

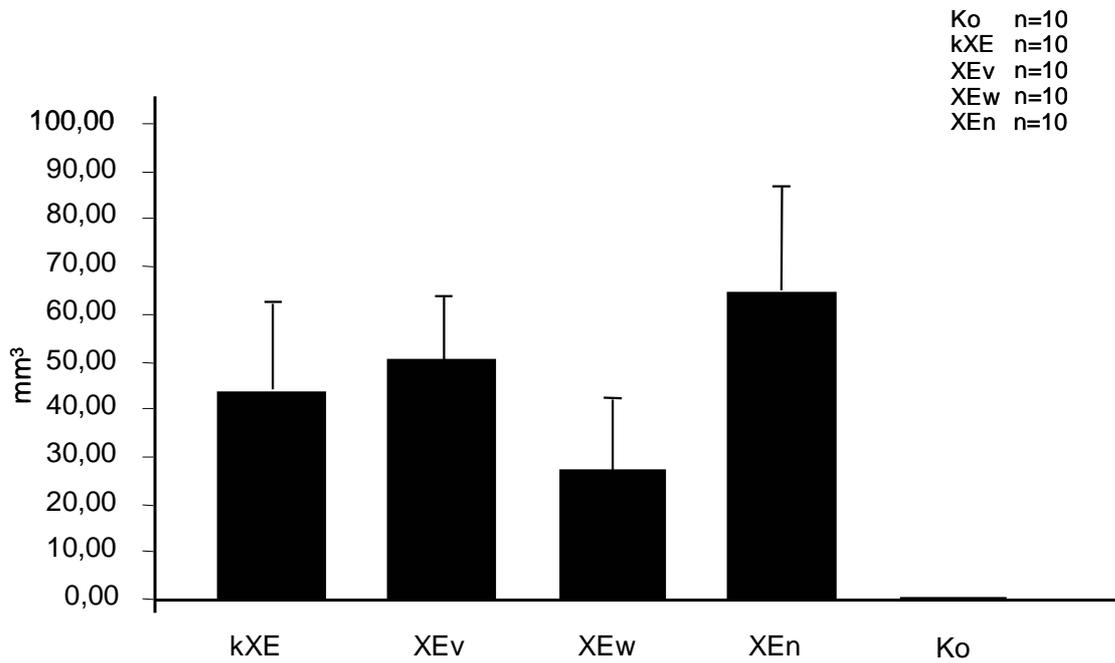


Abbildung 48: Graphische Darstellung der MW \pm SEM des Infarktvolumens im Gehirn (mm³) der fünf Gruppen, kein Xenon (kXE), Xenon vor EKZ (XEv), Xenon während EKZ (XEw), Xenon nach EKZ (XEn) und Kontrolle (Ko) am 21. postoperativen Tag (*Signifikanz).

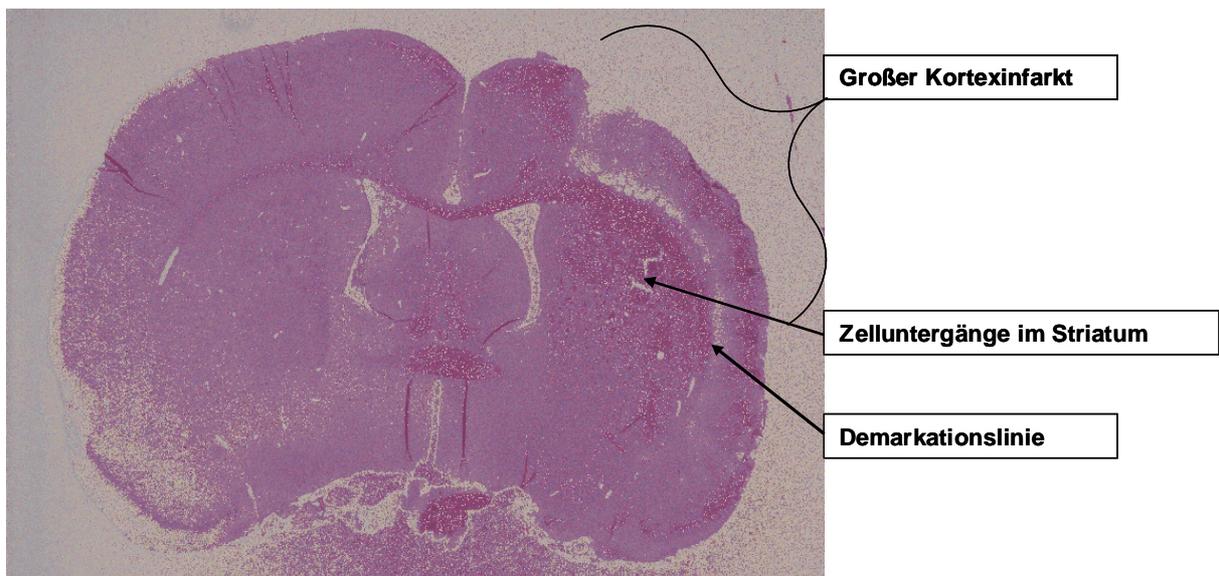
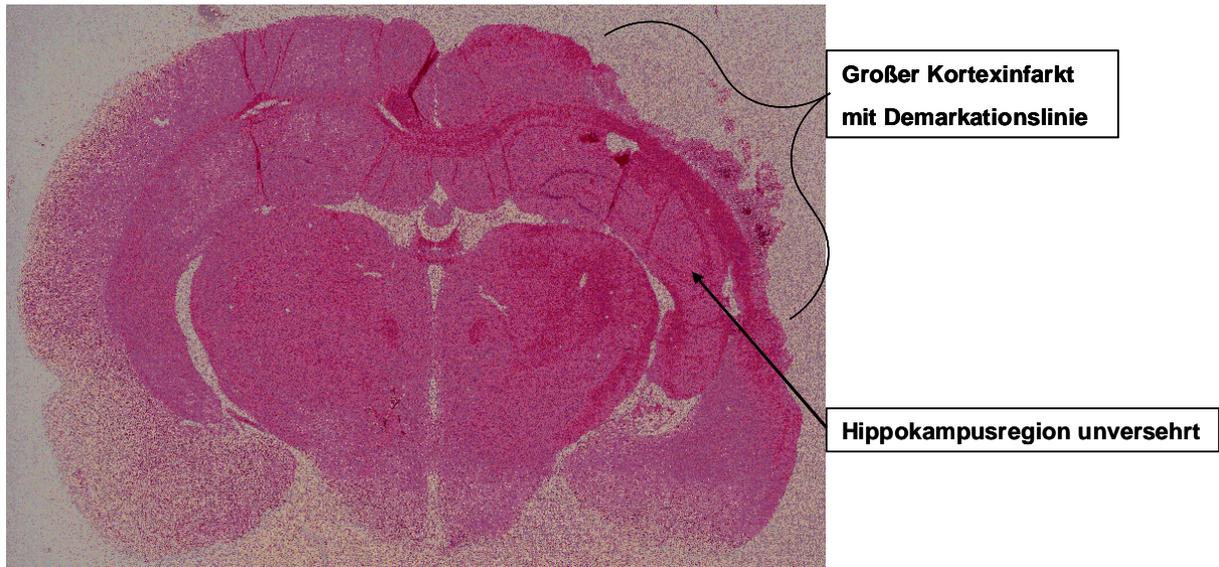
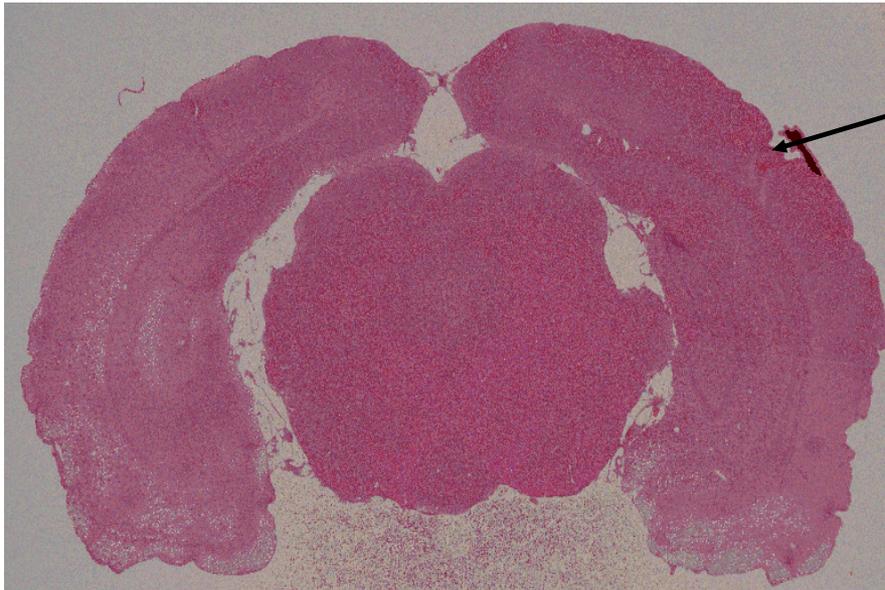


Abbildung 49: Oben: Paraffinschnitte eines Tieres aus der Gruppe XEn. Deutlich sichtbar ist ein großer, scharf demarkierter Infarkt im motorischen Kortex mit Substanzverlust, linke Gehirnhälfte und Hippokampus-Region sind unversehrt. Unten: große Infarktzone, die sich vom Hippokampus bis in den Kortex erstreckt (10µm, HE-Färbung).



kleinerer Infarkt im
motorischen Kortex



Artefakte/Faltenbildung

Hirnschnitt ohne
Zelluntergänge

Abbildung 50: Paraffinschnitte (10µm, HE-Färbung, oben scharf abgegrenzter Kortex-Infarkt in der rechten Hemisphäre. Unten: Hirnschnitt eines gesunden Tieres zum Vergleich.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Gruppeneinteilung und Modell

Die Dauer der Xenonapplikation mit 60 min vor der EKZ bei der Gruppe XEv, 90 min während der EKZ bei der Gruppe XEw und 60 min nach der EKZ bei der Gruppe XEn wurde aus folgenden Gründen gewählt:

In der humanmedizinischen Klinik dauert der Einsatz der EKZ für eine Operation am offenen Herzen etwa 90 min, demnach empfand man mit einer Xenonapplikation von 90 min während der EKZ realitätsnahe Gegebenheiten für einen Einsatz von Xenon als vorteilhaftes Anästhetikum in der herzchirurgischen Praxis. Man könnte so die günstigen hämodynamischen Wirkungen von Xenon während der sensiblen EKZ-Phase für eine sichere Anästhesie zum Vorteil des Patienten nutzen. Die Präparation der Gefäße vor der EKZ sowie die Nachsorge des Patienten nach Beendigung der EKZ bis zum Operationsende nehmen in der Humanpraxis durchschnittlich 60 min in Anspruch. Ein Xenoneinsatz von 60 min zur Präkonditionierung vor der EKZ (während der Vorbereitung des Patienten) wäre demnach denkbar und einfach durchzuführen. Xenon könnte aber auch nach erfolgter Herzoperation, also als Anästhetikum nach Abgang von der EKZ (z.B. beim Wundverschluss) im Sinne einer Neuroprotektion verabreicht werden. Angesichts dieser Überlegungen wurde in der vorliegenden Studie Xenon je 60 min lang vor oder nach der EKZ verabreicht. Zudem kommt, dass Xenon schon in vorangegangenen Studien über 60 min verabreicht wurde. In Anlehnung daran waren die Ergebnisse aus dieser eigenen Studie leichter mit den Ergebnissen anderer vergleichbar (MA et al., 2003). Die Gruppe kXE wählte man in dieser Studie, um festzustellen, welchen Einfluss allein die EKZ-Prozedur (Narkose, Präparation der Gefäße, EKZ, Injektion von Luftbläschen) auf die neurokognitive Funktion der Tiere hat. Kontrolltiere dienten dazu das Lernverhalten von unbehandelten Tieren im mHBT zu evaluieren.

4.1.2 Extrakorporale Zirkulation mit Herz-Lungen-Maschine

Fast 70 Jahre sind seit der Entwicklung und ersten Anwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) vergangen, GIBBON führte 1937 erstmals erfolgreich die EKZ an einer Katze durch, 1953 wurde der erste Mensch unter Verwendung der EKZ am Herzen operiert. Trotz der hochentwickelten, standardisierten Operationstechnik kommt es weiterhin zu den genannten postoperativen neurokognitiven Defiziten, die wahrscheinlich nicht nur auf die HLM zurückzuführen sind. Die Erforschung der Ursachen dieser POCD im Tiermodell ist von herausragender Bedeutung, um die EKZ für herzchirurgische Patienten vor allem im Hinblick auf nachfolgende Komplikationen sicherer zu machen.

Die Ratte erweist sich als ein geeignetes Modelltier für die Erforschung der EKZ, da zum einen viele Daten zur Physiologie, Pathophysiologie, Hämodynamik und Anatomie der Ratte existieren und zum anderen, bei einem so kleinen Tier der Aufwand für Fütterung, Pflege und Platzbedarf geringer ist. Hinzu kommt, dass die Operation von nur einer Person durchgeführt werden kann. Das kardiovaskuläre System der Ratte ist dem des Menschen sehr ähnlich, die aufsteigende Aorta, der Aortenbogen und die absteigende Aorta sind analog zum Menschen. Unterschiede gibt es auf der venösen Seite und bei der Herzfrequenz. Ratten besitzen drei Venae cavae und haben eine Herzfrequenz von 330-360/ min (vgl. Mensch 60-80/ min). Ein weiterer Unterschied ist das Alter, die Ratten sind mit drei Monaten juvenil-adult, im Gegensatz zum überwiegend älteren Patientengut in der Humanmedizin. Doch bei jährlich über 16 000 chirurgischen Eingriffen mit EKZ an Kindern (in den USA) hat auch der Einsatz juvenil-adulter Ratten eine Berechtigung. Zudem wurden in den Studien von CARLSEN (2005) und BERKMANN (2005) auch schon Ratten im juvenil-adulter Alter verwendet, wodurch sich die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie mit diesen Vorstudien vergleichen lassen. Es wurden männliche Ratten verwendet, weil Ratten mit ca. 50 Tagen geschlechtsreif werden. Weibliche Ratten wären also während der Lernphase in den geschlechtshormonellen Zyklus gekommen, was möglicherweise das Verhalten im mHBT verändert hätte. ZURKOVSKY et al. (2006) belegen den Einfluss von Östrogen auf das Verhalten von weiblichen Ratten in Verhaltensstudien. Da sich eine Zyklusunterdrückung bei Ratten schwierig gestaltet, wurden in dieser Studie männliche Tiere verwendet. Das verwendete Modell bietet einen weiteren Vorteil: Ratten können aufgrund ihres angeborenen Explorations-, Sozial- und Angstverhaltens durchaus adäquat auf kognitive Defizite untersucht werden. Es bestehen evaluierte Verhaltenstests, die das Erinnerungs- und Lernvermögen der Ratte untersuchen (siehe 2.3.4. Water-Maze-Test, Hole-Board-Test).

Ein technisch verbessertes, speziell für Ratten entwickeltes EKZ-Modell wird von JUNGWIRTH et al. (2003) vorgestellt. Hierbei wurde ein sehr kleiner Membranoxygenator mit einem totalen Zirkulationsvolumen von nur 10 ml verwendet (JUNGWIRTH, 2003). Das bisher nötige Priming mit dem Blut einer Spenderratte entfiel bei dem neuen Oxygenator. Dieser kleine Oxygenator, bei dem allein das Blut des EKZ-Tieres zur Befüllung ausreicht, kam bereits in Studien zum tief hypothermen Kreislaufstillstand bei der Ratte erfolgreich zum Einsatz (STARKER, 2005), (DERTINGER, 2007 in Vorbereitung). In der vorliegenden Studie wird ein modifiziertes Modell des Oxygenators von JUNGWIRTH und MACKENSEN (2003) verwendet. Der von STARKER (2005) benutzte, kleine Oxygenator mit 10 ml Zirkulationsvolumen war für die vorliegende Studie ungeeignet, da das vorhandene Gasaustauschsystem für die Xenonapplikation an das modifizierte Oxygenatormodell nach JUNGWIRTH und MACKENSEN (2003) angepasst ist. In anderen Studien (MACKENSEN et al., 2001) wurde ein Neugeborenenoxxygenator mit einem Zirkulationsvolumen von 40 ml verwendet. Dieser Oxygenator war also etwa 15fach zu groß für die Ratte, was bedeutete, dass mindestens zwei Ratten zur Blutspende herangezogen werden oder große Mengen Plasmaexpander zugeführt werden mussten. Dadurch ergaben sich viele zusätzliche Störfaktoren (zum Beispiel etwaige Reaktion auf die Bluttransfusionen, Beeinträchtigung des metabolischen Gleichgewichts), die den direkten Vergleich des Tiermodells mit der Humanmedizin beeinträchtigten. Ursprünglich benötigte dieser Oxygenator 80 % Sauerstoff um eine ausreichende Sauerstoffsättigung im Blut des Versuchstieres zu erreichen. Für die vorliegende Studie muss schon bei einer Beatmung mit 34 % O₂ eine ausreichende Sauerstoffsättigung gewährleistet sein, da ca. 56 % des Atemvolumens für die Xenonapplikation gebraucht werden. Der eigene modifizierte Oxygenator hat eine größere Austauschfläche, ist aber immer noch viel kleiner als der Neugeborenenoxxygenator. Dadurch wird nur eine Ratte zur Blutspende benötigt, was nicht nur aus Gründen des Tierschutzes, sondern auch aus Kostengründen von Vorteil ist.

BERKMANN (2005) setzte den neu entwickelten Oxygenator bereits erfolgreich in ihrer Studie zur Xenonapplikation während EKZ bei der Ratte ein. Einschränkungen des verwendeten Tiermodells bei EKZ-Studien sind, dass bei den Tieren keine Thorakotomie und Operation am offenen Herzen durchgeführt wurden. Es wurden keine Kardioplegie-Lösungen mit Herzstillstand verabreicht und die retrograde Aortenperfusion entspricht auch nicht dem operativen Vorgehen in der Humanmedizin. Die in dieser Studie verwendete Methode der kompletten EKZ ohne Sternotomie wurde zugunsten der Überlebenschancen der Versuchstiere gewählt. Die Sternotomie zur Kanülierung des Herzens, wie in der Humanklinik praktiziert,

erleichtert zwar die Drainierung des rechten Vorhofes und verbessert somit den venösen Abfluss, ist für kleine Tiere aber so belastend, dass sie langfristig nicht überleben (BALLAUX et al., 1999). Die Brustmuskulatur ist für eine Ratte essentiell für Fortbewegung und Ernährung, durchtrennt man diese wichtige Muskulatur, erholen sich die Tiere nur schlecht oder gar nicht. MACKENSEN et al. (2001) zeigten mit sonographischer Ko der Lage des Jugulariskatheters, dass mit der in der vorliegenden Studie gewählten Methode eine nahezu vollständige Drainierung des rechten Vorhofes erreicht wird. Somit geht man davon aus, dass die verwendete Methode einer kompletten EKZ entspricht.

Neben den Oxygenatoren ist das Beatmungssystem ein limitierender Faktor für die erfolgreiche Durchführung der EKZ. Ein Problem von geschlossenen und auch halb geschlossenen Narkosesystemen ist die Akkumulation von Stickstoff. Mensch und Tier nehmen mit der Umgebungsluft Stickstoff auf, der sich im Blut und Gewebe löst. Während der EKZ wird je nach Operationsphase mit einem Isofluran-Sauerstoff-, Xenon-Sauerstoff- oder Luft-Sauerstoff-Gasgemisch beatmet, wodurch sich das Konzentrationsgleichgewicht für Stickstoff verschiebt, es wird vermehrt Stickstoff abgeatmet, welcher dann im System akkumuliert und die Narkosegaskonzentration reduziert. Man hat zwei Möglichkeiten diese Stickstoffakkumulation zu vermeiden oder zumindest zu mindern: zum einen kann man den Organismus, der an die EKZ angeschlossen werden soll vor Narkosebeginn eine Zeit lang reinen Sauerstoff atmen lassen, was allerdings teuer und zeitaufwendig wäre. Oder man flutet, wie in der vorliegenden Studie, vor Beginn der Beatmung das System mit 100 % Sauerstoff, um den schon vorhandenen Stickstoff auszuwaschen.

4.1.3 Injektion von Luftemboli

Luftemboli entstehen bei der EKZ zum einen durch das EKZ-System selbst und zum anderen durch das Öffnen der Herzkammern für den kardiochirurgischen Eingriff. Auf dem Blutweg gelangen die Bläschen in das Gehirn und richten dort durch das Verlegen wichtiger Arterien zum Teil großen Schaden an.

Bei der verwendeten Versuchsanordnung wurde auf eine Thorakotomie zu Gunsten der Überlebenschance der Ratten verzichtet, demzufolge konnten die Luftblasen nicht über die eröffneten Herzkammern appliziert werden. Ein derartiges Versuchsmodell entspräche zwar eher der Realität, hätte aber den Nachteil, dass man die Größe und Zahl der Emboli, die auf diesem Weg in das System gelangen, schlecht definieren könnte. Die Vergleichbarkeit ver-

schiedener Studien zum Thema der zerebralen Luftembolien wurde bisher von mehreren Faktoren erschwert: die Luftemboli wurden nicht selektiv in eine bestimmte Arterie injiziert, es wurden unterschiedlich viele Emboli appliziert, man verabreichte unkontrollierte Bläschengrößen und die hämodynamischen Verhältnisse wurden durch diverse Ligaturen an verschiedenen Hauptarterien auf unterschiedlichste Weise gestört. FURLOW et al. (1982) entwickelten erstmals eine standardisierte Technik zur Injektion von zerebralen Luftemboli. Die genau definierte Luftmenge (5 μ l) wurde mit einem Perfusor gleichmäßig und mit konstantem Druck zugeführt. Zur Luftinjektion wurde die A. carotis interna dextra präpariert, ein Stumpf der A. occipitalis posterior diente als Zugang zu dieser Arterie. Zusätzlich wurde die A. pterygopalatina ligiert, um zu verhindern, dass die Emboli in extrazerebrale Gefäße gelangen. Die Methode von FURLOW et al. (1982) ermöglichte es erstmals, dass die gesamte Luftmenge im Gehirn ankam, ohne durch Gefäßklemmen die Hämodynamik zwischen den angrenzenden Arterien zu stören. In der vorliegenden Studie wird in Abwandlung der Furlowschen Technik die A. carotis externa als Zugang zur A. carotis interna präpariert. Die von FURLOW et al. (1982) gewählte A. occipitalis hat einen extrem kleinen Durchmesser und neigt bei der Präparation dazu abzureißen. Wenn die A. thyroidea ligiert und abgetrennt wird, lässt sich die A. carotis externa hingegen sehr schön darstellen und ist relativ beweglich, was das Einführen des Katheters erleichtert. Mit dieser Maßnahme ließ sich die Ausfallquote an Tieren aufgrund von missglückten Präparationen verringern.

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die sich mit zerebralen Luftembolien befassen. HINDMAN et al. (1999) untersuchten an einem Kaninchenmodell Größe und Anzahl von Hirninfarkten nach Luft-Injektionen im Gesamtvolumen von entweder 50 oder 200 μ l/kg in die A. carotis interna. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Folgeerscheinungen von zerebralen Luftembolien dosisabhängig sind (HINDMAN et al., 1999). Beim den Kaninchen ergaben sich bei der Dosis von 200 μ l starke Funktionsstörungen im neurologischen Bereich. Die Histologie zeigte, dass bis zu 96,8 % des Gehirnes einen Zellschaden aufwies. FURLOW et al. (1982) verwendeten 5 μ l große Emboli in ihrem Versuchsmodell mit Ratten. Demnach wird mit dieser Dosis für Sekunden bis Minuten der zerebrale Blutfluss reduziert und die elektrische Aktivität der ipsilateralen Hirnhemisphäre wird abgeschwächt. Die Ratten wurden in dieser Versuchsanordnung jedoch noch in der Anästhesie euthanasiert. Die meisten Studien untersuchten also nur die unmittelbaren Folgen der Luftembolien. Massive experimentelle Luftembolien sind nicht mit dem Leben vereinbar, demnach wurden viele Versuchstiere noch intraoperativ oder kurze Zeit später getötet. Deshalb gibt es bis heute nur wenige Daten zu den langfristigen Auswirkungen von zerebralen Luftembolien. In diesem Zusammenhang

ermittelte die eigene Arbeitsgruppe in einer Dosis-Findungs-Studie, wie viele Boli verabreicht werden können und bei welcher Größe von Boli ein längerfristiges Überleben möglich ist. Diese Dosis-Findungs-Studie (CARLSEN, 2005) ergab, dass zehn repetitiv applizierte Einzelboli von 0,3 µl während der EKZ mit dem Leben vereinbar sind, es überlebten 99 % dieser Tiere langfristig. Gleichzeitig konnten postoperativ bei den meisten Überlebenden (85 %) moderate neurologische Defizite beobachtet werden. Demzufolge wurde in der vorliegenden Studie zu bestimmten Zeitpunkten zehnmal ein genau 0,3µl großer Luftembolus in die A. carotis interna dextra (Ligaturen an A. thyroidea, A. carotis externa und A. pterygopaltina) injiziert. Dadurch wurde nicht nur die Anzahl und Größe der Luftemboli definiert, sondern auch weitgehend sichergestellt, dass die Bläschen ins Gehirn gelangen.

Wenn große Luftblasen in den zerebralen Blutfluss eintreten, zieht das Hirninfarkte mit Folge von Schlaganfällen, Lähmungen, Koma und Tod nach sich. Dagegen führen Mikroemboli nur zu einer kurzfristigen Okkludierung des Gefäßes, unterbrechen den Blutfluss kaum und verursachen nur eine mechanische Irritation des Gewebes (MITCHELL und GORMAN, 2002). Mikroemboli treten neben der EKZ auch bei zerebralen Angiographien, bei Endarterektomie der Karotis, bei vielen herzchirurgischen Eingriffen ohne EKZ sowie bei Patienten mit künstlichen Herzklappen auf. Auch wenn die Mikroemboli im Gehirn und den Gefäßen nur sehr subtile Spuren hinterlassen, verschlechtern sie dennoch das neurologische Ergebnis (HINDMAN et al., 1999). Ob die nacheinander verabreichten Bläschen viele kleine Schäden anrichten, oder ob sie in einer großen Einzelblase akkumulieren und durch Okklusion eines größeren Gefäßes einen einzelnen großen Schaden anrichten, steht noch zur Diskussion. Die meisten (> 80 %) kleinen Bläschen blockieren die pialen Gefäße nicht. Sie gelangen mit dem Blutfluss durch Arteriolen und Venolen und erscheinen idealer Weise letztlich in der V. jugularis (GORMAN, 2002), was eventuell die spontane Erholung nach zerebralen Luftembolien erklärt. Falls sich das Verhalten von Luftbläschen mit dem von Stickstoffbläschen vergleichen lässt, könnte man sich vorstellen, dass es zu pathophysiologisch ähnlichen Vorgängen, wie bei der Taucherkrankheit kommt. In der V. jugularis angekommen, könnten die Luftbläschen also durch das Herz in den kleinen Blutkreislauf und die Lunge vordringen, wo sie zum Teil in Alveolen gelangen und abgeatmet werden könnten. Vieles spricht jedoch dafür, dass die Bläschen resorbiert werden, das heißt, dass sie im Körper wie ein Fremdkörper behandelt, umhüllt und nach erfolgter Entzündungsreaktion abgebaut werden. Um das ungeklärte Verhalten von Luftblasen und die Folgen dadurch zu umgehen, könnte man statt Luftemboli, Kügelchen von definierter Größe, sog. Mikrosphären applizieren. Diese Kügelchen sind in verschiedenen Materialien wie

Dextran oder Protein mit oder ohne radioaktiver Markierung gefertigt. Mit diesen Mikrosphären lassen sich gut Informationen über den Blutfluss in einer Organregion sammeln. Anhand der Mikrosphärenmethode würde sich der Weg von zerebralen Luftembolien genauer und einfacher nachvollziehen lassen und zusätzliche Erkenntnisse über das Verhalten des zerebralen Blutflusses unter Xenonanästhesie könnten gewonnen werden.

4.1.4 Xenon

Xenon ist in vielerlei Hinsicht ein „ideales“ Anästhetikum. Xenon löst sich mit einem Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von 0,12 bis 0,14 nur schwer im Blut (GOTO et al., 1997), daraus ergibt sich ein schnelles Anfluten (Erhöhung der Plasmakonzentration) und ein schnelles Abfluten (Sinken der Plasmakonzentration) der Narkose, es ist also ein relativ sicheres Anästhetikum, das schnelles Erwachen und nur kurze Nachschlafphasen garantiert. Durch diese gute Steuerbarkeit können in der vorliegenden Studie die Effekte von Xenon zu verschiedenen Applikationszeitpunkten beurteilt werden und die Phasen der Xenonapplikation sauber von den Phasen getrennt werden, bei denen die Narkose ohne Xenon erfolgt. Durch den besonderen Aufbau des Narkosesystems (siehe 3.2.3.1) kann Xenon sowohl über den Ventilator als auch über den Oxygenator verabreicht werden. Damit ist es möglich Xenon entweder **vor**, **während** oder **nach** der EKZ zu verabreichen. Die Xenonkonzentration ist zu jedem Zeitpunkt über einen zweiten Atemgasmonitor kontrollierbar, dies ist ein großer Vorteil gegenüber anderen Studien (MA et al., 2003) bei denen die Xenonkonzentrationen nur indirekt über den Sauerstoffgehalt bestimmt wird. Messungenauigkeiten werden mit dem verwendeten Spezialesystem minimiert, zumal während der Xenonapplikation über den Ventilator oder den Oxygenator von der Isofluran Inhalationsanästhesie auf eine intravenöse Basisnarkose umgestellt wird, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Isofluranbeimischungen zu verhindern.

Xenon hat die Eigenschaft in Luftbläschen zu diffundieren (LOCKWOOD, 2002). Solche Luftbläschen treten vor allem während der EKZ durch den Blutfluss in der HLM auf (zu EKZ und Luftemboli siehe 4.1.2.). Daher ist es wichtig zu wissen, ob die vorteilhaften, neuroprotektiven Eigenschaften die nachteiligen Eigenschaften, wie die Vergrößerung der Luftbläschen, überwiegen. Eine Xenonanästhesie während der EKZ könnte zu einer Vergrößerung der Bläschen beitragen und damit die Schäden im Hirn, die durch zerebrale Luftembolien entstehen, verschlimmern. Xenon während der EKZ würde somit die post-

operativen neurologischen und neurokognitiven Ergebnisse verschlechtern. In einer aktuellen Studie von BENAVIDES et al. (2006) wird dagegen die Ausdehnung von Luftblasen unter Lachgas- oder Xenonbegasung in Wasser untersucht, abhängig von der Xenonkonzentration und der Wassertemperatur vergrößerte Xenon hierbei die Luftblasen allerdings nur um ca. 10 %.

BERKMANN (2005) führte erstmals eine In-vivo-Untersuchung über die Auswirkungen von Xenon auf die zentralnervöse Leistung bei der Ratte nach EKZ mit zerebralen Luftembolien durch. Die Versuchstiere wurden in vier Gruppen eingeteilt, zwei Gruppen erhielten Xenon, aber nur bei einer der beiden Gruppen wurde eine EKZ mit zerebralen Luftemboli durchgeführt, die anderen zwei Gruppen erhielten Luft, eine Gruppe mit EKZ und zerebralen Luftemboli und eine Gruppe ohne EKZ/ohne Luftemboli. Der neurologische Status und die kognitive Leistungsfähigkeit der Ratten wurden postoperativ mit einer neurologischen Untersuchung und dem mHBT erfasst. Zusätzlich erfolgte eine histologische Untersuchung der Gehirne, wobei es deutlich wurde, dass die Gruppe EKZ/ Xenon sehr viel größere Hirninfarkte aufwies als die Gruppe EKZ/ Luft. Die beiden Sham Gruppen (Sham/Luft und Sham/Xenon) hatten keine Hirninfarkte (BERKMANN, 2005), entsprechend dem Ergebnis der Hirnschnitte der Kontrollgruppe in der vorliegenden Arbeit (siehe Abb. 48, 50 und 51).

Die Gruppe EKZ/Luft bei BERKMANN (2005) entsprach im Versuchsprotokoll der Gruppe kXE in der vorliegenden Studie. Während das Volumen der maximalen Infarktflächen im Gehirn in den beiden Studien durchaus vergleichbar war, unterschieden sich die Tiere jedoch in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit. Bei BERKMANN (2005) waren die EKZ/Luft-Tiere neurologisch nicht wesentlich schlechter als die Sham/Luft und Sham/Xenon-Gruppen. In der eigenen Studie hingegen war die kXE-Gruppe deutlich schlechter als die Kontrollgruppe. Das ist vor allem dadurch zu erklären, dass in der aktuellen Studie ein anderer Hole-Board-Test (HBT) verwendet wurde. Bei den verschiedenen Testmethoden werden zwei unterschiedliche Board-Typen verwendet. Das einfache Hole-Board (HB) benutzt Aromastoffe (Johannisbeerlösung) um den Geruch der Belohnung zu überdecken, beim doppelten HB befindet sich eine zweite Kammer unter der Abdeckung in der zusätzlich eine unerreichbare Futterbelohnung liegt. Die Tiere haben bei diesem doppelten HBT insgesamt längere Lernphasen, da er etwas anspruchsvoller als der von BERKMANN (2005) verwendete einfache HBT ist, wodurch die Ergebnisse der kXE-Gruppe deutlich schlechter ausfielen. Benötigen die Tiere längere Zeit, um den Test zu lernen, beeinflusst das auch die verhaltensorientierten Parameter. Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Studien

bestand darin, dass die Kontrolltiere in der vorliegenden Studie nicht präpariert wurden und zu keinem Zeitpunkt mit einem Narkosegas in Kontakt kamen. Wohingegen bei BERKMANN (2005) die Shamtiere sowohl anästhesiert als auch für eine EKZ präpariert wurden. Insofern waren die Shamtiere aus der Vorgängerstudie (BERKMANN, 2005) nur bedingt mit den Kontrolltieren aus dieser Studie vergleichbar.

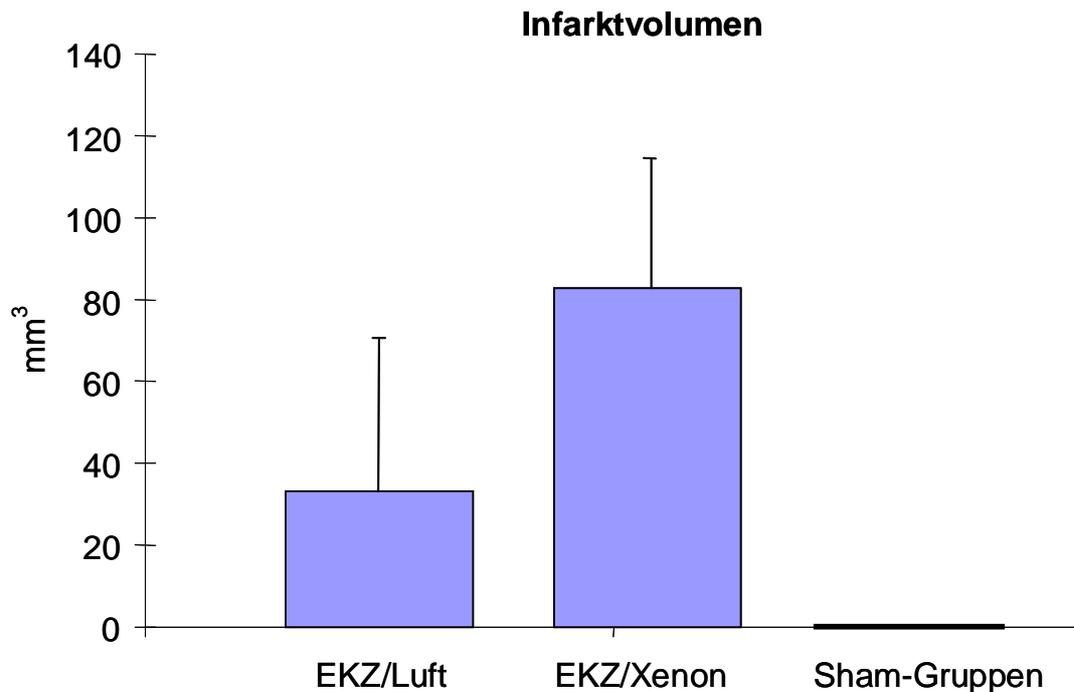


Abbildung 51: Graphische Darstellung der MW±SEM der maximalen Infarktfläche (mm²) im Gehirn der EKZ/Luft-, der EKZ/Xenon- und der Sham-Gruppen (keine EKZ/keine zerebralen Luftboli) am 14 postoperativen Tag, modifiziert nach BERKMANN, 2005

Die Untersuchungen mit dem mHBT korrelierten mit diesem Ergebnis, die EKZ/Xenon-Tiere zeigten eine deutlich verschlechterte kognitive Leistungsfähigkeit gegenüber den Vergleichsgruppen (Abb. 52). Somit wurde gefolgert, dass der Einsatz von Xenon während Phasen, in denen zerebrale Luftemboli auftreten können, kritisch zu beurteilen ist, da es scheinbar die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) begünstigt. Allerdings untersuchte BERKMANN (2005) nicht die Anwendung von Xenon zu verschiedenen EKZ-Zeitpunkten, die Xenonapplikation erfolgte über die gesamte operative Phase. Es ist noch weitgehend unerforscht, wie sich Xenon während operativer herzchirurgischer Phasen zur Prä- und Postkonditionierung, in denen keine EKZ erfolgt und deshalb wahrscheinlich keine Luftemboli auftreten, verhält.

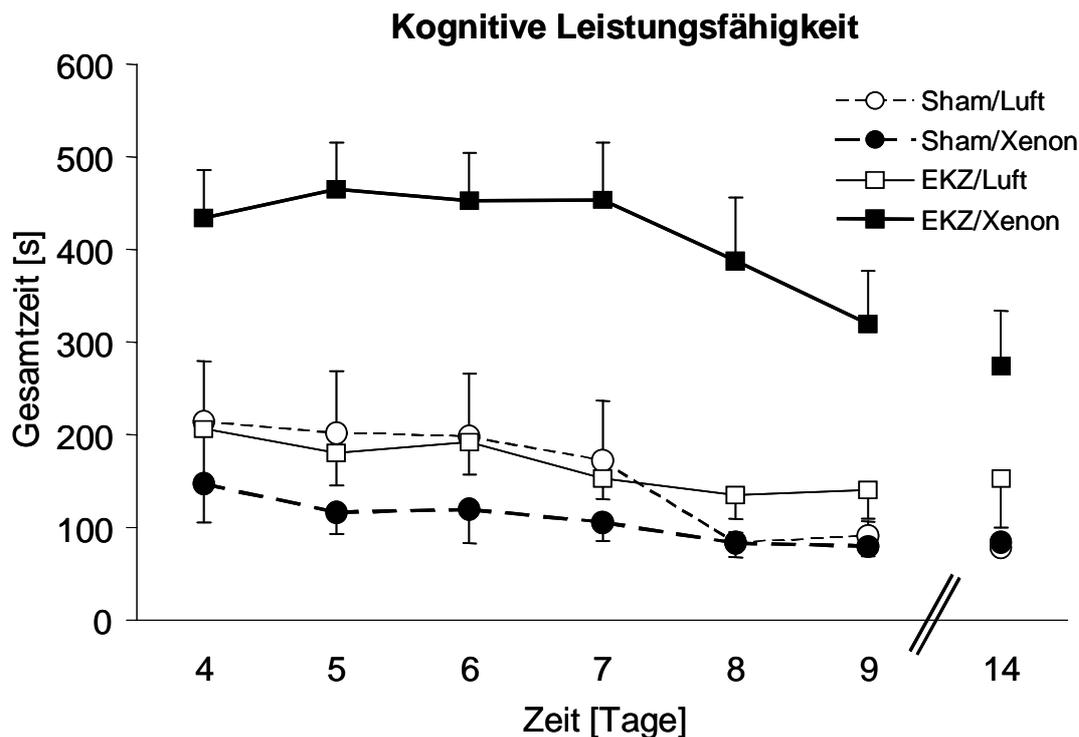


Abbildung 52: Graphische Darstellung der $MW \pm SEM$ der Gesamtzeit (s) pro Durchlauf im mHBT aller vier Gruppen zu definierten Untersuchungszeitpunkten (aus BERKMANN, 2005).

Die **Applikation von Xenon vor der EKZ** erfolgt im Sinne einer Präkonditionierung. Dieser Effekt wurde unter anderem in einer Studie von WEBER et al. (2004) untersucht. Xenon induzierte demnach eine Präkonditionierung am Rattenherzen, das Myokard wurde durch die Aktivierung mehrerer Proteinkinasen (PKC, p 38 MAPK) vor nachfolgenden Schäden bewahrt. Die positiven Einflüsse, die Xenon bei der Präkonditionierung hat, scheinen allerdings zeitlich begrenzt zu sein: eine Studie von SIMONIS et al. (2003) an isolierten Rattenherzen beschreibt, dass nach dem dritten Präkonditionierungszyklus mit Xenon während der Reperfusionphase keine weiteren Effekte zu erzielen waren. Nach CLERK et al., (1998) begründet sich die Xenon-induzierte Präkonditionierung auf den Schutz des myokardialen Aktin-Zytoskeletts.

Präkonditionierungsstudien gibt es auch zu anderen Anästhetika: Sevofluran hatte nach AN et al. (2006) einen positiven Präkonditionierungseffekt am isolierten Herzen von Meer-schweinchen (AN et al., 2006), eine Präkonditionierung mit Isofluran reduzierte die myokardiale Infarktgröße bei Kaninchen aufgrund der Reduktion der intrazellulären Kalziumkonzentration (CASON et al., 1997). Isofluran schützte bei Hunden das Myokard

direkt durch die Aktivierung von K_{ATP} Kanälen vor einem Infarkt (KERSTEN et al., 1997). Die anästhetische Präkonditionierung hat einen positiven Effekt auf viele Herzfunktionen, wie die Kontraktionskraft und den koronaren Blutfluss. Andere Effekte sind die verminderte Bildung freier Radikale beim Ischämie- und Reperfusionsgeschehen während eines Myokardinfarkts.

Der Vorteil einer **Xenoninhalation nach der EKZ** liegt eventuell in der dadurch induzierten Neuroprotektion während der sensiblen Reperusionsphase. Nach der Ischämie gelangt wieder Blut in das Infarktgebiet, mit dem Blut gelangt aber nicht nur frischer Sauerstoff in das Reperusionsgebiet, sondern auch die schon genannten freien Radikale und Laktat, welche dem ischämischen Gewebe durch Absenkung des pH und Zellwandschädigung weiter zusetzen. Xenon reduzierte laut PRECKEL et al. (2000) bei Hasen die Infarktgröße nach einer regionalen Myokardischämie, wenn es in der frühen Reperusionsphase verabreicht wurde (HALL, 1934; PRECKEL et al., 2000).

Die Neuroprotektion durch Xenon wird in einer Vielzahl von Publikationen der Wirkung dieses Gases am N-methyl-D-aspartat-(NMDA) Rezeptor zugeschrieben. So reduziert Xenon als potenter NMDA-Rezeptor-Antagonist den über NMDA-Rezeptoren vermittelten neuronalen Schaden. Im Gegensatz zu anderen NMDA-Rezeptor-Antagonisten hat es selbst keine neurotoxischen Begleiteigenschaften (PRECKEL et al., 2004). Xenon belegt Bindungsstellen am NMDA-Rezeptor und vermindert dadurch NMDA-Rezeptor-assoziierte Stromantworten (FRANKS et al., 1998). Neben diesen Eigenschaften von Xenon sind wahrscheinlich noch zusätzliche molekulare Interaktionen für seinen neuroprotektiven Effekt bei hypoxischen Neuronen verantwortlich, zu diesem Thema gibt es eine neuere Studie mit embryonalen Rattencortices. Demnach wirkt Xenon allem Anschein nach auch an präsynaptischen Ca^{2+} -modulierte Komplexen, die eine Rolle beim Hypoxie-bedingten neuronalen Zelltod spielen (PETZELT et al., 2003). Die experimentelle Erfassung der Wirkungen gasförmiger Anästhetika auf Liganden gesteuerte Ionenkanäle ist technisch anspruchsvoll und wurde bisher in nur wenigen Arbeiten durchgeführt. Ein weiterer wichtiger Aspekt beim Erklärungsversuch zur Wirkungsweise von Xenon ist die Verteilung der NMDA-Rezeptoren im Gehirn. Der NMDA-Rezeptor hat drei Untereinheiten (heteromere Tertiärstruktur). Das Verteilungsmuster der NMDA-Rezeptoruntereinheiten verändert sich wesentlich während der Entwicklung des Gehirns und auch im erwachsenen Gehirn. Bei adulten Mäusen und Ratten ist die Rezeptoruntereinheit NR2A/ $\epsilon 1$ vermehrt im zerebralen Kortex, der Hippokampusformation und in den zerebellären Granulazellen zu finden.

NR2B/ ϵ 2 wird selektiv im Vorderhirn exprimiert (vereinzelt im zerebralen Kortex, Hippokampus, Septum, Putamen-Kaudatus-Komplex, im Bulbus olfaktorius und im Thalamus). NR2C/ ϵ 3 ist vor allem im Zerebellum, besonders in der Granulazellschicht zu finden (MIKSA, 2004). Absolut gesehen ist die Zahl der NMDA-Rezeptoren im Kortex am höchsten. Auch wenn das Hauptgefäß durch einen Embolus verlegt sein sollte, kann Xenon hier über viele kleine Kollateralgefäße zu den Rezeptoren gelangen und neuroprotektiv wirken. Die neuroprotektive Wirkung von Xenon entfaltet sich demnach hauptsächlich im Kortex, was eine Studie von HOMI et al. (2003) bestätigt (HOMI et al., 2003). Der Subkortex besitzt weniger NMDA-Rezeptoren und hat nur ein hauptversorgendes Gefäß (A. lenticulostriata), falls dieses obstruiert wird kann Xenon die wenigen Rezeptoren nicht erreichen. So ist es plausibel, dass bei einer Ischämie Störungen vor allem im subkortikalen Gebiet auftreten, was zu Defiziten im motorischen, emotionalen und sensorischen Funktionsbereich führt.

Die gewählte Konzentration von 56 % Xenon in der vorliegenden Studie basiert auf der Vorstellung, dass Xenon bereits in subanästhetischer Dosierung seine neuroprotektive Wirkung entfaltet. Eine Begasung mit 20 bis 30 Vol % reicht aus, um die LDH-Ausschüttung in einer durch Sauerstoffentzug geschädigten Zellkultur um die Hälfte zu verringern. Bei subkutanen Injektionen von NMDA konnte mit Xenonapplikationen in einer Konzentration von 40 Vol % eine signifikante Reduktion des Zelluntergangs in der Hippokampusregion der Ratte festgestellt werden (WILHELM et al., 2002). Zudem wurde bei BERKMANN (2005) ebenfalls eine Konzentration von 56 % verwendet, so dass diese Konzentration in der vorliegenden Studie aus Vergleichsgründen beibehalten wurde. Die Diskussionen um den MAC-Wert von Xenon werden fortgeführt. Nach neuesten Erkenntnissen liegt er bei Menschen um 63 Vol % (NAKATA et al., 2001) und bei Ratten um einen experimentell bestimmten Wert von 161 Vol % (KOBLEN et al., 1998). Eine Einschränkung der vorliegenden Studie ist, dass die Xenon-Gruppen nur etwa ein Drittel des MAC-Wertes zur Basisnarkose dazu erhalten.

Die Induktion der Anästhesie erfolgt gemäß Studiendesign mit Isofluran, dies beinhaltet die Möglichkeit, dass dieses Gas bei der Gruppe XEv einen Einfluss auf zeitlich spätere Messwerte haben könnte. Die Untersuchungsgleichheit wird davon jedoch nicht berührt, da bei allen Gruppen das gleiche Verfahren mit gleicher Dosierung zur Induktion der Narkose verwendet wird. Nach NAKATA et al. (1997) ist eine komplikationsarme Narkoseeinleitung mit Xenon prinzipiell möglich, 24 Patienten (Prämedikation Midazolam) zeigten, dass

sich die inhalative Narkoseeinleitung mit Xenon schneller und komplikationsloser einstellen lässt als mit Sevofluran (NAKATA et al., 1997). Für den klinischen Gebrauch ist die Narkoseeinleitung mit Xenon wegen der hohen Kosten aufgrund des großen Gasverbrauchs bei der Induktion einer Anästhesie ohnehin unpraktikabel.

4.1.5 Neurologische Untersuchung

Ausgehend von der Tatsache, dass POCD- Symptome beim Menschen zumeist durch neurologische Untersuchungen entdeckt werden, unterzog man in der vorliegenden Studie die Ratten einer umfassenden neurologischen Untersuchung. Neben den Verhaltenstests, die vor allem Aspekte der Lern- und Gedächtnisleistung sowie der Feinmotorik erfassen, dient die neurologische Untersuchung vor allem dazu, eventuelle sensorische Ausfälle und grobmotorische Defizite zu evaluieren. Dazu werden acht Funktionskreise, wie Muskelkraft, Seh- und Hörvermögen, Klettervermögen, Propriozeption, Koordination sowie Bewusstsein und Pflegeverhalten in die Untersuchung einbezogen, um als Ergänzung zum Hole-Board-Test ein möglichst breites Spektrum an unterschiedlichen Defiziten abzudecken. Des Weiteren wurde in der vorliegenden Studie erstmals im Zusammenhang mit POCD-Symptomen die neurokognitive Funktion über einen längeren Zeitraum (21 Tage) erfasst.

Für die neurologische Untersuchung motorischer Defizite wurde in der Versuchsanordnung eine Version des Greif-Zug-Tests, des Balken-Geh- und des Balken-Gleichgewichts-Tests verwendet. Die sensorischen Testmethoden zur Beurteilung der Propriozeption sowie des Seh- und Hörvermögens entsprechen dem klinischen Standard (3.2.4.2).

Der **Greif-Zug-Test** wurde entwickelt, um die Muskelkraft der Vordergliedmaßen und die Greifbewegung zu bewerten. Dabei wird die Ratte über ein Seil gehalten und nach erfolgter Zugreifbewegung losgelassen. Einige Ratten lassen sich allerdings nach kurzer Zeit fallen, weil sie gelernt haben, dass der kurze Sturz auf die Matte am Boden keine Gefahr darstellt. Dadurch ergeben sich trotz ungestörter Motorik des betreffenden Tieres falsch positive Ergebnisse. Dieser Test wurde auch schon von BERKMANN (2005) und CARLSEN (2005) verwendet, mit dem Unterschied, dass bei der vorliegenden Studie der Abstand zwischen Seil und Matte um zehn cm erhöht wurde. Die Ratten hatten bei der niedrigen Seilhöhe mit der Schwanzspitze Kontakt zum Boden, wodurch sie schnell den Abstand einschätzen konnten und sich häufig fallen ließen. Durch die Erhöhung des Seils wurde das Problem eingedämmt.

Beim **Balken-Geh-Test** (FEENEY et al., 1982) wird die Koordination von Vorder- und Hintergliedmaße beurteilt, vor allem Schäden im Kortex führen zu einer verschlechterten Koordination. Geschädigte Tiere klammern sich am Balken fest, können sich nicht vorwärts bewegen oder fallen durch Fehltritte und Abrutschen vom Balken auf. Dabei lässt sich schwer sagen, ob sich ein Tier nicht koordiniert bewegen kann oder ob es ängstlich, bzw. unmotiviert ist. Es wird vor allem auf seitenbetonte, neurologische Störungen geachtet. Da bei der eigenen Versuchsanordnung zerebrale Luftembolien in der rechten Hemisphäre des Hirns gesetzt wurden, waren linksseitig betonte neurologische Defizite zu erwarten. Die Ausfälle traten kontralateral zum betroffenen motorischen oder sensorischen Rindenfeld auf, weil die Nervenbahnen zur gegenüberliegenden Körperseite kreuzen (SOBLOSKY et al., 1996).

Die allgemeine Motorik und die Funktion des zentralen vestibulären Systems werden mit dem **Balken-Gleichgewichts-Test** (MARKGRAF et al., 2001) erfasst. Es lassen sich allerdings keine Aussagen darüber treffen, ob ein Schaden im zentralen oder peripheren vestibulären System vorliegt. Der Test hebt besonders Gehirnläsionen, wie Hemiparesen hervor, da geschädigte Tiere bevorzugt zu einer Seite des Balkens herunterfallen. Kann sich eine Ratte nicht auf dem Balken halten, gibt es mehrere mögliche Faktoren, wie fehlende Muskelkraft und schlechtes Allgemeinbefinden. Allerdings beginnen die Ratten oft auch zu spielen und fallen dann aus Unachtsamkeit vom Balken. Die Bewertung der sensorischen Parameter erfolgte anhand eines Punktesystems. Jeder Test wird einzeln bewertet und im Anschluss ein Summen - „Score“ gebildet, wobei niedrige Punktzahlen auf ein gutes Allgemeinbefinden und eine ungestörte Sensorik hinweisen. Die motorischen Parameter werden zunächst als Absolutwerte (in s) erfasst, damit kann man auch sehr geringe Unterschiede festhalten. Anschließend ordnet man die Absolutwerte in Bereiche ein, die ebenfalls eine Punktzahl erhalten und in den Gesamtscore eingehen.

Die neurologische Untersuchung von Nagern ist auch heute noch wenig standardisiert, es gibt eine Vielzahl in der Literatur beschriebener Testbatterien, die aber je nach Studie unterschiedlich durchgeführt und bewertet werden. Neben einfachen Tests, die mit wenig Materialaufwand in jedem Labor durchgeführt werden können, wie zum Beispiel der Balken-Geh-Test und der Balken-Gleichgewichts-Test, gibt es auch Tests, die einen großen maschinellen Aufwand erfordern, wie zum Beispiel das Rotarod. Beim Rotarod wird das Testtier, üblicherweise eine Maus oder eine Ratte, auf einen Computer-kontrollierten, horizontalen Zylinder gesetzt, der immer schneller zu rotieren beginnt. Es wird gemessen, wie lange sich das Tier hält, bevor es abspringt oder der Zylinder nach 200s stoppt (BOLTZE et

al., 2006). Ein neuer Test, genannt Stairway-Test, wurde von BOLTZE et al. (2006) entwickelt. Hierbei erklimmen Ratten eine Leiter in Form einer auf der Spitze stehenden Pyramide. Die Leiter wird an der Außenwand des Home Cage angebracht und das Versuchstier immer am selben Startpunkt an der Spitze der Pyramide auf die Leiter gesetzt. Kommt es am Ende der Leiter an, hat das Tier die Möglichkeit zu den Artgenossen in den Home-Cage zurückzukehren. Es wird mit Videotechnik erfasst, wie schnell das Tier die Leiter hinaufsteigt und ob es dabei nach links oder rechts abdriftet. Der Test ist geeignet, seitenbetonte sensomotorische Defizite zu detektieren. Damit wäre eine gute Alternative zu den relativ störanfälligen Balken-Geh- und Balken-Gleichgewichts Tests gegeben.

Um das Testvorgehen bei dieser Studie zu standardisieren und Störfaktoren zu minimieren, wurde immer von der gleichen Person in der gleichen Reihenfolge mit definierten Zeitabständen zwischen den einzelnen Tests untersucht. Zusätzlich wurden alle Tiere zwei Tage präoperativ an den neurologischen Untersuchungsgang gewöhnt, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Stress und unterschiedliche Geschicklichkeit der Tiere zu minimieren. Durch diese Habituerungsphase wird eine relativ stabile Ausgangssituation für alle Tiere geschaffen. Es können so schon präoperativ neurologisch beeinträchtigte Tiere erkannt und vom Versuch ausgeschlossen werden. Dennoch bleibt der neurologische Untersuchungsgang sehr störanfällig, da die Ratten empfindlich auf jegliche Veränderung im Raum, wie ein ungewohntes Geräusch oder einen neuen Geruch, reagieren. In dieser Studie entschied man sich für die beschriebenen Tests, da in der Arbeitsgruppe langjährige Erfahrungen damit bestehen (MÜLLER, 2004; BERKMANN, 2005; CARLSEN, 2005). Ein weiterer vorteilhafter Aspekt ist, dass die Kosten für diese Art der neurologischen Untersuchung relativ niedrig liegen. Außerdem wurde diese Untersuchung, bei der die Betonung auf dem Erfassen von grobmotorischen Defiziten liegt, durch den mHBT ergänzt, der dadurch die Möglichkeit bietet auch feinmotorische Defizite gezielt zu detektieren.

4.1.6 Modifizierter Hole-Board-Test

In dieser Studie wurde zur Beurteilung des Verhaltens sowie der Lern- und Gedächtnisleistung der Ratten ein visuell-räumlicher Test, der modifizierte Hole-Board-Test (mHBT) verwendet. Bei diesem Test kann man das natürliche Verhalten der Tiere beobachten, ohne dazu einen negativen Stimulus (Futter- oder Wasserentzug, Isolation, Schwimmen) zu benötigen. Die Tiere wurden in Gruppen im sogenannten Home-Cage gehalten, während der

Testphase wurde hierbei ein Teil des Käfigs durch eine Plexiglasscheibe abgetrennt und diente als Versuchsarena. Durch das verwendete Protokoll und den besonderen Versuchsaufbau wurden Angst und Isolationsstress bei der Testdurchführung vermieden: durch eine mehrtägige Habitierungsphase wurden die Tiere an das Haltungssystem und die Testsituation gewöhnt. Dank der perforierten Trennwand konnten sie einerseits visuellen und olfaktorischen Kontakt zu ihren Artgenossen aufnehmen, andererseits außerhalb der eigenen Testphasen die Versuchsarena und gerade darin befindliche Gruppenmitglieder beobachten. Somit verließen die Tiere nach der EKZ nie ihre gewohnte Umgebung und Angst-assoziierte Faktoren, wie zum Beispiel der Transportstress entfielen, wodurch die Ergebnisse aus dem mHBT an Qualität gewannen. OHL und FUCHS (1999) zeigten, dass sich Stress negativ auf das deklarative Gedächtnis (Hippokampus-assoziiert) auswirkt, Verschlechterungen der kognitiven Leistungsfähigkeit waren in dieser Studie auch noch nach der Phase der Stresseinwirkung festzustellen (OHL und FUCHS, 1999).

Der mHBT bietet die Möglichkeit viele Verhaltensdimensionen in nur einem Test zu untersuchen. Durch die komplexe Analyse entsteht ein umfassendes, realistisches Bild des Gesamtverhaltens eines Tieres, das mit geringem Tier- und Zeitaufwand relativ objektiv beurteilt werden kann (OHL et al., 2001b). Genetisch bedingte, operativ zugefügte oder auch pharmakologisch induzierte Veränderungen zum Beispiel im Angstverhalten, der Lokomotion, der Motivation, der ungerichteten und gerichteten Exploration, der sozialen Affinität oder der Futteraufnahmehemmung lassen sich erkennen und voneinander differenzieren. Die genannte Futteraufnahmehemmung ist den Tieren angeboren. Ratten erproben unbekanntes Futter zunächst einige Zeit, bevor sie es aufnehmen. Bei dem vorliegenden Versuchsprotokoll wurde den Ratten deshalb schon einige Tage vor Beginn der Lernphase Puffreis angeboten, um sie mit der späteren Futterbelohnung im mHBT vertraut zu machen.

Viele der bisher verwendeten Verhaltenstests bei Nagern und Affen, wie schwimmende Ratten im Morris-Water-Maze-Test und Affen, die „delayed nonmatch to sample tasks“ lösen, basieren nicht auf natürlichen Verhaltensweisen und setzen die Tiere negativem Stress aus (GRIFFITHS et al, 2001). Der „delayed nonmatch to sample tasks“ ist ein visueller Wiedererkennungstest, bei dem Tiere lernen Bekanntes von Unbekanntem zu unterscheiden und bei einer Wahlmöglichkeit Unbekanntes auszuwählen (EASTON et al., 2003). All diesen Studien fehlt im Gegensatz zum mHBT der ethologische Bezug, den ein Futter-Such-Test hat. Bei der Futtersuche kommt es nur zu einer positiven Stresseinwirkung auf die Versuchstiere.

Die Ratten beziehen beim mHBT ihre Motivation allein aus natürlichen Verhaltensweisen (Futtersuche und Erkundung neuer Umgebungen), zudem hat der mHBT eine zeitliche Komponente, da sich Ratten daran erinnern müssen, welche Löcher sie schon besucht haben und welche Futterbelohnung sie schon gefressen haben. Diesem temporären Aspekt wird bei den meisten Verhaltenstests wenig Beachtung geschenkt, will man jedoch Ergebnisse aus dem Tiermodell aufwerten, muss man ihn mit einbeziehen. Ein neuerer Test von GRIFFITHS et al. (2001) verbindet diese temporäre Komponente mit dem angeborenen Verhalten von Vögeln, Futterröcke anzulegen und zu verwalten. Die Vögel konnten sich erinnern, welche Art von Futter sie, wo und wann gelagert hatten und ob das Versteck bereits geräumt wurde oder nicht. Der Test erwies sich als geeignet um die Funktion des episodischen Gedächtnisses von Vögeln zu bewerten. Einige der eifrigsten Futtersammler, die außer den Vögeln bekannt sind, gehören zur Gruppe der Nager, deshalb wäre es durchaus sinnvoll, einen „Futtersammel- und Vorratsverwaltungstest“ für Nager zu entwerfen. Wenn man in Betracht zieht, wie gut die Neuroanatomie und -physiologie des Nagergehirns erforscht ist, zusammen mit den Möglichkeiten, die transgene und Knock-out-Tiere für die Erforschung von Lernen und Gedächtnis eröffnen, könnte ein derartiger Verhaltenstest für Nager enorm zum zusätzlichen funktionellen Verständnis der prozeduralen Gedächtnismechanismen von Säugetieren beitragen (GRIFFITHS et al., 2001). Der mHBT vereint bereits viele Aspekte eines solchen Futtersammeltests in sich.

Bei der Betrachtung der Verhaltensparameter muss man im Auge behalten, dass sich ein einzelner Verhaltensparameter nicht immer eindeutig einem Muster zuordnen lässt. Es kann beispielsweise viele Gründe haben, warum ein Tier bewegungslos in einer Ecke verharrt: zum einen, weil es aufgrund einer gestörten Motorik nicht dazu fähig ist sich zu bewegen oder zum anderen, weil es psychisch, durch Stress, Schmerz oder Angst daran gehindert wird, aus der Ecke zu kommen. Dies ist nicht die einzige Einschränkung bezüglich Gedächtnisstudien am Tiermodell. Nagetiere sind das am häufigsten verwendete Modell zur Erforschung der kognitiven Dysfunktion. Viele der Verhaltensparadigmen, die zur Evaluierung von kognitiven Fähigkeiten bei Nagern bemüht werden, unterscheiden sich nach STECKLER und MUIR (1996) von den Paradigmen, die beim Menschen erfasst werden, jedoch grundlegend. Kognitionsstudien am Tier basieren weitgehend auf der Ausnutzung des Wiedererkennungseffekts, was sich grundlegend von den Studien mit Menschen unterscheidet. Menschen bedienen sich zweier separater Prozesse zur Lösung von Kognitionsaufgaben, Wiedererkennen und Erinnern, wobei sich die beiden Prozesse ergänzen und zumeist zusammen beurteilt werden. Beim Tier gibt es bislang noch keinen Test, der rein

das Erinnern überprüft, auch wenn Anstrengungen in diese Richtung unternommen wurden (GRIFFITHS et al., 2001). Inwieweit eine speziesübergreifende Generalisierung der Gedächtnissprozesse übertragbar ist, bleibt also nach wie vor fraglich.

4.1.7 Histologische Untersuchung

Nach Euthanasie der Ratten an Tag 21 wurde gemäß Studienprotokoll das mit 4 % Formalin fixierte Gehirn entnommen, geschnitten, in Paraffin eingebettet und mit einer Hämatoxylin- und Eosin-Färbung (HE-Färbung) gefärbt (siehe 3.2.6.2). Die Färbung wurde eingesetzt, um einen Überblick über die Art und Ausdehnung des Hirnschadens zu erhalten. HE-Färbungen sind histologische Standardfärbungen. Sie sind unkompliziert und können mit geringem Zeitaufwand (ca. 1 Stunde) angefertigt werden. Nicht geschädigte intakte Nervenzellen stellen sich mit einem basophil, dunkelblau angefärbtem Zytoplasma und basophilem Zellkern mit deutlich sichtbarem Nukleolus dar. Wenn Zellen geschädigt sind, zeigt sich das einerseits durch vermehrte Eosinophilie des Zellplasmas, denn durch die Schädigung verlangsamt sich der Stoffwechsel in den betroffenen Zellen und es reichern sich saure Stoffwechselprodukte an, die sich in der HE-Färbung eosinophil, pink anfärben. Andererseits kommen sog. dunkle Neuronen, „dark neurons“ vor. Diese dunklen Neuronen sind an ihrem dunkelblauen, basophilen Zytoplasma mit pyknotischen oder karyorhektischen Zellkernen ohne sichtbaren Nukleolus zu erkennen. Diese HE-Färbung ist eine Momentaufnahme des Geschehens im Gehirn zum Zeitpunkt der Euthanasie. Es lässt sich nur anhand der Färbung keine Aussage darüber treffen, ob eosinophil gefärbte Neurone sich wieder erholen, oder ob sie irreversibel geschädigt, nekrotisch oder apoptotisch zugrunde gehen.

Fehlerquellen bei diesem Verfahren sind die Herstellung und Färbung der Schnitte. Bei zu blasser oder zu kräftiger Färbung sowie Lufteinschlüssen unter dem Deckgläschen sind die Schnitte nur bedingt auswertbar. Deshalb werden im eigenen Labor immer mehrere Schnitte der verschiedenen Blöcke und Ebenen gefertigt, damit man einen optimal auswertbaren Schnitt auswählen kann. Wichtig ist, dass die Gehirnschnitte immer von dem gleichen geblindeten Untersucher ausgewertet werden. Mit nur einem Untersucher vermeidet man Untersucher-bedingte Schwankungen im Ergebnis. Manche Studien betrachten das Lichtmikroskop als ungeeignet um die Folgen von zerebralen Luftembolien zu bestimmen. HINDMAN et al. (1999) gehen davon aus, dass pathohistologische Erscheinungen nach zerebralen Embolien sehr klein (< 1 mm), multifokal, weit verstreut und manchmal sogar

kontralateral zur Injektionsseite auftreten. Da Läsionsgröße und Verteilung der Infarkte so hochgradig variabel sind, bräuchte man demnach eine große Anzahl (hunderte) von Schnitten und müsste extrem viele Gesichtsfelder (hunderte) auswerten, um sicher zu gehen, dass man alle Anomalien erfasst hat. Eine Alternative wäre die Färbung mit Triphenyltetrazolium (TTC) zur Quantifizierung von Hirnschäden nach zerebralen Embolien. TTC wurde schon in zahlreichen Studien zur Abgrenzung von Bereichen schwer geschädigten Hirngewebes verwendet. Gesundes Hirngewebe stellt sich bei dieser Methode, durch Reduktion des farblosen TTC zu dessen roten Reaktionsprodukt, karminrot dar, wohingegen sich infarzierte Neuronen nicht anfärben und das betroffene Areal blass bleibt. Aufgrund des starken Farbkontrastes lassen sich die Infarktgebiete leichter abgrenzen. Ein Nachteil dieser Färbung ist, dass die gefärbten Schnitte mit ca. 200 μm zu dick für eine Auswertung mit dem Lichtmikroskop sind und daher nur nach fotografischer Darstellung beurteilbar sind. Anschließend müssen diese Schnitte in Formalin gelagert werden, um sie aufzubewahren, was einen gewissen Mehraufwand und zusätzliche gesundheitliche Gefährdung darstellt. Dagegen werden bei der HE-Färbung die Schnitte mit 7 μm Dicke auf Objektträger aufgezogen, lassen sich mit dem Lichtmikroskop betrachten und sind bei nahezu unveränderter Farbqualität über Jahre haltbar.

Eine histologische Auswertung am Elektronenmikroskop wäre eine weitere gute Alternative, demgegenüber ist die HE-Färbung und Auswertung am Lichtmikroskop jedoch sicherlich die kostengünstigere Variante.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Physiologische Parameter

Um die Reproduzierbarkeit und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse innerhalb eines Modells und auch mit anderen Studien zu gewährleisten, müssen während des Versuchs standardisierte Bedingungen gegeben sein. Zur Überprüfung einer konstanten Standardprozedur werden Messparameter festgelegt, die zu bestimmten Zeitpunkten erhoben werden. Bei dem vorliegenden Versuch wurden vor der EKZ, 45 und 90 min während der EKZ und 60 min nach Abgang vor der EKZ mehrere physiologische Parameter erfasst und dokumentiert, so konnten wichtige Informationen über den Versuchsablauf gesammelt werden.

4.2.1.1 Überlebensrate

Bei fünf Tieren traten während des Versuchs technische Schwierigkeiten oder Präparationsprobleme auf, sieben Tiere starben postoperativ aufgrund schwerer Hirnschäden (zum Beispiel durch Hirnödem und dadurch entstehende Kompression des Gewebes). Demnach ergab sich in der vorliegenden Studie eine Überlebensrate von 88 %. Diese, gegenüber der von BERKMANN (2005) festgestellten Überlebensrate von Ratten nach EKZ mit zerebralen Luftemboli (nahezu 100 %), niedrigere Überlebensrate erklärt sich durch das veränderte Versuchsprotokoll.

4.2.1.2 Körpergewicht

Das Gewicht ist ein guter Indikator für das Allgemeinbefinden eines Individuums, deshalb ist es sinnvoll Versuchstiere jeden Tag zu wiegen, um eine Aussage über den Verlauf ihres Allgemeinbefindens zu treffen. Das Gewicht einer Ratte wird von vielen Faktoren bestimmt, zum Beispiel dem Nahrungsangebot, der Bewegungsaktivität, der Umgebungstemperatur und der Käfiggröße. Des Weiteren spielen der Stress, dem ein Tier ausgesetzt ist (beispielsweise Transportstress) und die Rangordnung innerhalb der Versuchsgruppe eine Rolle. Rangniedere Tiere werden von den Futterplätzen verdrängt und wachsen durch die Behinderung bei der Nahrungsaufnahme langsamer als dominante Artgenossen. Das Körpergewicht ist bei Ratten unmittelbar an das Alter gekoppelt. Eine gesunde Ratte nimmt im Alter von drei Wochen pro Tag durchschnittlich fünf Gramm zu. Tiere mit schlechtem Allgemeinbefinden, verursacht durch Schmerzen, periphere oder zentralnervöse Störungen, verweigern die Futteraufnahme und nehmen schnell ab. In der vorliegenden Studie wären Tiere mit deutlich reduziertem Allgemeinbefinden, die mehr als 20 % ihres Körpergewichts verlieren, euthanasiert worden. Da jedoch keines der Tiere so drastisch abgenommen hat, war diese Maßnahme nie nötig.

Anfangs liegen die Tiere aller Gruppen mit ihrem Körpergewicht auf einem Niveau, die Kontrollgruppe verzeichnet stetige Gewichtszunahmen und liegt bei Versuchende etwa 20 % über dem Ausgangsgewicht. Die Gewichtszunahme der Kontrolltiere liegt im physiologischen Bereich. Diese Ratten werden nur durch neurologische Untersuchungen und Verhaltenstests beansprucht, sind also nur geringfügigem Stress ausgesetzt und werden dadurch kaum in ihrem Wachstum und ihrem Gewicht beeinflusst. Am Tag nach der Operation zeigen alle Tiere, die operiert wurden, also XEv, XEw, XEn und kXE, einen Körpergewichtsverlust von etwa 8 %, das ist sicherlich durch die Prozeduren während der EKZ zu erklären. Die

Gewichte sinken weiter bis Tag 5 (ca. minus 15 %) um anschließend wieder anzusteigen. Die Tiere sind noch einige Tage nach dem Eingriff in ihrem Allgemeinbefinden beeinträchtigt und brauchen unterschiedlich lange, um sich zu erholen. Ab Tag 19 haben alle Tiere ihr Ausgangsgewicht erreicht und bei Versuchende (Tag 21) liegt das Körpergewicht der EKZ-Tiere zwischen 1 % und 7 % über dem Ausgangsgewicht. Der postoperative Gewichtsverlust ist zunächst mit dem Flüssigkeitsverlust während der EKZ zu erklären. Es kommt bei der Gefäßpräparation zu geringen Blutungen, es werden Blutproben zur Bestimmung der physiologischen Parameter gezogen und ein Teil des Blutes bleibt nach Abgang von der EKZ im Oxygenator und den Schläuchen zurück. Während der mehrstündigen EKZ-Phase können die narkotisierten Ratten kein Futter und Wasser aufnehmen. Nachdem die Tiere wieder wach sind und sich bewegen können, wird ihnen zwar Wasser und Futter angeboten, es vergehen jedoch in der Regel fast 24 Stunden, bevor sie wieder selbstständig Wasser und Futter zu sich nehmen. Der Gewichtsverlust am zweiten bis fünften postoperativen Tag erklärt sich durch die Schwächung und dem reduzierten Allgemeinbefinden der Tiere, eine Operation unter Vollnarkose bedeutet immer eine gravierende Belastung für den Körper, zudem kommen eventuelle Hirnschäden, die das Tier in seiner Motorik behindern und eine Futteraufnahme erschweren können. Zwischen den Tieren aller vier EKZ-Gruppen (kXE, XE_v, XE_w und XE_n) ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in ihrem Körpergewicht, die zu einer Beeinflussung, der bei dem Versuch ermittelten Ergebnisse hätte führen können

4.2.1.3 Während der Operation erhobene Parameter

Mittlerer arterieller Blutdruck, mean arterial pressure MAP (mmHg)

Der physiologische MAP der Ratte liegt bei etwa 100 mmHg. Vor der EKZ liegt der MAP bei den anästhesierten Ratten im Normbereich. Während der EKZ-Phase (45 min und 90 min-Wert) sinkt der MAP bei allen Tieren deutlich. Bei der gewählte Methode beträgt die maschinell eingestellte Blutflussrate 160 bis 180 ml/kg/min (entspricht 50 bis 60 ml/min bei einer ca. 330g schweren Ratte), womit man ungefähr das volle Herzzeitvolumen einer Ratte erreicht (MACKENSEN et al., 2001). Der Blutdruck liegt allerdings in einem niedrigen Bereich, da er künstlich durch eine nicht-pulsatile Rollerpumpe aufrechterhalten wird. Der dadurch erzeugte nicht-pulsatile Blutfluss zur Ratte entspricht somit nicht den physiologischen Verhältnissen. Es ist derzeit –technisch bedingt– nicht möglich, bei einer Ratte konstant einen Blutdruck von 100 mmHg zu erzeugen. Die Gruppe XE_n fällt während

der EKZ-Phase durch einen erhöhten MAP im Vergleich zu den Gruppen XEv, kXE und XEw auf. Diesen Unterschied könnte man sich dadurch erklären, dass die Gruppe XEn bis zum 90 min-Wert nur eine intravenöse Basisnarkose bekommt und erst danach mit Xenon beatmet wird. Somit fehlt bis zum 90 min-Wert der zusätzliche anästhetische Effekt von Xenon, der bei den Gruppen XEv und XEw die Narkosetiefe verstärkt und sich deshalb blutdrucksenkend auswirken könnte. Falls die Xenonapplikation vor und während der EKZ den mittleren arteriellen Blutdruck bei den Tieren der beiden anderen EKZ-Gruppen gesenkt hat, würde dieser Effekt für die Gruppe XEn also erst nach dem 90-min-Wert zum Tragen kommen. Dagegen spricht, dass die kXE-Gruppe einen vergleichbar niedrigen Blutdruck wie die beiden genannten Xenon-Gruppen hat, ohne jemals dem Einfluss von Xenon ausgesetzt worden zu sein. Der erhöhte Blutdruck der XEn-Tiere kann also nicht der fehlenden Xenonapplikation zugeschrieben werden, da kXE-Tiere auch kein Xenon appliziert bekommen. Warum sich also die XEn Gruppe signifikant von den anderen Gruppen unterscheidet ist unbekannt.

Hämoglobinkonzentration, Hb (mg/dl)

Bei gesunden Ratten beträgt die Hb-Konzentration im Blut 11,5 – 16,0 mg/dl. Die Hb-Konzentration sinkt im vorliegenden Versuch bis zum Ende der EKZ (90 min) bei allen Gruppen deutlich ab. Dies ist auf Standardprozeduren während der EKZ zurückzuführen: durch die recht aufwändige Präparation der Gefäße, kommt es zu Blutverlusten, die bei einem totalen Blutvolumen der Ratte von ca. 30 ml recht schnell evident werden, zudem wird die HLM mit dem Blut einer Spenderratte aufgefüllt und zusätzlich wird Hydroxyethylstärke (HES) zur Hämodilution zugegeben. Das verringert die Viskosität des Blutes und verbessert die Zirkulation durch die HLM, dadurch sinkt allerdings die Hb-Konzentration. Jedoch sinkt der Hb-Wert bei keinem Tier unter 10,5 mg/dl. 60 min nach der EKZ steigt der Wert wieder an und liegt bei allen Gruppen beinahe wieder auf dem Ausgangsniveau. Die Ratten bekommen einen Teil des in den Schläuchen des Systems befindlichen Blutes reinfundiert, dadurch erholt sich der Hb-Wert etwas, dennoch brauchen die physiologischen Hämokonzentrationsprozesse des Körpers etwas Zeit um die Hb-Konzentration wieder ansteigen zu lassen. Würde man der Ratte das gesamte Restblut aus den Schläuchen infundieren, wäre das Risiko für die Entstehung von Lungenödemen aufgrund einer Hypervolämie erhöht.

Kohlendioxidpartialdruck, PaCO₂ (mmHg)

Der PaCO₂ wird während der EKZ-Dauer in fünf-minütigen Abständen kontrolliert und während der gesamten OP-Phase im physiologischen Bereich zwischen 34 und 39 mmHg gehalten. Es ergeben sich weder im zeitlichen Verlauf noch unter den verschiedenen Gruppen signifikante Unterschiede. Zwei Wirkungen der Blutgaskonzentration von PaCO₂ sind bekannt, zum einen wird für einen reduzierten PaCO₂ eine gewisse neuroprotektive Wirkung diskutiert (VANICKY et al., 1992), zum anderen soll die PaCO₂-Konzentration auf die Konstriktion und Dilatation von Hirngefäßen wirken. Die beschriebenen Effekte machen PaCO₂ zu einem prominenten Einflussfaktor auf die Entwicklung und Ausprägung von Hirnschäden aufgrund zerebraler Luftembolien. Es ist also von Bedeutung den PaCO₂ konstant zu halten.

Sauerstoffpartialdruck, PaO₂ (mmHg)

Die Werte des PaO₂ bewegen sich während der EKZ-Phase bei allen OP-Phasen auf einem höheren Niveau als vor und nach der EKZ, dies ist auf die überdurchschnittlich gute Sauerstoffsättigung durch den Oxygenator zurückzuführen. Der in dieser Studie benutzte Oxygenator wurde speziell für die Xenonapplikation entwickelt, eine ausreichende Sauerstoffsättigung des Blutes bei der Beatmung mit nur 34 % O₂ war Voraussetzung, da eine Xenonapplikation mit 56 % angestrebt wurde. Da aber bei allen Gruppen der gleiche Oxygenator benutzt wurde und dadurch alle Gruppen ähnlich hohe PaO₂-Werte während der EKZ aufweisen, kann dieser Einfluss vernachlässigt werden.

pH-Wert und Basenabweichung, base excess BE (mmol/l)

pH-Wert und BE spielen eine wichtige Rolle hinsichtlich des Schweregrades postoperativer Ischämie-assoziiertes Schäden. Ein Absinken des pH kann sich vor allem in der sensiblen Reperfusionphase zusätzlich schädigend auf das Gewebe auswirken. Aus diesem Grund werden der pH-Wert und die BE intraoperativ stetig kontrolliert und mit Natriumhydrogencarbonat (NaHCO₃) anhand der Formel $= 0,3 \times \text{negativer BE} \times \text{kg/Körpergewicht (KGW)}$ im physiologischen Bereich gehalten (siehe Standardbikarbonat).

Standardbikarbonat, HCO_3^- (mmol/l)

Ähnlich dem pH-Wert und der Basenabweichung muss die Konzentration des Standardbikarbonats während der operativen Phase überwacht und innerhalb strenger physiologischer Grenzen reguliert werden. Der HCO_3^- Wert schwankt während der EKZ leicht (45 min und 90 min Wert), was durch eine Anreicherung von sauren Metaboliten und den Verbrauch von Bikarbonatreserven des Körpers während der EKZ bedingt ist. Diese Konzentrationsschwankungen regulieren sich bis 60 min nach EKZ und liegen dann wieder nahe dem Ausgangswert. Der HCO_3^- lag jedoch während der gesamten Operation bei allen Gruppen im physiologischen Bereich. Es wurde bei einem Tier der Gruppe XEw mit 0,7 mmol/l und bei einem zweiten Tier der Gruppe kXE mit 0,4 mmol/l NaHCO_3 ausgeglichen.

Blutzucker (mg/dl)

Die Blutglukosekonzentration gesunder Ratten beträgt 60 bis 100 mg/dl. Glukose ist der wichtigste Energielieferant des Gehirns, bei ausreichender Sauerstoffversorgung setzt das ZNS die Glukose zu Energie um. Bei Sauerstoffmangel wird auf anaerobe Energiegewinnung umgestellt, diese ist insgesamt ineffektiver als die aerobe Energiegewinnung und hat durch die Anhäufung des sauren Stoffwechselproduktes Laktat negative Auswirkungen auf das Gewebe, das betrifft auch die Neurone im Gehirn. Dem Konstanthalten des Glukosespiegels gebührt demnach Aufmerksamkeit vor allem in Versuchen, bei denen mit hypoxisch-ischämischen Zuständen im Hirn gerechnet werden muss. Trotz gleicher Behandlung aller Tiere, sind manche Ratten ängstlicher und anfälliger für Stress als andere. Bei Stress werden Adrenalin und Noradrenalin ausgeschüttet, sie beschleunigen kurzfristig die Energiebereitstellung. Das äußert sich unter anderem in der Erhöhung der Glukosekonzentration im Blut. Die Tiere werden vor der OP nicht nüchtern gehalten, deshalb liegt die letzte Futteraufnahme bei den einzelnen Individuen unterschiedlich lange zurück, allein daraus ergeben sich Stoffwechselunterschiede. So kommt es schon zu Beginn der operativen Phase zu leicht unterschiedlichen Glukosekonzentrationen zwischen den verschiedenen Gruppen. Der Glukosewert bewegt sich jedoch bei allen Gruppen im physiologischen Bereich. Sank der Glukosewert während der EKZ bis auf 70 mg/dl, wurde als Präventionsmaßnahme Glukose 50 % substituiert, so dass keines der Tiere hypoglykämisch wurde. Insgesamt 31 Tiere erhielten $0,18 \pm 0,01$ ml (MW \pm SEM) Glukose 50 %.

4.2.2 Neurologische Untersuchung

Die sensorische und motorische Funktion der Ratten wird an den Tagen 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16 und 21 untersucht und dokumentiert (siehe 3.2.4).

4.2.2.1 Sensorik

Neben der Beurteilung des Allgemeinbefindens der Tiere, die bei der täglichen Handhabung und Pflege erfolgt, werden aktive Tests des Sensoriums (zum Beispiel Test des Seh- und Hörvermögens sowie der Vibrissenreaktion) durchgeführt. Defizite treten bei den Gruppen XEv, XEw, XEn und kXE vor allem an den ersten drei postoperativen Tagen auf (siehe 3.3.2.). Dabei ist es nicht einfach zu entscheiden, ob die Tiere wegen der Belastung durch die EKZ erschöpft sind, um auf einen Reiz zu reagieren, oder ob sie durch Hirnschäden nicht in der Lage sind, einen Reiz wahrzunehmen. Ab dem vierten postoperativen Tag liegen die Werte wieder im Referenzbereich, wobei sich die verschiedenen EKZ-Gruppen nicht voneinander unterscheiden. Nur die Kontrollgruppe zeigt durchgehend ein ungestörtes Sensorium. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass vor allem die EKZ-Prozedur mit zerebraler Luftembolienjektion einen Einfluss auf die Testergebnisse der sensorischen Untersuchung hat. Die Gruppe XEn schneidet zwar tendenziell am Schlechtesten ab, aber die Tatsache, dass die kXE-Tiere postoperativ ein ähnlich gestörtes Sensorium wie die drei anderen EKZ-Gruppen (XEv, XEw und XEn) aufweisen, obwohl sie nie Xenon erhalten haben, spricht für einen starken Einfluss des Eingriffs an sich. Die Effekte, die unterschiedliche Applikationszeitpunkte von Xenon haben, lassen sich mit den gewählten Testmethoden nicht erfassen. Das kann entweder daran liegen, dass diese Tests nicht sensitiv genug sind oder daran, dass der Applikationszeitpunkt von Xenon keinen Einfluss auf die Funktion des Sensoriums hat.

4.2.2.2 Motorik

Die motorischen Fähigkeiten der Versuchstiere wurden in der vorliegenden Studie mit vier verschiedenen Tests überprüft. Dabei konnte bei allen Tieren, die einer EKZ unterzogen wurden, postoperativ eine kurzfristige motorische Einschränkung festgestellt werden. Diese Feststellung deckt sich mit Ergebnissen aus der humanmedizinischen Klinik. Bei EKZ-Patienten können hier häufig kurze Zeit postoperativ zeitlich begrenzte, grobmotorische Defizite festgestellt werden (MACKENSEN und GELB, 2004). Zumeist dauerte in der

vorliegenden Studie diese Einschränkung der Motorik bis zum vierten Tag nach dem Eingriff an, danach erreichten die Ergebnisse der Untersuchungen wieder den Ausgangsbereich. Dieser Verlauf korreliert mit den Ergebnissen aus anderen Studien, die berichten, dass neurologische Beeinträchtigungen aufgrund von zerebralen Ischämien bei Nagern nur bis ca. zwei Tage nach dem Eingriff festzustellen sind. Langanhaltende neurologische Defizite treten bei Ratten selten auf, da Ratten ein erstaunliches Regenerationsvermögen aufweisen (GIONET et al., 1991).

Die Tiere der Kontrollgruppe lassen zu keinem Zeitpunkt neurologisch auffälliges Verhalten erkennen, was auch nicht zu erwarten war, da bei dieser Gruppe kein operativer Eingriff vorgenommen wurde. Bereits vor Versuchsbeginn sensomotorisch auffällige Tiere wurden von vornherein ausgeschlossen. Beim Drahtgitter-Test fallen die neurologischen Defizite der EKZ-Tiere kaum ins Auge. Bei Gleichgewicht, Koordination und Greif-Zug-Vermögen allerdings können Beeinträchtigungen festgestellt werden. Zwischen den unterschiedlichen EKZ-Gruppen (XE_v, XE_w, XE_n und kXE) ergeben sich keine signifikanten Unterschiede, was in sofern verwunderlich ist, da bei MA et al. (2003) eine EKZ/Xenon-Gruppe bei der neurologischen Untersuchung besser als eine EKZ/Luft-Gruppe abschnitt. Die Studie berücksichtigte allerdings weder den Applikationszeitpunkt von Xenon, noch wurden gezielt zerebrale Luftembolien verabreicht. Somit überwog höchstwahrscheinlich der neuroprotektive Effekt von Xenon. Vom nicht-vorhandenen Unterschied zwischen den verschiedenen EKZ-Gruppen berichtet auch BERKMANN (2005). Man kann davon ausgehen, dass die wiederholte zerebrale Applikation von Luftboli bei den Tieren zwar zu grobmotorischen Defiziten führt, der Einfluss von Xenon auf dieses Ergebnis sich jedoch mit dieser Untersuchungsmethode nicht detektieren lässt oder nicht vorhanden ist. RASMUSSEN et al. (2006) sprechen von kognitiven Defiziten nach zerebralen Ischämien, die sich eventuell sehr langsam entwickeln und sich erst Wochen nach dem Eingriff ausprägen. Tendenziell (keine signifikanten Unterschiede) schneidet die Gruppe XE_n etwas schlechter ab und erholt sich langsamer, wohingegen die kXE-Gruppe sich etwas schneller von der EKZ erholt als die anderen EKZ-Tiere. Die Ergebnisse aus dem mHBT und der histologischen Untersuchung sprechen ebenfalls für diese These.

4.2.3 Parameter aus dem modifizierten Hole-Board-Test

4.2.3.1 Kognitive Parameter

Mit dem mHBT werden die **kognitive Leistungsfähigkeit**, das **deklarative Gedächtnis** und das **Arbeitsgedächtnis** geprüft. Diese Parameter fasst man unter dem Begriff „kognitive Parameter“ zusammen.

Kognitive Leistungsfähigkeit

Die Gesamtzeit, also die Zeit, die ein Tier für einen Testdurchlauf im mHBT benötigt, spiegelt die **kognitive Leistungsfähigkeit** wieder. Ist die Gesamtzeit pro Durchlauf verlängert, kann dies auf eine Verschlechterung dieser kognitiven Leistungsfähigkeit hinweisen. Obergrenze der Gesamtzeit sind zehn Minuten, danach wird das Tier aus der Versuchsarena genommen. Tiere mit guter kognitiver Leistungsfähigkeit finden schnell alle drei Futterbelohnungen und weisen somit kurze Gesamtzeiten auf, dies lässt sich bei den Kontrolltieren beobachten. Schon ab dem siebten Tag der Lernphase liegen sie in der Gesamtzeit unter den Tieren der anderen Gruppen (XE_v, XE_w, XE_n und kXE), daraus ist zu schließen, dass der Test für gesunde Ratten, dank ihrer ungestörten kognitiven Leistungsfähigkeit, machbar ist. Die langen Gesamtzeit-Mittelwerte der EKZ-Gruppen (XE_v, XE_w, XE_n und kXE) lassen sich entweder durch postoperative kognitive Defizite oder postoperative Einschränkungen der Motorik erklären, möglich wäre auch eine Kombination dieser beiden Aspekte. Für die Verschlechterung der Testergebnisse aufgrund postoperativer kognitiver Defizite spricht das Ergebnis der histologischen Untersuchung, bei der die operierten Tiere aller Gruppen zum Teil sehr große Infarktvolumina aufweisen. Auch Neurone der Hippokampusregion sind geschädigt, womit eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit und des deklarativen Gedächtnisses zu erwarten ist. Für den Aspekt der Einschränkung durch motorische Defizite spricht das Ergebnis der Fresszeit pro Futterbelohnung im mHBT. Operierte Tiere brauchen in der Regel wesentlich länger, eine Belohnung zu fressen, das heißt, sie sind in ihrer Feinmotorik eingeschränkt.

Die Gruppe XE_n weist tendenziell größere Infarktvolumina auf (siehe 4.2.4), als die Gruppen kXE, XE_v und XE_w. Diese XE_n-Gruppe fällt gleichermaßen durch hohe Gesamtzeitwerte auf, die sich bis zum Versuchsende (Tag 21) nicht wesentlich bessern. Auch bei BERKMANN (2005) benötigte die Gruppe Xenon/EKZ während der gesamten Unter-

suchungsphase signifikant länger für Bewältigung der Aufgabe. Die langsam absinkenden Gesamtzeiten der anderen EKZ-Gruppen (kXE, XEv- und XEw) sprechen dafür, dass sich die Tiere nach einiger Zeit von ihren eventuellen vorhandenen motorischen Schäden erholen und dadurch den Test schneller absolvieren können, da ihnen beispielsweise das Öffnen eines Loches leichter fällt. Gegen diesen Ansatzpunkt sprechen allerdings die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung, bei der den Tieren schon ab dem vierten postoperativen Tag wieder eine physiologische Grobmotorik bescheinigt wird. Somit können verlängerte Gesamtzeiten nicht mehr mit grobmotorischen Dysfunktionen erklärt werden, sondern weisen eher auf kognitive Defizite hin. Hinzu kommt, dass die EKZ-Tiere während der Hole-Board-Habituierungsphase, am zweiten und dritten Tag nach dem Eingriff, noch etwas geschwächt sind und so bei den Übungsdurchläufen 3D und 4D (siehe 3.2.5.1) nur bedingt nach Futterbelohnungen suchen. Dadurch brauchen sie etwas länger, um das Testprinzip zu begreifen.

Deklaratives Gedächtnis

Das **deklarative Gedächtnis** ist für das bewusste Erinnern zuständig und wird im mHBT durch die Anzahl der Fehler (Öffnen eines nicht gefüllten, nicht markierten Loches) und der sog. Unterlassungsfehler (fehlender Besuch eines markierten Loches) beurteilt. Ähnlich wie bei der Gesamtzeit, können auch hierbei sowohl kognitive Defizite als auch eine gestörte Motorik das Testergebnis beeinflussen. Die Gruppen Ko, kXE, XEv und XEw weisen einen ähnlichen Lernerfolg auf. Das ist dadurch zu erklären, dass diese Gruppen Futterbelohnungen finden und dadurch motivierter bei der Exploration des Brettes sind als die XEn-Gruppe, womit sie insgesamt mehr Löcher öffnen und dadurch auch mehr Fehler begehen als die XEn-Gruppe. Der Lernerfolg aller Gruppen, XEn ausgenommen, lässt sich anhand der sinkenden Anzahl von Unterlassungsfehlern belegen, das heißt, diese Tiere finden im Laufe der Testphase immer häufiger Futterbelohnungen. Vor allem die Kontrolltiere lernen mit der Zeit, dass nur unter markierten Deckeln Futterbelohnungen zu finden sind, so dass sie sich bewusst an den Markierungen orientieren. Interessanterweise bestehen zwischen den Gruppen XEv, XEw und kXE in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede. Dagegen ist es auffällig, dass die Tiere der Gruppe XEn eine gleich bleibend hohe Zahl von Unterlassungsfehlern aufweisen, wobei die Fehlerzahl vergleichsweise niedrig ist. Die niedrige Fehlerzahl, darf allerdings nicht mit einer tadellosen Funktion des deklarativen Gedächtnisses gleichgesetzt werden. Vielmehr muss man daraus schließen, dass diese Tiere nicht viele Löcher besuchen (siehe auch Anzahl Lochbesuche, gerichtete Exploration 4.2.3.2),

was mit fehlender Motivation interpretiert werden kann. Da sich diese XEn-Tiere postoperativ nachweislich langsamer von der EKZ erholen (siehe Sensorik 3.3.2.1), explorieren sie insgesamt weniger (wiederum weniger Lochbesuche 4.2.3.2) und nehmen mit verminderter Aufmerksamkeit an der Habituationsphase des mHBT teil. Die langen Immobilitätsphasen (siehe 4.2.3.2. Angstverhalten) belegen ebenfalls, dass die XEn-Tiere insgesamt weniger aktiv sind. Dadurch bleibt ihnen das Prinzip des mHBT (Auffinden von Futterbelohnungen) länger verborgen als anderen Tieren.

Arbeitsgedächtnis

Durch die Anzahl der Wiederholer, also des erneuten Öffnens eines schon geleerten Loches, wird das **Arbeitsgedächtnis** bewertet. Kann ein Tier während des zehnminütigen Durchlaufs nicht behalten, ob es ein Loch schon geöffnet und die Belohnung gefressen hat, begeht es viele Wiederholungsfehler, was auf einen Defizit im Arbeitsspeicher hinweist (OHL et al., 1998). Da der Sitz des Arbeitsgedächtnisses im präfrontalen Kortex vermutet wird, ist vor allem bei Schäden in diesem Bereich mit Funktionsausfällen der kurzzeitigen Informationsspeicherung zu rechnen. Bei vielen EKZ-Tieren ließen sich in der histologischen Untersuchung der Gehirne Schäden im präfrontalen Kortex nachweisen, wobei keine tendenziellen Gruppenunterschiede feststellbar waren. Daraus könnte man schlussfolgern, dass durch die EKZ-Prozedur das Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt wird und somit die Anzahl der Wiederholer bei EKZ-Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren hoch sein müsste. Dem ist aber nicht so: alle EKZ-Gruppen zeigen einen recht niedrig schwankenden Verlauf der Wiederholeranzahl. Da diese Tiere aber laut den Ergebnissen aus Lochbesuche pro Durchlauf (siehe 4.2.3.2) nicht so viele Löcher öffnen wie die Kontrollgruppe, können sie definitionsgemäß auch nicht so viele Wiederholer begehen. Das Ergebnis könnte eine ungestörte Funktion des Arbeitsgedächtnisses suggerieren. Tatsächlich werden die Ratten aber durch die körperliche Erschöpfung nach der EKZ, durch erhöhte Ängstlichkeit oder durch neurologische Defizite daran gehindert, das Brett zu betreten und nach Futterbelohnungen zu suchen. Die starken Kurvenschwankungen sind auf einzelne Tiere zurückzuführen, die an manchen Tagen nur ein Loch besuchen und an anderen viele Löcher zweimal öffnen. Tiere, die gar keine Löcher besuchen, erhalten zwar bei den Unterlassungsfehlern eine hohe Bewertung, gehen aber nicht in die Bewertung der Wiederholer ein. Die Kontrolltiere besuchen mehr Löcher und begehen so mehr Wiederholungsfehler, was allerdings in diesem Fall kein Indikator für einen Schaden im

präfrontalen Kortex ist. Nach der histologischen Untersuchung gibt es keine Anzeichen für Hirnschäden bei diesen Tieren (siehe 4.2.4).

Bei der Betrachtung der kognitiven Parameter kann man feststellen, dass die Xenonapplikation nach der EKZ einen langfristig negativen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit und das deklarative Gedächtnis bei Ratten hat. Ob das Arbeitsgedächtnis ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen ist, lässt sich schwerer beurteilen, da die XEn-Tiere aufgrund fehlender Aktivität und Motivation des Öfteren aus der Wertung dieses Tests fallen. Bezieht man jedoch die Ergebnisse der histologischen Untersuchung (siehe 4.2.4) mit ein, so ist davon auszugehen, dass die Tiere auch Einschränkungen in diesem Bereich haben. Erstaunlich ist, dass die Gruppen XEv, XEw und kXE nahezu gleich abschließen. Es wäre zu erwarten gewesen, dass die XEw-Tiere schlechter als die anderen beiden Gruppen abschließen, da sie Xenon in einer Phase verabreicht bekommen, in der das Auftreten von Luftemboli am wahrscheinlichsten ist. Demnach müsste der Einfluss von Xenon, in Blasen zu diffundieren, bei dieser Gruppe besonders negative Auswirkungen haben, da besonders viele Emboli im Blutstrom unterwegs sind und somit eigentlich größere zerebrale Embolien entstehen müssten. Diese Erwartung bezieht sich unter anderem auf eine Studie von ROSSAINT et al. (2003). Xenon erhöht laut dieser Studie den zerebralen Blutfluss. Der Einfluss von Xenon auf den zerebralen Blutfluss während der EKZ ist ein wichtiger Aspekt in Bezug auf das postoperative neurokognitive Ergebnis. Wenn Emboli die Ursache einer postoperativen Verschlechterung des neuropsychologischen Ergebnisses sind, würde ein erhöhter zerebraler Blutfluss vermehrt Emboli ins Gehirn schwemmen, und damit die Wahrscheinlichkeit und den Schweregrad von postoperativen neurologischen Defiziten erhöhen. Sowohl die histologische Untersuchung als auch die Ergebnisse der neurologischen Tests bekräftigen jedoch das Ergebnis aus dem mHBT: den XEw-Tieren entsteht kein Nachteil gegenüber den kXE- und XEv-Tieren durch die Applikation von Xenon während der EKZ.

Dagegen könnte aber auch eine Hypoperfusion Ursache für die Entstehung solcher Schäden sein. Eine Vielzahl von Studien berichtet von zerebrovaskulären Dysfunktionen, die von der EKZ verursacht werden. Die Ätiologie dieser Komplikationen ist komplex, aber eine Unterbrechung der normalen Endothelfunktionen in Folge von Entzündungsreaktionen oder Hypoperfusion, gleich von Beginn der EKZ an, erscheinen wahrscheinlich (MODINE et al., 2006). Die Hypoperfusion wird zunächst durch eine vermehrte Sauerstoffextraktion kompensiert, bei Dekompensation kommt es dann zu einer ischämischen Schädigung des

betroffenen Gewebes. Durch die Hypoperfusion (verminderter zerebraler Blutfluss) und Sauerstoffmangel im Gehirn reichern sich metabolische Abfallprodukte (vasoaktive Substanzen) an. Gerade bei einer Hypoperfusion während der EKZ könnte sich die Applikation von Xenon nach der EKZ fatal auf das zerebrovaskuläre System auswirken. Durch diese Minderdurchblutung ist das Endothel vorgeschädigt. Nach der EKZ mit der Wiederaufnahme des physiologischen pulsatilen Blutflusses normalisiert sich die Durchblutung im Gehirn und es kommt hier zuweilen gar zu einer Hyperämie während der Reperfusionphase. Die postischämische Hyperperfusion mit Zusammenbrechen der Blut-Hirn-Schranke wird als zerebraler Reperfusionsschaden in einer aktuellen Studie für eine Verschlimmerung der ischämischen Schäden verantwortlich gemacht (PAN et al., 2006). Eine Positron-Emissionstomographiestudie an der A. cerebri media von Katzen zeigte, dass die Reperfusionphase durch eine transiente reaktive Hyperämie und eine schnelle Normalisierung des zerebralen Blutflusses gekennzeichnet war, wobei das Ausmaß der Hyperperfusion im Zusammenhang mit dem Schweregrad des Infarkts stand (HEISS et al., 1997). Diese erhöhte postischämische Durchblutung könnte, zusammen mit der Xenonapplikation nach EKZ, dazu führen, dass die vorhandenen Luftbläschen vermehrt vergrößert werden, da durch die erhöhte Durchblutung mehr Xenon ins Hirngewebe gelangt. Hinzu kommt, dass die vergrößerten Bläschen auf ein vorgeschädigtes Endothel treffen und somit eventuell mehr Schäden anrichten könnten. Somit wäre das deutlich schlechtere Abschneiden der Gruppe XEn gegenüber den anderen EKZ-Gruppen (kXE, XEv und XEw) durchaus plausibel.

Ein verminderter zerebraler Blutfluss würde somit die Wahrscheinlichkeit für postoperativ auftretende Schäden ebenfalls erhöhen. Spielen beide Faktoren, Hypoperfusion und Emboli eine Rolle bei der Entstehung von neurokognitiven Defiziten, muss abgewogen werden, welchem Mechanismus vorgebeugt werden muss und wo die Folgen besser behandelt werden können (ROSSAINT et al., 2003).

Es stehen nun mehrere Theorien zu den negativen Auswirkungen einer Xenonapplikation nach der EKZ zur Diskussion. Fraglich ist, ob die Xenonapplikation eventuell die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke erhöht. Dadurch könnte bei einer Xenonapplikation nach EKZ mehr Luftbläschen ins Hirngewebe gelangen, und so zu größeren Zellschäden führen. Des Weiteren wird spekuliert, dass Xenon nach der EKZ in die schon im Hirngewebe verteilten Luftemboli diffundiert, diese dadurch vergrößert (LOCKWOOD, 2002) und somit die Resorption dieser Bläschen verlangsamt und erschwert. Die Bläschen hätten bei der

Xenonapplikation nach EKZ im vorliegenden Fall 90 min Zeit die Blut-Hirn-Schranke zu übertreten, um ins Parenchym zu gelangen. Denkbar wäre aber auch, dass Xenon insgesamt die Energieversorgung des Hirngewebes beeinträchtigt und sich durch diesen Effekt eventuell die Resorption von Luftemboli verlangsamt. Wie auch der Pathomechanismus von statten geht, das Ergebnis wären größere Hirninfarkte bei einer Xenonapplikation nach EKZ. Erstaunlicherweise konnte man keine Präkonditionierungseffekte von Xenon feststellen. Die XEv-Gruppe zeigte gegenüber der Gruppe XEw und der kXE-Gruppe keine besseren kognitiven Leistungen. Obwohl man davon ausgehen könnte, dass bei der Applikation in dieser frühen Phase der EKZ, alle Blutgefäße unversehrt sein müssten und Xenon so ohne Hindernisse zu den NMDA-Rezeptoren gelangen könnte, entwickelt es in dieser Studie mit den eigenen Methoden keine messbare neuroprotektive Wirkung. Dieses Ergebnis wirft viele Fragen auf: unter Umständen reichte die gewählte Xenondosierung nicht aus oder gelangte nicht in ausreichendem Maße an den Wirkort. Oder wurde Xenon nicht lange genug verabreicht? Für diesen letzten Punkt spräche das Ergebnis der XEw-Gruppe. Diese Gruppe zeigt, ähnlich der Gruppe kXE, tendenziell geringere Infarktvolumina als die beiden anderen Xenon-Gruppen. Die XEw-Tiere wurden, durch das Versuchsprotokoll bedingt, 30 min länger mit Xenon beatmet als die anderen Xenon-Gruppen. So wäre es vorstellbar, dass Xenon durch diese längere Applikation mehr neuroprotektive Wirkung entfalten konnte.

Ein weiterer Faktor, der Einfluss auf die Zahl der Emboli hat, die ins Hirn gelangen, ist der Blutdruck. Da die XEn-Tiere während der EKZ einen etwas höheren Blutdruck (siehe physiologische Parameter 4.2.1) hatten als die anderen EKZ-Tiere (XEv und XEw, sowie kXE) könnten insgesamt mehr Bläschen ins Hirn gelangt sein. Durch Dopplersonographie an der A. cerebri media könnte man abklären, ob ein unterschiedlicher Blutdruck Einfluss auf die Anzahl der Bläschen im zerebralen Blutfluss bei einer EKZ mit Xenonapplikation hat.

4.2.3.2 Verhaltensparameter

Unter anderem werden mit dem mHBT das Angstverhalten, das Explorationsverhalten, das Sozialverhalten und das Allgemeinbefinden sowie die Feinmotorik erfasst.

Angstverhalten

Das angstassoziierte Verhalten wird im mHBT dadurch beschrieben, dass diese Tiere das offene, ungeschützte Feld in der Mitte der Arena, wo auch das Board liegt, meiden. Vielmehr bewegen sie sich zur Exploration der unbekanntenen Umgebung an der Wand entlang, in der sog. Thigmotaxiszone (PRUT und BELZUNG, 2003). Besonders ängstliche Tiere bleiben während des ganzen Testdurchlaufes in einer Ecke und versuchen von diesem „sicheren“ Platz aus das Risiko für Gefahren in der Versucharena abzuschätzen. Diese langen Immobilitätsphasen müssen aber bei Tieren, die einen Eingriff, wie die EKZ hinter sich haben auch im Zusammenhang mit motorischen Defiziten und verschiedengradig gestörtem Allgemeinbefinden gesehen werden. Es ist durchaus möglich, dass sich frischoperierte Ratten nicht bewegen, um Schmerzen zu vermeiden. Die Anzahl der Boardbesuche, die Immobilitätszeiten und die auf dem Board verbrachte Gesamtzeit geben daher im mHBT Auskunft über das **Angstverhalten** der Ratten. Angst ist für die Tiere mit Stress verbunden, Stress wiederum beeinflusst die kognitive Leistungsfähigkeit (OHL und FUCHS, 1999), deshalb verdient die Evaluierung des Angstverhaltens besondere Beachtung. Durch erhöhte Ängstlichkeit kann der Eindruck entstehen, dass ein Tier kognitive Defizite aufweist, obwohl es nur durch Angst an der erfolgreichen Aufgabenlösung gehindert wird.

Am Anfang der Testphase besucht die Kontrollgruppe das Board etwas häufiger, das liegt daran, dass die Kontrolltiere zu diesem Zeitpunkt durch ihr ungestörtes Allgemeinbefinden im Vorteil gegenüber den EKZ-Tieren sind. Nach einer eher kurzen Lernphase, lernen die Kontrolltiere relativ schnell, dass auf dem Brett Futter zu finden ist und verlassen es deshalb zwischen dem Fressen und dem Suchen der Belohnungen nur noch selten, was sich definitionsgemäß in einer geringeren Anzahl von Boardbesuchen ausdrückt. Bei der Anzahl der Boardbesuche unterscheiden sich die drei Xenon-Gruppen (XEv, XEw und XEn) im zeitlichen Verlauf signifikant von der Kontrollgruppe, dabei zeigt es sich, dass sich das Verhalten der operierten Tiere zeitverzögert zu der Kontrollgruppe entwickelt. Während die Kontrollgruppe anfangs das Brett oft betritt, um es zu explorieren, sind die OP-Tiere zu geschwächt oder zu geschädigt, um dies zu tun. Dann hat die Kontrollgruppe den Test erlernt und braucht das Brett nur noch zum Suchen der Futterbelohnung zu betreten, während die OP-Tiere gerade anfangen Interesse an dem Brett und dem Test zu entwickeln. Gegen Ende steigt demzufolge die Zahl der Boardbesuche bei allen EKZ-Gruppen leicht an. Man könnte

also sagen, dass die Entwicklung der Lernerfolge von EKZ-Tieren hinter der Entwicklung von den Kontrolltieren „hinterherhinkt“.

Da die Kontrollgruppe, bestätigt durch die Erfolge bei der Futtersuche, schnell mehr Zeit auf dem Board verbringt, weniger Unterlassungsfehler macht sowie ihre Gesamtzeit pro Durchlauf verkürzt, kann man folglich bestätigen, dass diese Gruppe rasch deutliche Lernerfolge erreicht. Die Gruppen kXE, XEv und XEw lernen langsamer, wie schon der Parameter „Anzahl der Boardbesuche“ beweist. Gegen Ende der Versuchsphase wird dann bei ihnen allmählich auch die auf dem Board verbrachte Zeit länger. Bei diesem Wert, liegen kXE, XEv und XEw insgesamt etwa gleich auf. Das heißt, dass alle operierten Tiere, ungefähr gleich viel Zeit mit der Erkundung des Bretts und der Futtersuche auf dem Brett verbringen, ein Phänomen, das auch BERKMANN (2005) bei ihren EKZ-Tieren beobachtete. Es ist jedoch auffällig, dass die XEn-Tiere signifikant weniger Zeit auf dem Board verbringen und signifikant längere Immobilitätsphasen aufweisen als die Kontrolltiere. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen der kognitiven Parameter. Die XEn-Tiere erscheinen in der vorliegenden Studie in ihrem Allgemeinbefinden und ihrer Motorik im Vergleich zu den anderen Gruppen am stärksten beeinträchtigt zu sein. Daraus ergeben sich lange Immobilitätsphasen. Durch diese Beeinträchtigungen lernen sie den Test wesentlich langsamer, bzw. sind weniger am Test interessiert, was sich in einer niedrigen auf dem Board verbrachten Zeit, einer unverändert langen Gesamtzeit pro Durchlauf und auch in einer hohen Anzahl von Unterlassungsfehlern ausdrückt (siehe kognitive Parameter 4.2.3.1).

Bei den drei Angstparametern zeigen alle Tiere anfangs ähnliche Werte, um sich dann unterschiedlich zu entwickeln. Die EKZ-Tiere, insbesondere die XEn-Tiere, schneiden durch eine geringere Motivation, durch gestörte Motorik und durch kognitive Defizite (langsamere Lernerfolge) auch bei den verschiedenen, mit dem mHBT erfassten, Verhaltensparametern schlechter ab.

Explorationsverhalten

Beim **Erkundungsverhalten** wird im mHBT eine Unterscheidung getroffen zwischen der auf ein Ziel (in diesem Fall das Brett und die Löcher) gerichteten Exploration und der ungerichteter Exploration. Zur gerichteten Exploration zählt die Anzahl Lochbesuche und die Latenz bis zum ersten Lochbesuch, also der Zeit, die ein Tier benötigt, um sich für den ersten Lochbesuch zu entscheiden. Das generelle oder ungerichtete Erkundungsverhalten ergibt sich aus der Anzahl der Männchen, die ein Tier macht (OHL et al., 2001b). Explorative Strategien

gehören zum natürlichen Verhaltensrepertoire von Nagern. Durch ständige Anpassung an die veränderliche Umwelt sichern sie sich Überlebensvorteile, nicht nur durch das Auffinden neuer Futterressourcen, sondern auch für Fluchtwege im Falle eines Angriffs durch Beutegreifer (PERSCH, 1994).

Der Parameter der gerichteten Exploration, die Anzahl der Lochbesuche, zeigt ähnlich, wie auch die auf dem Board verbrachte Zeit (siehe Verhaltensparameter, Angstverhalten), dass die Tiere anfangs relativ gleich motiviert sind, den Test zu erlernen. Während dann bei den Kontrolltieren die Anzahl der Lochbesuche rasch steigt, verweilt sie dagegen bei der Gruppe XEn bis zum letzten Untersuchungstag auf dem Anfangsniveau (siehe 3.3.3.2). Zur Erläuterung dieser Diskrepanz lässt sich sagen, dass die Kontrolltiere schon nach kurzer Eingewöhnungsphase ihr Umfeld rege explorieren, das heißt viele Löcher besuchen, wodurch sie das Testprinzip schneller erfassen und mehr Erfolge verzeichnen können. Die steigende Motivation der Kontrolltiere äußert sich auch in immer kürzeren Latenzzeiten bis zum ersten Lochbesuch, das heißt, dass diese Tiere zeitnah nach dem Einsetzen in die Versuchsarena beginnen, Löcher zu öffnen und nach Futter zu suchen. Wohingegen die XEn-Tiere auch bei den Latenzzeiten bis zum ersten Lochbesuch keine wesentlichen Verbesserungen aufweisen können. Die XEn-Tiere scheinen in ihrem Bewusstsein oder ihrer Motorik so beeinträchtigt zu sein, dass sie bis Versuchsende wenig explorieren und sogar zusehens an Motivation verlieren. Denkbar wäre auch eine aufgrund zerebraler Schäden stark eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit, so dass manche Tiere nie lernen die Futterbelohnungen gezielt in den Löchern zu suchen, sondern eher „zufällig“ bei der generellen Exploration darauf stoßen. Da die XEn-Tiere selten ein Erfolgserlebnis durch das Auffinden von Futterbelohnungen erfahren (siehe 4.2.3.1 auch Unterlassungsfehler, kognitive Parameter), scheinen sie im Laufe der Zeit das Interesse am Test zu verlieren. Die Gruppen kXE, XEv und XEw scheinen, wie sich schon bei der auf dem Board verbrachte Zeit und Anzahl der Boardbesuche (siehe Verhaltensparameter, Angstverhalten) gezeigt hat, langsamer zu lernen als die Kontrollgruppe. Nach ca. zehn Tagen jedoch ist bei diesen Gruppen die Anzahl der Lochbesuche mit der Anzahl der Kontrollgruppe vergleichbar, also kann man sagen, dass diese EKZ-Tiere sich regeneriert haben und einen ähnlichen Lernerfolg wie die Kontrollgruppe erzielt haben. Dies wird durch den zweiten Parameter der gerichteten Exploration, der Latenz bis zum ersten Lochbesuch noch bestätigt: die Gruppen kXE, XEv und XEw zeigen eine stetig absinkende Latenzzeit bis zum ersten Lochbesuch.

Bei der Anzahl des Männchen machens pro Durchlauf ergibt sich ein ähnliches Bild, die EKZ-Tiere zeigen während der ganzen Untersuchungsphase eine ungefähr gleichbleibende Anzahl dieses **ungerichteten Explorationsverhaltens**, während die Kontrolltiere sich anfangs häufig aufrichten, aber dann dieses gegen Versuchsende fast völlig einstellen. Das erklärt sich dadurch, dass die Kontrolltiere anfangs die neue Umgebung explorieren, also sich häufig auf die Hinterbeine aufrichten. Anschließend verzeichnen diese Tiere dann Lernerfolge und richten die Exploration vermehrt auf das Board, wodurch die Anzahl des Aufrichtens sinkt. Dieser Verlauf wird neben der steigenden Anzahl von Boardbesuchen, einer verkürzten Latenzzeit bis zum ersten Boardbesuch und einer verlängerten auf dem Board verbrachten Zeit begleitet (siehe oben und Verhaltensparameter, Angstverhalten). Obwohl zu erwarten wäre, dass auch die EKZ-Tiere zu Beginn der Testphase die ungewohnte Umgebung erkunden und sich dabei ebenfalls oft auf die Hinterbeine aufrichten, liegt die Anzahl des Männchenmachens deutlich unter den Werten der Kontrollgruppe. Erklärbar wäre dies durch ein schlechtes Allgemeinbefinden nach dem Eingriff. Denkbar wäre zudem, dass die Tiere durch Schmerzen von Hautnähten beeinträchtigt werden oder durch Koordinationsstörungen daran gehindert werden sich auf die Hinterbeine aufzurichten.

Sozialverhalten

Ratten sind sehr soziale Tiere. Gesunde Ratten nehmen häufig olfaktorisch Kontakt mit ihren Gruppenmitgliedern auf, beim Schlafen ist ihnen der enge Körperkontakt zu anderen Ratten ein Grundbedürfnis. Nur sehr stark in ihrem Allgemeinbefinden gestörte Tiere sondern sich von der Gruppe ab und sind nicht am Kontakt mit Artgenossen interessiert. Als Maß des **Sozialverhaltens** dienen im mHBT die Gruppenkontakte. Anfangs ist die Dauer der Gruppenkontakte im mHBT hoch, da die Tiere vermehrt Schutz in der Gruppe suchen, nach Gewöhnung an die Versucharena gewinnt vor allem bei der Kontrollgruppe das Explorationsverhalten die Oberhand und es werden nur noch wenige, kurze Gruppenkontakte getätigt.

Die EKZ-Tiere scheinen anfangs eine erhöhte soziale Affinität zu den Gruppenmitgliedern zu haben, vermutlich bedingt durch ein postoperativ eingeschränktes **Allgemeinbefinden**. Im Verlauf der Untersuchung nimmt die Anzahl der Gruppenkontakte bei allen Tieren stetig ab und gleicht sich schließlich an die Kontrollgruppe an, was gut zu den vorhergehenden Ergebnissen der anderen mHBT-Parameter passt, da die EKZ-Gruppen zu Beginn der Untersuchungsphase allgemein in ihrem Verhalten beeinträchtigt sind (siehe Explorationsverhalten und Angstverhalten). Nach einer gewissen Zeit scheinen sich vor allem die Gruppen

XEv, kXE und XEw zu regenerieren. Zieht man die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung heran, so zeigt sich, dass sich die EKZ-Tiere ab dem vierten postoperativen Tag allmählich erholen. In der Studie von BERKMANN (2005) sind es ebenfalls die EKZ/Xenon-Tiere, die vermehrt den Kontakt zur Gruppe aufnehmen.

4.2.3.3 Motorische Parameter

Im mHBT wird die vorwärts gerichtete **Lokomotion** als motorischer Parameter, anhand der Anzahl der Linienübertretungen beurteilt. Nicht zuletzt werden auch **feinmotorische Parameter**, durch die Fresszeit pro Futterbelohnung untersucht. Im Unterschied zur neurologischen Untersuchung können hierbei auch noch sehr subtile motorische Defizite erfasst werden.

Die Anzahl der Linienübertretungen beschreibt die vorwärts gerichtete Lokomotion einer Ratte. In der vorliegenden Studie begeht die Kontrollgruppe während der gesamten Untersuchungsphase eine fast gleichbleibend hohe Zahl von Linienübertretungen, zeigt also im mHBT eine ausgeprägte vorwärts gerichtete Lokomotion. In ihrem Allgemeinbefinden beeinträchtigte Tiere, wie zum Beispiel alle EKZ-Tiere, laufen weniger als gesunde, so dass sie eine reduzierte Anzahl von Linienübertretungen aufweisen. Die EKZ-Tiere liegen bei der Zahl der Linienübertretungen alle auf ähnlichem Niveau, wobei bei allen Tieren die Zahl der Linienüberquerungen langsam zunimmt. Die, schon bei der neurologischen Untersuchung festgestellte, Regeneration des Allgemeinbefinden und der grobmotorischen Fähigkeit sowie der langsame Lernerfolg der EKZ-Tiere (XEn-Tiere ausgenommen) äußern sich in einer gesteigerten Motivation und somit mehr Explorationsaktivität, was in mehr Linienübertretungen resultiert.

In anderen Studien zeigen manche Tiere hohe postoperative lokomotorische Aktivitäten, was als Hinweis für Hirnschäden gewertet wird. Bei Läsionen im Hippokampus kommt es zu einer Art Hyperaktivität (ANDERSEN et al., 1997). Betroffene Tiere überqueren viele Markierungen, die Bewegungen erscheinen aber sehr hektisch und wenig zielgerichtet. In der vorliegenden Studie konnten, weder mit dem mHBT noch beim täglichen Umgang mit den Tieren, Hyperaktivitätsphasen detektiert werden, obwohl histologisch Hippokampusschäden bestanden. Entweder waren die entsprechenden Infarkte nicht schwerwiegend genug ein solches hyperaktives Verhalten auszulösen, oder die gewählte Methode war nicht sensitiv genug diese zu erfassen. Es wird allerdings in vielen Studien davon berichtet, dass die Größe

eines Hirninfarktes nicht unbedingt mit dem Ausmaß der motorischen Ausfälle korrelieren muss (REGLÖDI et al., 2003).

Ein weiterer Parameter, der die **Feinmotorik** beschreibt, ist die Fresszeit pro Futterbelohnung. Hierbei verlängert sich die Fresszeit, wenn die Feinmotorik gestört ist. Zum Fressen der Futterbelohnung sind mehrere koordinierte Vorgänge nötig, so muss die Ratte den Puffreis festhalten, zum Maul führen, davon abbeißen und kauen. Die Fresszeit der Belohnung ist bei den EKZ-Tieren während der gesamten Lernphase gegenüber der Kontrollgruppe leicht erhöht. Das bedeutet, dass die operierten Tiere teilweise langfristige feinmotorische Defizite aufweisen. Da alle EKZ-Tiere ähnlich große Infarkt volumina aufweisen, sind ähnliche feinmotorische Defizite vorauszusehen. Die Fresszeit pro Futterbelohnung verkürzt sie sich gegen Versuchsende bei allen Gruppen, was wieder dafür spricht, dass sich die Tiere mit der Zeit etwas regenerieren. Die Tiere der Gruppe XEn scheinen in ihren feinmotorischen Fähigkeiten tendenziell stärker beeinträchtigt zu sein als die anderen Gruppen, diese Feststellung deckt sich mit den Ergebnissen aus den kognitiven Parametern und den Verhaltensparameter.

4.2.4 Histologische Parameter

Während der EKZ-Phase ist mit einem erhöhten Auftreten von zerebralen Luftemboli zu rechnen, somit ist hier die Gefahr groß, dass Infarkte entstehen, die zusätzlich durch die Xenonapplikation aufgrund der ungünstigen Diffusionseigenschaften dieses Anästhetikums vergrößert werden.

Da bei dem vorliegenden Versuchsprotokoll die Injektion der Luftboli in die rechte A. carotis interna erfolgte, sind die ischämischen Schäden vor allem in der rechten Hemisphäre zu erwarten, welche aufgrund der sich überkreuzenden Nervenbahnen zu Funktionsausfällen in der linken Körperhälfte führen. Besonders betroffen sind üblicherweise die Hippokampusregion, der Gyrus dentatus sowie laterale und mediale Kortextbereiche (siehe auch Abb. 49 und 50 in Kap. 3.3.3.4). Zu diesen Bereichen gehören assoziative, motorische und sensorische Rindenfelder.

EKZ und zerebrale Luftembolien hatten bei allen Gruppen deutliche Neuronenschäden zur Folge, die Kontrollgruppe (kein Xenon, keine EKZ) zeigte erwartungsgemäß keine Auffälligkeiten in der histologischen Untersuchung. Bei zumeist unveränderten linken

Hemisphären wiesen beinahe alle Tiere der EKZ-Gruppen Zelluntergänge in der rechten Gehirnhälfte auf, wobei sich vor allem im senso-motorische Kortex viele geschädigte Neurone darstellen. Es waren bei allen EKZ-Gruppen sowohl große, deutlich demarkierte Kortextinfarkte, wie auch zahlreiche Mikroinfarkte neben aktivierter Glia zu finden. Vor allem in der Gruppe XEn konnte man teilweise großflächige Infarkte, die den Hippokampus und das Striatum mit einbezogen, nachweisen. Teilweise waren auch Zelluntergänge im präfrontalen Kortex zu sehen. Der präfrontale Kortex ist als Sitz des Arbeitsgedächtnisses wichtig für den Lernerfolg im mHBT. Schäden in diesem Bereich erklären die zum Teil schlechten Lernerfolge mancher Tiere. In einer Studie mit Xenonapplikation während einer EKZ bei der Ratte wurden ebenfalls Schäden im Bereich des Hippokampus, vor allem der CA1-, CA2- und CA3-Region gefunden (MA et al., 2003). Es ergaben sich jedoch in der vorliegenden Studie weder beim Infarktvolumen noch bei der maximalen Infarktfläche signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen EKZ-Gruppen (XEv, XEw, XEn und kXE). Der Applikationszeitpunkt von Xenon schien keinen gravierenden Einfluss auf die Entwicklung zerebraler Schäden aufgrund von Luftemboli zu haben, zumindest nicht in einem Ausmaß, das sich mit den hier angewandten histologischen Methoden unterscheiden ließ. Es wäre zu erwarten, dass die Gruppe XEw größere Infarktvolumina und größere Infarktflächen als die anderen EKZ-Gruppen aufweist. Die XEw-Tiere sollten erwartungsgemäß, diejenigen mit den größten Infarktvolumina sein. Tatsächlich sind aber tendenziell bei der Gruppe XEn größere Infarkte zu finden als bei den anderen Gruppen, passend dazu schneidet diese EKZ-Gruppe bei den Parametern, die mit dem mHBT erhoben werden (siehe 4.2.3) sowie bei manchen sensomotorischen Tests (Haltezeit im Greif-Zug-Test und Punktzahl Sensorik) durchweg schlechter ab als die Gruppen XEv, XEw, kXE und Ko. Postoperative grobmotorische und sensorische Ausfälle bestanden in der vorliegenden Studie etwa vier Tage lang. Die kognitiven Defizite milderten sich im Laufe der Zeit ebenfalls ab, wodurch sich auch bei den EKZ-Gruppen Lernerfolge einstellen. Die beobachtete Regenerationsfähigkeit lässt sich mit der Histologie erklären: im Randbereich einer ischämischen Zone (Penumbra) befinden sich immer Zellen, deren Untergang noch aufgehalten werden kann, so dass durch Reparaturmechanismen ein gewisser Prozentsatz von Hirngewebe bewahrt werden kann. Dadurch können sich mit der Zeit die Tiere von ihren postoperativen, neurokognitiven Defiziten, zumindest in einem geringen Maße, wie auch in dieser Studie beobachtet erholen. Der geringere Lernerfolg der Gruppe XEn ist möglicherweise durch das Ausmaß der Neuronenschäden erklärbar. Die beschriebenen Reparaturmechanismen sind gewiss auch bei diesen Tieren zu beobachten, allerdings fallen sie angesichts der Infarktgrößen weniger ins

Gewicht als bei den anderen Gruppen. Somit tritt bei der Gruppe XEn die Abmilderung der kognitiven Defizite eher unauffällig zutage.

4.3 Abschließende Betrachtung und Ausblick

In der vorliegenden Studie wurde erstmals der Einfluss des Applikationszeitpunktes von Xenon auf die zentralnervöse Leistung nach EKZ mit zerebralen Luftemboli unter Verwendung einer In-vivo-Methode untersucht. Mit dem modifizierten Hole-Board-Test (mHBT) wurde postoperativ die kognitive Leistungsfähigkeit der Ratten beurteilt und mit Hilfe einer neurologischen Langzeit-Untersuchung der Verlauf der sensorischen und motorischen Defizite beschrieben. Da der mHBT eine große Herausforderung an die motorischen und kognitiven Fähigkeiten der Tiere darstellt, konnten erstmals auch bei den Tieren, die kein Xenon erhalten hatten, kognitive Defizite festgestellt werden. Bei der Auswertung wurden bei allen EKZ-Gruppen (XE_v, XE_w, XE_n und kXE) kurzfristige grobmotorische und lang anhaltende feinmotorische Beeinträchtigungen festgestellt. Kognitive Defizite konnten bei allen EKZ-Gruppen detektiert werden, wobei die Gruppen XE_v und XE_w sich nicht von der Gruppe kXE unterschieden. Die XE_n-Gruppe schnitt sowohl bei den kognitiven als auch bei den, das Verhalten betreffenden Parametern am schlechtesten ab. Die Ergebnisse der anschließenden histologischen Untersuchung der Gehirne korrelieren tendenziell mit den klinisch erhobenen Daten. Diese Studie unterschied zwischen der Applikation von Xenon zur Präkonditionierung vor der EKZ, Xenon als Anästhetikum während der EKZ und Xenon zur Neuroprotektion in der Reperfusionsphase. Allerdings bot die Applikation von Xenon vor dem Eingriff im Sinne einer Präkonditionierung keine Vorteile gegenüber der EKZ ohne Präkonditionierung. Es zeigte sich, dass eine Xenonapplikation während Phasen, in denen zerebrale Luftemboli wahrscheinlich sind, keinen nachteiligen Effekt im Vergleich zur EKZ ohne Xenon hatte. Der Einsatz von Xenon zur Neuroprotektion während der postoperativen Reperfusionsphase führte zu schlechteren Ergebnissen bei den Ratten. Denkbar wäre, dass sich nach der EKZ der zerebrale Blutfluss verbessert und es dadurch zu einem besseren Anfluten von Xenon im Hirngewebe kommt. Noch vorhandene Luftblasen könnten dann durch die Xenonapplikation vergrößert werden und zu größeren Infarkten führen. Ebenfalls könnte es durch den Einfluss von Xenon nach der EKZ zu einer Veränderung der Resorptionseigenschaften von Luftblasen kommen. Ein weiterer Gedanke wäre, dass Xenon eventuell doch nicht so inert ist, wie angenommen. Möglicherweise reagiert das Endothel mit einer feinen Entzündungsantwort auf

Xenon. Gerade bei der Beatmung mit Xenon in der Reperfusionphase nach der EKZ könnte das, durch die EKZ, vorgeschädigte Endothel besonders sensibel auf den Kontakt mit Xenon reagieren. Zukünftige Untersuchungen des biophysikalischen Verhaltens von Luftblasen in den Blutgefäßen des Gehirns könnten zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen führen.

5 Zusammenfassung

„Untersuchungen zum Einfluss des Applikationszeitpunkts von Xenon auf die zentralnervöse Leistung nach extrakorporaler Zirkulation mit zerebralen Luftembolien bei der Ratte“

Zerebrale Luftemboli werden als einer der Risikofaktoren für das Auftreten von zentralnervösen Defiziten nach herzchirurgischen Operationen betrachtet. Diese postoperativen kognitiven und neurologischen Defizite treten häufig auf und mindern die Lebensqualität der betroffenen Patienten über Jahre. Die neuroprotektiven Eigenschaften und die hämodynamische Stabilität von Xenon könnten sich günstig auf das postoperative Ergebnis nach einem herzchirurgischen Eingriff unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) auswirken. Die Eigenschaft von Xenon in Luftblasen zu diffundieren und diese zu vergrößern könnte jedoch während einer EKZ von Nachteil sein, da zu diesem Zeitpunkt Bläschen als zerebrale Luftemboli nachweisbar sind. In der vorliegenden Studie wurde Xenon vor (Gruppe XEv), während (Gruppe XEw) oder nach der EKZ (Gruppe XEn) verabreicht, um die Auswirkungen einer Xenonapplikation zu verschiedenen Zeitpunkten einer EKZ mit zerebralen Luftemboli auf die neurokognitive Leistung in einem Rattenmodell zu untersuchen.

50 männliche Sprague-Dawley Ratten (330 bis 390 g KG) wurden in fünf Gruppen à zehn Tieren eingeteilt. Die Kontrollgruppe (Ko) wurde keiner EKZ unterzogen und bekam auch kein Xenon. Tiere der Gruppen XEv, XEw, XEn und kein Xenon (kXE) wurden zunächst mit Isofluran anästhesiert, intubiert und mit 2,0 bis 2,5 Vol% Isofluran in 50% O₂ beatmet. Es wurden die rechte A. und V. epigastrica superficialis, die rechte V. jugularis externa sowie die A. sacralis mediana kanüliert, über diese Gefäße erfolgten Blutabnahme, Medikamentenapplikation und arterielle Blutdruckmessung; des Weiteren dienten sie als Ab- und Zuflussgefäße für die EKZ. Zur Injektion der Luftboli wurde die A. carotis interna mit einem Katheter versehen, durch welchen während der EKZ repetitiv zehn Luftboli zu je 0,3 µl appliziert wurden. Ferner bekamen alle Tiere nach Beendigung der chirurgischen Präparation eine intravenöse Basisnarkose (Midazolam, Fentanyl und Atracurium), diese wurde bis zum Operationsende (60 min nach EKZ) beibehalten. Ratten der Gruppe XEv wurden vor der EKZ über einen Zeitraum von 60 min zusätzlich mit Xenon (56 % Xenon, 5 % N₂, 34 % O₂ und 5 % CO₂) beatmet. Tiere, die Xenon während der EKZ erhielten, versorgte man über die gesamte EKZ-Dauer (90 min) über den Oxygenator mit Xenon. Bei der Gruppe XEn wurde nach der EKZ 60 min lang Xenon appliziert. Die kXE-Tiere erhielten über die gesamte operative Phase ein Sauerstoff-Luft-Gemisch (61 % N₂, 34 % O₂ und 5 % CO₂). Zum Aufwachen wurden die Tiere in eine mit Sauerstoff angereicherte Box gesetzt. Vom ersten bis vierten sowie am achten, zwölften, 16. und 21. postoperativen Tag führte ein geblinder Untersucher neurologische Tests durch und überprüfte vom vierten bis zum 21. Tag nach dem Eingriff das Verhalten und die kognitive Leistungsfähigkeit der Ratten mit Hilfe eines modifizierten Hole-Board-Tests. Am Tag 21 entblutete man die Tiere in einer tiefen Isoflurannarkose, fixierte sie mit Formalin und entnahm die Gehirne für die histologische Untersuchung. Die in situ fixierten Gehirne wurden geschnitten, HE-gefärbt und mit einem Lichtmikroskop die maximale Infarktfläche sowie das Infarktvolumen bestimmt.

In dieser Studie wurde erstmals der Einfluss einer Xenonapplikation zu verschiedenen Zeitpunkten einer EKZ untersucht, in denen das Auftreten von zerebralen Luftemboli unterschiedlich wahrscheinlich ist. Hierbei traten bei den Ratten sowohl kurzfristige sensorische Defizite als auch längerfristige Veränderungen des Verhaltens und der kognitiven Leistungsfähigkeit auf, die durch die histopathologischen Ergebnisse bekräftigt wurden. Die XEn-Tiere schnitten im Vergleich zu allen anderen Gruppen deutlich schlechter ab, dieses

Ergebnis ist in Hinblick auf den Sicherheitsaspekt von Xenon von Relevanz. Bemerkenswert ist, dass die kXE-Tiere weder bei den Verhaltens- und Kognitionsstudien noch bei der histologischen Untersuchung deutlich bessere Ergebnisse als die Xenon-Gruppen erzielten. Da über das pathophysiologische Verhalten von zerebralen Luftboli noch wenig bekannt ist, bedarf es weiterführenden Untersuchungen in dieser Richtung, um zu klären, wie es zu den Ergebnissen aus der vorliegenden Studie kommen konnte.

6 Summary

„Investigations on effects of Xenon application time on cerebral outcome following cardiopulmonary bypass with cerebral air embolism in the rat”

Cerebral air embolism (CAE) is thought to be one of the risk factors for adverse cerebral outcome following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). Neurologic and neurocognitive deficits after cardiac surgery remain a common and severe complication, alleviating patients' quality of life for years. Providing neuroprotective properties and cardiovascular stability Xenon may also improve cerebral outcome after cardiac surgery with CPB. However, Xenon's disposition to expand air bubbles could possibly be a disadvantage for its use in combination with CPB, as such air bubbles can be detected during CPB. In this study Xenon was administered before (group XEv), during (group XEw) or after CPB (group XEn) to investigate differential effects of application time on cerebral outcome after CPB with cerebral air embolism in a rat model.

50 male Sprague-Dawley rats (BW: 330-390 g) were assigned to five groups of ten animals each. Control group (Ko) animals were neither exposed to CPB nor received Xenon. The CPB-groups such as Xenon before CPB, Xenon during CPB, Xenon after CPB and no Xenon (kXE) were anesthetized with isofluran, intubated and ventilated with 2.0-2.5 Vol % isoflurane in 50 % oxygen. The right superficial epigastric artery and vein, the right external jugular vein and the sacral artery were cannulated for blood sampling, application of drugs, invasive blood pressure monitoring as well as inflow and return connection to the CPB circuit. A catheter was inserted into the right internal carotid artery and ten repetitively administered air emboli of 0.3 µl each were applied. After completion of surgery all animals received an additional basic intravenous anesthesia (continuous infusion of midazolam, fentanyl and atracurium) which was maintained until the end of operation (60 min after CPB). Rats subjected to Xenon before CPB were ventilated with Xenon (56 % Xenon, 5 % N₂, 34 % O₂ and 5 % CO₂) applied for 60 minutes before connection to CPB. The Xenon during CPB group received the above mentioned Xenon gas mixture through the oxygenator for 90 minutes during CPB. Xenon after CPB animals were treated in the same fashion but inhaled Xenon for 60 minutes after CPB and no Xenon animals continuously received an oxygen-air-mixture (61 % N₂, 34 % O₂ und 5 % CO₂). Emerging from anesthesia the rats recovered by being placed in an oxygen-enriched environment. Animals underwent standardized functional neurologic testing on the 1st-4th, 8th, 12th, 16th and 21st postoperative days. Beginning with the 4th postoperative day cognitive performance as well as behaviour was ascertained up to the 21st postoperative day using the modified hole-board test. All neurologic, cognitive and behavioural testing was performed by a investigator blinded to treatment. After testing on the 21st postoperative day the rats were killed by exsanguination in deep isofluran anesthesia and subjected to in situ brain fixation with formaline. Brains were removed in total, were serially cut and stained with hematoxylin and eosin for further histological evaluation determining maximal infarction size and infarction volume.

This is the first investigative study on the effects of different Xenon application times, that is before, during and after CPB in combination with CAE. The occurrence of CAE is more likely during CPB in contrast to before and after CPB where CAE are rarer. In this setting rats showed short-time sensomotoric and long-term cognitive and behavioural changes which was confirmed by histopathological results. The significant worse outcome of animals treated with Xenon after CPB is of profound relevance discussing the safety of Xenon's use associated with CPB. Interestingly rats subjected to CPB without Xenon achieved no better results neither at cognitive and behavioural testing nor at histopathological evaluation. Knowledge

about the pathophysiology of CAE remains sparse and further investigation in this direction would be of high importance in trying to explain the results of this study.

7 Literaturverzeichnis

ABE J, BAINES CP, BERK BC

Role of mitogen-activated protein kinases in ischemia and reperfusion injury : the good and the bad

Circ Res 2000; 86:607-9

ALSTON RP

Pumphead--or not! Does avoiding cardiopulmonary bypass for coronary artery bypass surgery result in less brain damage?

Br J Anaesth 2005; 94:699-701

AN J, RHODES SS, JIANG MT, BOSNJAK ZJ, TIAN M, STOWE DF

Anesthetic preconditioning enhances Ca²⁺ handling and mechanical and metabolic function elicited by Na⁺-Ca²⁺ exchange inhibition in isolated hearts

Anesthesiology 2006; 105:541-9

ANDERSEN MB, ZIMMER J, SAMS-DODD F

Postischemic hyperactivity in the Mongolian gerbil correlates with loss of hippocampal neurons

Behav Neurosci 1997; 111:1205-16

ANDREEVA N, UNGETHUM U, HELDT J, MARSCHHAUSEN G, ALTMANN T, ANDERSSON K, GROSS J

Elevated potassium enhances glutamate vulnerability of dopaminergic neurons developing in mesencephalic cell cultures

Exp Neurol 1996; 137:255-62

ASCIONE R, LLOYD CT, UNDERWOOD MJ, GOMES WJ, ANGELINI GD

On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function

Ann Thorac Surg 1999; 68:493-8

BABB SJ, CRYSTAL JD

Episodic-like memory in the rat

Curr Biol 2006; 16:1317-21

BADDELEY A

The episodic buffer: a new component of working memory?

Trends Cogn Sci 2000; 4:417-23

BADDELEY A

Working memory and language: an overview

J Commun Disord 2003; 36:189-208

BADDELEY A, CHINCOTTA D, ADLAM A

Working memory and the control of action: evidence from task switching

J Exp Psychol Gen 2001; 130:641-57

BADDELEY A, DELLA SALA S
Working memory and executive control
Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1996; 351:1397-403; discussion 403-4

BADDELEY AD
Is working memory still working?
Am Psychol 2001; 56:851-64

BADDELEY AD, HITCH, G.
Working memory
In: The Psychology of Learning and Motivation (Bower, G.A., ed.), pp.48-79, Academic Press,

BALLAUX PK, GOURLAY T, RATNATUNGA CP, TAYLOR KM
A literature review of cardiopulmonary bypass models for rats
Perfusion 1999; 14:411-7

BARBUT D, YAO FS, HAGER DN, KAVANAUGH P, TRIFILETTI RR, GOLD JP
Comparison of transcranial Doppler ultrasonography and transesophageal echocardiography to monitor emboli during coronary artery bypass surgery
Stroke 1996; 27:87-90

BARTLETT FC
Remembering
In: Remembering: A study in experimental and social psychology. Cambridge: Cambridge University Press.

BAYLEY PJ, GOLD JJ, HOPKINS RO, SQUIRE LR
The neuroanatomy of remote memory
Neuron 2005; 46:799-810

BECKER JT, WALKER JA, OLTON DS
Neuroanatomical bases of spatial memory
Brain Res 1980; 200:307-20

BENAVIDES R, MAZE M, FRANKS NP
Expansion of gas bubbles by nitrous oxide and xenon
Anesthesiology 2006; 104:299-302

BERGSON H
Matter and Memory (Matière et mémoire)
1896

BERKMANN A
Einfluss von Xenon auf zentralnervöse Leistungen nach extrakorporaler Zirkulation mit zerebralen Luftembolien bei der Ratte
In: Vet Med Diss, München 2005,

BOLTZE J, KOWALSKI I, FORSCHLER A, SCHMIDT U, WAGNER D, LOBSIEN D, EMMRICH J, EGGER D, KAMPRAD M, BLUNK J, EMMRICH F

The stairway: a novel behavioral test detecting sensomotoric stroke deficits in rats
Artif Organs 2006; 30:756-63

BOOMSMA F, RUPREHT J, MAN IN 'T VELD AJ, DE JONG FH, DZOLJIC M,
LACHMANN B
Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous
oxide
Anaesthesia 1990; 45:273-8

BORGER MA, TAYLOR RL, WEISEL RD, KULKARNI G, BENAROIA M, RAO V,
COHEN G, FEDORKO L, FEINDEL CM
Decreased cerebral emboli during distal aortic arch cannulation: a randomized clinical trial
J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118:740-5

BROADBENT NJ, SQUIRE LR, CLARK RE
Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus
Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101:14515-20

BUSTOS G, ABARCA J, FORRAY MI, GYSLING K, BRADBERRY CW, ROTH RH
Regulation of excitatory amino acid release by N-methyl-D-aspartate receptors in rat striatum:
in vivo microdialysis studies
Brain Res 1992; 585:105-15

BUTLER BD
Biophysical aspects of gas bubbles in blood
Med Instrum 1985; 19:59-62

BUTLER J, ROCKER G, WESTABY S
Inflammatory response to cardiopulmonary bypass
Ann Thorac Surg 1993; 55:552-9

CARLSEN J
Etablierung eines neuen Modells der extrakorporalen Zirkulation mit zerebralen Luftembolien
an der Ratte unter Einfluss von Xenon auf neuropsychologische Leistungsfähigkeit
und Mortalität
In: Vet Med Diss, München 2005

CASON BA, GAMPERL AK, SLOCUM RE, HICKEY RF
Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases
myocardial infarct size in rabbits
Anesthesiology 1997; 87:1182-90

CHIU RC, SAMSON R
Complement (C3, C4) consumption in cardiopulmonary bypass, cardioplegia, and protamine
administration
Ann Thorac Surg 1984; 37:229-32

CLERK A, MICHAEL A, SUGDEN PH
Stimulation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in neonatal rat ventricular
myocytes by the G protein-coupled receptor agonists, endothelin-1 and phenylephrine:
a role in cardiac myocyte hypertrophy?

J Cell Biol 1998; 142:523-35

COOLEY DA, FRAZIER OH
The past 50 years of cardiovascular surgery
Circulation 2000; 102:IV87-93

DAHME E, WEISS E
Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere:
Stuttgart, 1999: Dahme, E., Weiss, E. (Hrsg.), 5. Auflage

DEXTER F, HINDMAN BJ
Computer simulation of microscopic cerebral air emboli absorption during cardiac surgery
Undersea Hyperb Med 1998; 25:43-50

DINGLEY J, TOOLEY J, PORTER H, THORESEN M
Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia
-ischemia
Stroke 2006; 37:501-6

DUBREUIL D, TIXIER C, DUTRIEUX G, EDELINE JM
Does the radial arm maze necessarily test spatial memory?
Neurobiol Learn Mem 2003; 79:109-17

EASTON A, PARKER K, DERRINGTON AM, PARKER A
Behaviour of marmoset monkeys in a T-maze: comparison with rats and macaque monkeys
on a spatial delayed non-match to sample task
Exp Brain Res 2003; 150:114-6

EICHENBAUM H, STEWART C, MORRIS RG
Hippocampal representation in place learning
J Neurosci 1990; 10:3531-42

EYSENCK MW
Models of memory: information processing
Psychopharmacol Ser 1988; 6:3-11

FASSL J, HALASZOVICH CR, HUNEKE R, JUNGLING E, ROSSAINT R, LUCKHOFF A
Effects of inhalational anesthetics on L-type Ca²⁺ currents in human atrial cardiomyocytes
during beta-adrenergic stimulation
Anesthesiology 2003; 99:90-6

FEENEY DM, GONZALEZ A, LAW WA
Amphetamine, haloperidol, and experience interact to affect rate of recovery after motor
cortex injury
Science 1982; 217:855-7

FILE SE, WARDILL AG
The reliability of the hole-board apparatus
Psychopharmacologia 1975; 44:47-51

FORSMAN M, OLSNES BT, SEMB G, STEEN PA
Effects of nimodipine on cerebral blood flow and neuropsychological outcome after cardiac surgery
Br J Anaesth 1990; 65:514-20

FORTH W
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Heidelberg, 1998: Forth, Henschler, Rummel, Starke (Hrsg.), 7. Auflage, S.122

FRANKLAND PW, BONTEMPI B
The organization of recent and remote memories
Nat Rev Neurosci 2005; 6:119-30

FRANKS J, HORN J, JANICKI P, SINGH G
Halothane, isoflurane, xenon, and nitrous oxide inhibit calcium ATPase pump activity in rat brain synaptic plasma membranes
Anesthesiology 1995; 82:108-17

FRANKS NP, DICKINSON R, DE SOUSA SL, HALL AC, LIEB WR
How does xenon produce anaesthesia?
Nature 1998; 396:324

FUNAHASHI S
Prefrontal cortex and working memory processes
Neuroscience 2006; 139:251-61

FURLOW TW, JR.
Experimental air embolism of the brain: an analysis of the technique in the rat
Stroke 1982; 13:847-52

GELMAN S, FOWLER KC, SMITH LR
Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia
Anesthesiology 1984; 61:726-30

GIONET TX, THOMAS JD, WARNER DS, GOODLETT CR, WASSERMAN EA, WEST JR
Forebrain ischemia induces selective behavioral impairments associated with hippocampal injury in rats
Stroke 1991; 22:1040-7

GORMAN D
Accidental arterial gas embolism
Emerg Med (Fremantle) 2002; 14:364-70

GOTO T
Is there a future for xenon anesthesia?
Can J Anaesth 2002; 49:335-8

GOTO T, HANNE P, ISHIGURO Y, ICHINOSE F, NIIMI Y, MORITA S
Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam

anaesthesia

Anaesthesia 2004; 59:1178-83

GOTO T, NAKATA Y, MORITA S

The minimum alveolar concentration of xenon in the elderly is sex-dependent

Anesthesiology 2002; 97:1129-32

GOTO T, NAKATA Y, MORITA S

Will xenon be a stranger or a friend?: the cost, benefit, and future of xenon anesthesia

Anesthesiology 2003; 98:1-2

GOTO T, SAITO H, SHINKAI M, NAKATA Y, ICHINOSE F, MORITA S

Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane

Anesthesiology 1997; 86:1273-8

GOTO T, SUWA K, UEZONO S, ICHINOSE F, UCHIYAMA M, MORITA S

The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted

Br J Anaesth 1998; 80:255-6

GRAHAM KS, HODGES JR

Differentiating the roles of the hippocampal complex and the neocortex in long-term memory storage: evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease

Neuropsychology 1997; 11:77-89

GREENE AJ, SPELLMAN BA, DUSEK JA, EICHENBAUM HB, LEVY WB

Relational learning with and without awareness: transitive inference using nonverbal stimuli in humans

Mem Cognit 2001; 29:893-902

GRIFFITHS DP, CLAYTON NS

Testing episodic memory in animals: a new approach

Physiol Behav 2001; 73:755-62

GROOM RC, LIKOSKY DS, FOREST RJ, O'CONNOR GT, MORTON JR, ROSS CS, CLARK C, KRAMER R

A model for cardiopulmonary bypass redesign

Perfusion 2004; 19:257-61

HALL C

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

J Comp Physiol Psychol 1934; 18:385-403

HAMANO K, GOHRA H, KATOH T, FUJIMURA Y, ZEMPO N, ESATO K

The preoperative administration of lentinan ameliorated the impairment of natural killer activity after cardiopulmonary bypass

Int J Immunopharmacol 1999; 21:531-40

HANSS R, BEIN B, TUROWSKI P, CAVUS E, BAUER M, ANDRETTZKE M, STEINFATH M, SCHOLZ J, TONNER PH

The influence of xenon on regulation of the autonomic nervous system in patients at high risk of perioperative cardiac complications
Br J Anaesth 2006; 96:427-36

HARDINGHAM GE, BADING H
The Yin and Yang of NMDA receptor signalling
Trends Neurosci 2003; 26:81-9

HARRIS DN, BAILEY SM, SMITH PL, TAYLOR KM, OATRIDGE A, BYDDER GM
Brain swelling in first hour after coronary artery bypass surgery
Lancet 1993; 342:586-7

HEALY SD, JONES CM
Animal learning and memory: an integration of cognition and ecology
Zoology (Jena) 2002; 105:321-7

HEISS WD, GRAF R, LOTTGEN J, OHTA K, FUJITA T, WAGNER R, GROND M, WEINHARD K
Repeat positron emission tomographic studies in transient middle cerebral artery occlusion in cats: residual perfusion and efficacy of postischemic reperfusion
J Cereb Blood Flow Metab 1997; 17:388-400

HELPS SC, PARSONS DW, REILLY PL, GORMAN DF
The effect of gas emboli on rabbit cerebral blood flow
Stroke 1990; 21:94-9

HENSON JW, GAVIANI P, GONZALEZ RG
MRI in treatment of adult gliomas
Lancet Oncol 2005; 6:167-75

HINDMAN BJ, DEXTER F, SUBIETA A, SMITH T, CUTKOMP J
Brain injury after cerebral arterial air embolism in the rabbit as determined by triphenyltetrazolium staining
Anesthesiology 1999; 90:1462-73

HOMI HM, YOKOO N, MA D, WARNER DS, FRANKS NP, MAZE M, GROCOTT HP
The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice
Anesthesiology 2003; 99:876-81

HOSSMANN KA
Experimental models for the investigation of brain ischemia
Cardiovasc Res 1998; 39:106-20

HUNG JC, LENZ WN, REED TL, MCGOUGH CG
A cost-effective and versatile xenon gas dispenser
Nucl Med Commun 2005; 26:383-6

ISHIGURO Y, GOTO T, NAKATA Y, TERUI K, NIIMI Y, MORITA S
Effect of xenon on autonomic cardiovascular control--comparison with isoflurane and nitrous

oxide

J Clin Anesth 2000; 12:196-201

ITAGAKI T, TAI K, KATSUMATA N, SUZUKI H

[A clinical and experimental study on potentiation with sevoflurane of neuromuscular blocking effects of vecuronium and pancuronium]

Masui 1988; 37:943-54

IVERSEN SD

Do hippocampal lesions produce amnesia in animals?

Int Rev Neurobiol 1976; 19:1-49

JACOBY LL

Perceptual enhancement: persistent effects of an experience

J Exp Psychol Learn Mem Cogn 1983; 9:21-38

JEDEMA HP, MOGHDDAM B

Characterization of excitatory amino acid modulation of dopamine release in the prefrontal cortex of conscious rats

J Neurochem 1996; 66:1448-53

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

MACKENSEN GB

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

Anesthesiology 2006; 104:770-6

JUNGWIRTH B MG

Development of a small volume oxygenator: an essential improvement to a model of cardiopulmonary bypass in the rat.

Anesth Analg 2003; SCA 72

KERSTEN JR, SCHMELING TJ, PAGEL PS, GROSS GJ, WARLTIER DC

Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase

Anesthesiology 1997; 87:361-70

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

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

N Engl J Med 2004; 350:21-8

KIHLSTROM JF

Memory, Autobiography, History

Proteus: A Journal of ideas 2002; 19

KINCAID EH, JONES TJ, STUMP DA, BROWN WR, MOODY DM, DEAL DD, HAMMON JW, JR.

Processing scavenged blood with a cell saver reduces cerebral lipid microembolization

Ann Thorac Surg 2000; 70:1296-300

KOBLIN DD, FANG Z, EGER EI, 2ND, LASTER MJ, GONG D, IONESCU P, HALSEY MJ, TRUDELL JR

Minimum alveolar concentrations of noble gases, nitrogen, and sulfur hexafluoride in rats: helium and neon as nonimmobilizers (nonanesthetics)

Anesth Analg 1998; 87:419-24

KOLB B

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

Brain Res 1984; 320:65-98

KOLESSOV VI

Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris

J Thorac Cardiovasc Surg 1967; 54:535-44

KOPELMAN MD

Disorders of memory

Brain 2002; 125:2152-90

KOPELMAN MD, LASSERSON D, KINGSLEY DR, BELLO F, RUSH C, STANHOPE N, STEVENS TG, GOODMAN G, BUCKMAN JR, HEILPERN G, KENDALL BE, COLCHESTER AC

Retrograde amnesia and the volume of critical brain structures

Hippocampus 2003; 13:879-91

KSHETTRY VR, FLAVIN TF, EMERY RW, NICOLOFF DM, AROM KV, PETERSEN RJ

Does multivessel, off-pump coronary artery bypass reduce postoperative morbidity?

Ann Thorac Surg 2000; 69:1725-30; discussion 30-1

KURUSZ M

Gaseous microemboli: sources, causes, and clinical considerations

Med Instrum 1985; 19:73-6

KURUSZ M, BUTLER BD

Bubbles and bypass: an update

Perfusion 2004; 19 Suppl 1:S49-55

LACHMANN B, ARMBRUSTER S, SCHAIRER W, LANDSTRA M, TROUWBORST A, VAN DAAL GJ, KUSUMA A, ERDMANN W

Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic

Lancet 1990; 335:1413-5

LAVENEX P, AMARAL DG

Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity

Hippocampus 2000; 10:420-30

LAWRENCE JH, LOOMIS WF, TOBIAS CA, TURPIN FH

Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils

J Physiol 1946; 105:197-204

LEVY DA, HOPKINS RO, SQUIRE LR

Impaired odor recognition memory in patients with hippocampal lesions
Learn Mem 2004; 11:794-6

LIU J, MOGHADDAM B

Regulation of glutamate efflux by excitatory amino acid receptors: evidence for tonic inhibitory and phasic excitatory regulation
J Pharmacol Exp Ther 1995; 274:1209-15

LLOYD CT, ASCIONE R, UNDERWOOD MJ, GARDNER F, BLACK A, ANGELINI GD
Serum s-100 protein release and neuropsychologic outcome during coronary revascularization on the beating heart: A prospective randomized study [In Process Citation]
J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119:148-54

LOCKWOOD G

Expansion of air bubbles in aqueous solutions of nitrous oxide or xenon
Br J Anaesth 2002; 89:282-6

LOCKWOOD GG, FRANKS NP, DOWNIE NA, TAYLOR KM, MAZE M

Feasibility and safety of delivering xenon to patients undergoing coronary artery bypass graft surgery while on cardiopulmonary bypass: phase I study
Anesthesiology 2006; 104:458-65

LUTTROP H, ROMNER B, PERHAG L, ESKILSSON J, FREDRIKSEN S, WERNER O
Left ventricular performance and cerebral haemodynamics during xenon anaesthesia. A transoesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography study
Anaesthesia 1993; 48:1045-9

LUTTROP H, RYDGREN G, THOMASSON R, WERNER O

A minimal-flow system for xenon anaesthesia
Anesthesiology 1991; 75:896-902

MA D, YANG H, LYNCH J, FRANKS NP, MAZE M, GROCOTT HP

Xenon attenuates cardiopulmonary bypass-induced neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat
Anesthesiology 2003; 98:690-8

MACK MJ, BROWN P, HOUSER F, KATZ M, KUGELMASS A, SIMON A, BATTAGLIA S, TARKINGTON L, CULLER S, BECKER E

On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in a matched sample of women: a comparison of outcomes
Circulation 2004; 110:III1-6

MACKENSEN GB, GELB AW

Postoperative cognitive deficits: more questions than answers
Eur J Anaesthesiol 2004; 21:85-8

MACKENSEN GB, SATO Y, NELLGARD B, PINEDA J, NEWMAN MF, WARNER DS, GROCOTT HP

Cardiopulmonary bypass induces neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat
Anesthesiology 2001; 95:1485-91.

MACPHAIL EM

Cognitive function in mammals: the evolutionary perspective
Brain Res Cogn Brain Res 1996; 3:279-90

MAINE DE BIRAN FPG

The influence of habit on the faculty of thinking
The International journal of Psychoanalysis 1804; 11:512

MANDLER G

Recognising: the judgement of previous experience
Psychol Rev 1980; 87:252-71

MANNS JR, SQUIRE LR

Perceptual learning, awareness, and the hippocampus
Hippocampus 2001; 11:776-82

MARKGRAF CG, CLIFTON GL, AGUIRRE M, CHANEY SF, KNOX-DU BOIS C,
KENNON K, VERMA N

Injury severity and sensitivity to treatment after controlled cortical impact in rats
J Neurotrauma 2001; 18:175-86

MARX T, FROEBA G, WAGNER D, BAEDER S, GOERTZ A, GEORGIEFF M

Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared with total i.v. anaesthesia in the pig
Br J Anaesth 1997; 78:326-7

MATHEW JP, GROCOTT HP, PHILLIPS-BUTE B, STAFFORD-SMITH M, LASKOWITZ
DT, ROSSIGNOL D, BLUMENTHAL JA, NEWMAN MF

Lower endotoxin immunity predicts increased cognitive dysfunction in elderly patients after cardiac surgery
Stroke 2003; 34:508-13

MAVIEL T, DURKIN TP, MENZAGHI F, BONTEMPI B

Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory
Science 2004; 305:96-9

MCCLELLAND JL, MCNAUGHTON BL, O'REILLY RC

Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory
Psychol Rev 1995; 102:419-57

MENNERICK S, JEVTOVIC-TODOROVIC V, TODOROVIC SM, SHEN W, OLNEY JW,
ZORUMSKI CF

Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures
J Neurosci 1998; 18:9716-26

MEYER DE, SCHVANEVELDT RW

Facilitation in recognizing pairs of words: evidence of a dependence between retrieval operations

J Exp Psychol 1971; 90:227-34

MIKSA M

N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten induzieren apoptotische Zelluntergänge im Gehirn junger Ratten

In: Med Diss, Berlin 2004: Humboldt, Charité,

MITCHELL S, GORMAN D

The pathophysiology of cerebral arterial gas embolism

J Extra Corpor Technol 2002; 34:18-23

MODINE T, AZZAOUY R, OUK T, FAYAD G, LACROIX D, WAREMBOURG H, BORDET R, GOURLAY T

Changes in cerebral vascular reactivity occur early during cardiopulmonary bypass in the rat

Ann Thorac Surg 2006; 82:672-8

MOODY DM, BROWN WR, CHALLA VR, STUMP DA, REBOUSSIN DM, LEGAULT C

Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study

Ann Thorac Surg 1995; 59:1304-7

MORITA S, LATTA W, HAMBRO K, SNIDER MT

Accumulation of methane, acetone, and nitrogen in the inspired gas during closed-circuit anesthesia

Anesth Analg 1985; 64:343-7

MORRIS RG, GARRUD P, RAWLINS JN, O'KEEFE J

Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions

Nature 1982; 297:681-3

MOSMANN T

Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays

J Immunol Methods 1983; 65:55-63

MOTTAGHY FM

Interfering with working memory in humans

Neuroscience 2006; 139:85-90

MÜLLER K

Einflüsse einer inkompletten cerebralen Hemispären-Ischämie und Reperfusion auf das Verhalten, die kognitive Fähigkeiten und die Mikromorphologie des zentralen Nervensystems bei Sevofluran anästhesierten Ratten

In: Vet Med Diss, München 2004,

MYHRER T, WANGEN K

Marked retrograde and anterograde amnesia of a visual discrimination task in rats with selective lesions of the perirhinal cortex

Neurobiol Learn Mem 1996; 65:244-52

NAKAMURA K, UENO T, YAMAMOTO H, IGURO Y, YAMADA K, SAKATA R
Relationship between cerebral injury and inflammatory responses in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass
Cytokine 2005; 29:95-104

NAKATA Y, GOTO T, ISHIGURO Y, TERUI K, KAWAKAMI H, SANTO M, NIIMI Y, MORITA S
Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans
Anesthesiology 2001; 94:611-4

NAKATA Y, GOTO T, ISHIGURO Y, TERUI K, NIIMI Y, MORITA S
Xenon suppresses the hypnotic arousal in response to surgical stimulation
J Clin Anesth 1999a; 11:305-9

NAKATA Y, GOTO T, MORITA S
Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane
Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41:1157-61

NAKATA Y, GOTO T, MORITA S
Vecuronium-induced neuromuscular block during xenon or sevoflurane anaesthesia in humans
Br J Anaesth 1998; 80:238-40

NAKATA Y, GOTO T, NIIMI Y, MORITA S
Cost analysis of xenon anesthesia: a comparison with nitrous oxide-isoflurane and nitrous oxide-sevoflurane anesthesia
J Clin Anesth 1999b; 11:477-81

NEWMAN MF, KIRCHNER JL, PHILLIPS-BUTE B, GAVER V, GROCOTT H, JONES RH, MARK DB, REVES JG, BLUMENTHAL JA
Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery
N Engl J Med 2001; 344:395-402

NOLLERT G, REICHART B
Cardiopulmonary bypass and cerebral injury in adults
Shock 2001; 16 Suppl 1:16-9

NORMAN KA
Declarative memory: sleep protects new memories from interference
Curr Biol 2006; 16:R596-7

O'CONNOR BR, KUSSMAN BD, PARK KW
Severe hypercarbia during cardiopulmonary bypass: a complication of CO₂ flooding of the surgical field
Anesth Analg 1998; 86:264-6

OHARA A, MASHIMO T, ZHANG P, INAGAKI Y, SHIBUTA S, YOSHIYA I
A comparative study of the antinociceptive action of xenon and nitrous oxide in rats
Anesth Analg 1997; 85:931-6

OHL F, FUCHS E

Differential effects of chronic stress on memory processes in the tree shrew
Brain Res Cogn Brain Res 1999; 7:379-87

OHL F, OITZL MS, FUCHS E

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

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

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

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

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

OLTON DS, SAMUELSON R

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

PACKARD MG, MCGAUGH JL

Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: further evidence for multiple memory systems
Behav Neurosci 1992; 106:439-46

PAN J, KONSTAS AA, BATEMAN B, ORTOLANO GA, PILE-SPELLMAN J

Reperfusion injury following cerebral ischemia: pathophysiology, MR imaging, and potential therapies
Neuroradiology 2006;

PEARSON RR, GOAD RF

Delayed cerebral edema complicating cerebral arterial gas embolism: case histories
Undersea Biomed Res 1982; 9:283-96

PERSCH A

Die Bedeutung des Explorationsverhaltens bei Versuchstieren
Tierärztl Umsch 1994; 49:539-45

PETZELT C, BLOM P, SCHMEHL W, MULLER J, KOX WJ

Prevention of neurotoxicity in hypoxic cortical neurons by the noble gas xenon
Life Sci 2003; 72:1909-18

PETZELT C, BLOM P, SCHMEHL W, MULLER J, KOX WJ

Xenon prevents cellular damage in differentiated PC-12 cells exposed to hypoxia
BMC Neurosci 2004; 5:55

PETZELT C, TASCHENBERGER G, SCHMEHL W, KOX WJ

Xenon-induced inhibition of Ca²⁺-regulated transitions in the cell cycle of human endothelial cells
Pflugers Arch 1999; 437:737-44

PLOUGMANN J, ASTRUP J, PEDERSEN J, GYLDENSTED C
Effect of stable xenon inhalation on intracranial pressure during measurement of cerebral blood flow in head injury
J Neurosurg 1994; 81:822-8

POUCET B
Spatial cognitive maps in animals: new hypotheses on their structure and neural mechanisms
Psychol Rev 1993; 100:163-82

POUZET B, WELZL H, GUBLER MK, BROERSEN L, VEENMAN CL, FELDON J, RAWLINS JN, YEE BK
The effects of NMDA-induced retrohippocampal lesions on performance of four spatial memory tasks known to be sensitive to hippocampal damage in the rat
Eur J Neurosci 1999; 11:123-40

PRASONGSUKARN K, BORGER MA
Reducing cerebral emboli during cardiopulmonary bypass
Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2005; 9:153-8

PRECKEL B, EBEL D, MULLENHEIM J, FRASSDORF J, THAMER V, SCHLACK W
The direct myocardial effects of xenon in the dog heart in vivo
Anesth Analg 2002; 94:545-51; table of contents

PRECKEL B, MULLENHEIM J, MOLOSCHAVIJ A, THAMER V, SCHLACK W
Xenon administration during early reperfusion reduces infarct size after regional ischemia in the rabbit heart in vivo
Anesth Analg 2000; 91:1327-32

PRECKEL B, WEBER N, SCHLACK W
[Xenon - noble gas with organprotective properties]
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2004; 39:456-62

PRUT L, BELZUNG C
The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review
Eur J Pharmacol 2003; 463:3-33

PUGSLEY W, KLINGER L, PASCHALIS C, ASPEY B, NEWMAN S, HARRISON M, TREASURE T
Microemboli and cerebral impairment during cardiac surgery
Vasc Surg 1990; 24:34-43

PUGSLEY W, KLINGER L, PASCHALIS C, TREASURE T, HARRISON M, NEWMAN S
The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning
Stroke 1994; 25:1393-9

RACZ MJ, HANNAN EL, ISOM OW, SUBRAMANIAN VA, JONES RH, GOLD JP, RYAN TJ, HARTMAN A, CULLIFORD AT, BENNETT E, LANCEY RA, ROSE EA
A comparison of short- and long-term outcomes after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery with sternotomy
J Am Coll Cardiol 2004; 43:557-64

RAJA SG
Safety of off-pump coronary artery surgery: no more skepticism please!
Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26:1229

RAJA SG
Pump or no pump for coronary artery bypass: current best available evidence
Tex Heart Inst J 2005; 32:489-501

RASMUSSEN LS
Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention
Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006; 20:315-30

REBECCHI MJ, PENTYALA SN
Anaesthetic actions on other targets: protein kinase C and guanine nucleotide-binding proteins
Br J Anaesth 2002; 89:62-78

REGLÖDI D, TAMAS A, LENGVARI I
Examination of sensorimotor performance following middle cerebral artery occlusion in rats
Brain Res Bull 2003; 59:459-66

REINELT H, MARX T, KOTZERKE J, TOPALIDIS P, LUEDERWALD S, ARMBRUSTER S, SCHIRMER U, SCHMIDT M
Hepatic function during xenon anesthesia in pigs
Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46:713-6

REINELT H, SCHIRMER U, MARX T, TOPALIDIS P, SCHMIDT M
Diffusion of xenon and nitrous oxide into the bowel
Anesthesiology 2001; 94:475-7; discussion 6A

REPOVS G, BADDELEY A
The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology
Neuroscience 2006; 139:5-21

REUTHEBUCH O
Koronarrevaskularisation ohne Herz-Lunge-Maschine bei Thrombozytopenischer Purpura (M. Werlhof)
In: Kardiovaskuläre Medizin, Zürich, 2006,, pp 78-80

REYLE-HAHN M, ROSSAINT R
[Xenon--a new anesthetic]
Anaesthesist 2000; 49:869-74

ROACH GW, KANCHUGER M, MANGANO CM, NEWMAN M, NUSSMEIER N, WOLMAN R, AGGARWAL A, MARSCHALL K, GRAHAM SH, LEY C

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 1996; 335:1857-63

RODRIGUEZ RA, CORNEL G, WEERASENA NA, PHAM B, SPLINTER WM

Effect of Trendelenburg head position during cardiac deairing on cerebral microemboli in children: a randomized controlled trial

J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121:3-9

ROSENBAUM RS, WINOCUR G, MOSCOVITCH M

New views on old memories: re-evaluating the role of the hippocampal complex

Behav Brain Res 2001; 127:183-97

ROSSAINT R, REYLE-HAHN M, SCHULTE AM ESCH J, SCHOLZ J, SCHERPEREEL P, VALLET B, GIUNTA F, DEL TURCO M, ERDMANN W, TENBRINCK R, HAMMERLE AF, NAGELE P

Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery

Anesthesiology 2003; 98:6-13

RUBIN DC, GREENBERG DL

Visual memory-deficit amnesia: a distinct amnesic presentation and etiology

Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95:5413-6

SABIK JF, GILLINOV AM, BLACKSTONE EH, VACHA C, HOUGHTALING PL, NAVIA J, SMEDIRA NG, MCCARTHY PM, COSGROVE DM, LYTLE BW

Does off-pump coronary surgery reduce morbidity and mortality?

J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124:698-707

SAHU MK, INGOLE PR, BISOI AK, VENUGOPAL P

Successful management of a case of massive air embolism from cardiopulmonary bypass with retrograde cerebral perfusion in a child

J Cardiothorac Vasc Anesth 2006; 20:80-1

SANDERS RD, MAZE M

Xenon: from stranger to guardian

Curr Opin Anaesthesiol 2005; 18:405-11

SARTER M, BRUNO JP, DUDCHENKO P

Activating the damaged basal forebrain cholinergic system: tonic stimulation versus signal amplification

Psychopharmacology (Berl) 1990; 101:1-17

SAUNDERS RC, WEISKRANTZ L

The effects of fornix transection and combined fornix transection, mammillary body lesions and hippocampal ablations on object-pair association memory in the rhesus monkey

Behav Brain Res 1989; 35:85-94

SAVAGEAU JA, STANTON BA, JENKINS CD, FRATER RW

Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. II. A six-month

reassessment

J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84:595-600

SCHELL RM, KERN FH, GREELEY WJ, SCHULMAN SR, FRASCO PE,
CROUGHWELL ND, NEWMAN M, REVES JG

Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass

Anesth Analg 1993; 76:849-65

SCHMIDT M, MARX T, GLOGGL E, REINELT H, SCHIRMER U

Xenon attenuates cerebral damage after ischemia in pigs

Anesthesiology 2005; 102:929-36

SCHMIDT M, MARX T, KOTZERKE J, LUDERWALD S, ARMBRUSTER S,
TOPALIDIS P, SCHIRMER U, REINELT H

Cerebral and regional organ perfusion in pigs during xenon anaesthesia

Anaesthesia 2001; 56:1154-9

SCHMITZ C, WEINREICH S, WHITE J, OENGOEREN I, SCHNEIDER R, SCHNEIDER
D, SPETH I, POHL C, WELZ A

Can particulate extraction from the ascending aorta reduce neurologic injury in cardiac surgery?

J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126:1829-38

SCHÖNBURG M, URBANEK P, ERHARDT G, KRAUS B, TABORSKI U, MUHLING A,
HEIN S, ROTH M, TIEDTKE HJ, KLOVEKORN WP

Significant reduction of air microbubbles with the dynamic bubble trap during cardiopulmonary bypass

Perfusion 2001; 16:19-25

SCHUCHT F

Production of anaesthetic gases and environment

Appl Cardiopulm Pathophysiol 2000; 9:154-5

SCHWARZKOPF K, SCHREIBER T, GASER E, PREUSSLER NP, HUETER L,
SCHUBERT H, REK H, KARZAI W

The effects of xenon or nitrous oxide supplementation on systemic oxygenation and pulmonary perfusion during one-lung ventilation in pigs

Anesth Analg 2005; 100:335-9

SHALLICE T, BURGESS P

The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour

Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1996; 351:1405-11; discussion 11-2

SIMONIS G, WEINBRENNER C, STRASSER RH

Ischemic preconditioning promotes a transient, but not sustained translocation of protein kinase C and sensitization of adenylyl cyclase

Basic Res Cardiol 2003; 98:104-13

SMITH CD, WALTON A, LOVELAND AD, UMBERGER GH, KRYSCIO RJ, GASH DM

Memories that last in old age: motor skill learning and memory preservation

Neurobiol Aging 2005; 26:883-90

SMITH PL, TREASURE T, NEWMAN SP, JOSEPH P, ELL PJ, SCHNEIDAU A,
HARRISON MJ

Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass
Lancet 1986; 1:823-5

SOBLOSKY JS, MATTHEWS MA, DAVIDSON JF, TABOR SL, CAREY ME
Traumatic brain injury of the forelimb and hindlimb sensorimotor areas in the rat:
physiological, histological and behavioral correlates
Behav Brain Res 1996; 79:79-92

SOUSA N, ALMEIDA OF, WOTJAK CT
A hitchhiker's guide to behavioral analysis in laboratory rodents
Genes Brain Behav 2006; 5 Suppl 2:5-24

SQUIRE LR
Memory systems
C R Acad Sci III 1998; 321:153-6

SQUIRE LR
Memory systems of the brain: a brief history and current perspective
Neurobiol Learn Mem 2004; 82:171-7

SQUIRE LR, STARK CE, CLARK RE
The medial temporal lobe
Annu Rev Neurosci 2004; 27:279-306

SQUIRE LR, ZOLA SM
Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems
Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93:13515-22

STA MARIA N, ECKMANN DM
Model predictions of gas embolism growth and reabsorption during xenon anesthesia
Anesthesiology 2003; 99:638-45

STARKER L
Neurologische und kognitive Leistungsfähigkeit nach tief hypothermem Kreislaufstillstand
bei der Ratte - Etablierung eines neuen Modells

In: Vet Med Diss, München 2005,

STECKLER T, MUIR JL

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

STOLL G, JANDER S, SCHROETER M
Inflammation and glial responses in ischemic brain lesions
Prog Neurobiol 1998; 56:149-71.

STOWE DF, REHMERT GC, KWOK WM, WEIGT HU, GEORGIEFF M, BOSNJAK ZJ
Xenon does not alter cardiac function or major cation currents in isolated guinea pig hearts or
myocytes
Anesthesiology 2000; 92:516-22

STUMP DA

Embolic factors associated with cardiac surgery
Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2005; 9:151-2

STUMP DA, ROGERS AT, HAMMON JW, NEWMAN SP

Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery
J Cardiothorac Vasc Anesth 1996; 10:113-8; quiz 8-9

STUMP DA, ROGERS AT, KON N

When emboli occur during coronary artery bypass graft surgery
Anesthesiology 1993; 79:Suppl 3A

STUMP DA, STEIN CS, TEGELER CH, HITCHINGS LP, HAGER R, EICKE M, BURKE GL

Validity and reliability of an ultrasound device for detecting carotid emboli
J Neuroimaging 1991; 1:18-22

SYLVIRIS S, LEVI C, MATALANIS G, ROSALION A, BUXTON BF, MITCHELL A, FITT G, HARBERTS DB, SALING MM, TONKIN AM

Pattern and significance of cerebral microemboli during coronary artery bypass grafting
Ann Thorac Surg 1998; 66:1674-8

SZOLD A, KAIS H, KEIDAR A, NADAV L, ELDOR A, KLAUSNER JM

Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a surgical disease
Surg Endosc 2002; 16:155-8

TAGGART DP, BROWNE SM, HALLIGAN PW, WADE DT

Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations?
J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118:414-20; discussion 20-1

THOMPSON HJ, LEBOLD DG, MARKLUND N, MORALES DM, HAGNER AP, MCINTOSH TK

Cognitive evaluation of traumatically brain-injured rats using serial testing in the Morris water maze
Restor Neurol Neurosci 2006; 24:109-14

TOVAR EA, DEL CAMPO C, BORSARI A, WEBB RP, DELL JR, WEINSTEIN PB

Postoperative management of cerebral air embolism: gas physiology for surgeons
Ann Thorac Surg 1995; 60:1138-42

TULVING E, HAYMAN CA, MACDONALD CA

Long-lasting perceptual priming and semantic learning in amnesia: a case experiment
J Exp Psychol Learn Mem Cogn 1991; 17:595-617

UNGERSTEDT U, ROSTAMI E

Microdialysis in neurointensive care
Curr Pharm Des 2004; 10:2145-52

UTTAL WR

A credo for a revitalized behaviorism: characteristics and emerging principles
Behav Processes 2001; 54:5-10

VANICKY I, MARSALA M, MURAR J, MARSALA J
Prolonged postischemic hyperventilation reduces acute neuronal damage after 15 min of
cardiac arrest in the dog
Neurosci Lett 1992; 135:167-70

VIRCHOW R
Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI-
-Atheromatous affection of arteries. 1858
Nutr Rev 1989; 47:23-5

WANG PP, BELLUGI U
Evidence from two genetic syndromes for a dissociation between verbal and visual-spatial
short-term memory
J Clin Exp Neuropsychol 1994; 16:317-22

WAREING TH, DAVILA-ROMAN VG, BARZILAI B, MURPHY SF, KOUCHOUKOS NT
Management of the severely atherosclerotic ascending aorta during cardiac operations. A
strategy for detection and treatment
J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103:453-62

WARREN JM
Functional lateralization of the brain
Ann N Y Acad Sci 1977; 299:273-80

WARREN JM, KOLB B.
Generalizations in neuropsychology
Recovery from brain damage 1978; S Finger, Plenum Press, pp. 36-49

WAUGH NC, NORMAN DA
Primary Memory
Psychol Rev 1965; 72:89-104

WEBB WR, HARRISON LH, JR., HELMCKE FR, CAMINO-LOPEZ A, MUNFAKH NA,
HECK HA, JR., MOULDER PV
Carbon dioxide field flooding minimizes residual intracardiac air after open heart operations
Ann Thorac Surg 1997; 64:1489-91

WEBER NC, TOMA O, WOLTER JI, OBAL D, MULLENHEIM J, PRECKEL B,
SCHLACK W
The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via
induction of PKC-epsilon and p38 MAPK
Br J Pharmacol 2005; 144:123-32

WHISHAW IQ, FORREST H, KOLB B
Analysis of Behaviour in Laboratory Rodents
In: Modern Techniques in Neuroscience, Windhorst U, Johansson H, Springer-Verlag, Berlin,
1997, pp 1243-75

WILHELM S, MA D, MAZE M, FRANKS NP
Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury
Anesthesiology 2002; 96:1485-91

WILLCOX TW, MITCHELL SJ, GORMAN DF
Venous air in the bypass circuit: a source of arterial line emboli exacerbated by vacuum
-assisted drainage
Ann Thorac Surg 1999; 68:1285-9

WOLMAN RL, NUSSMEIER NA, AGGARWAL A, KANCHUGER MS, ROACH GW,
NEWMAN MF, MANGANO CM, MARSCHALL KE, LEY C, BOISVERT DM,
OZANNE GM, HERSKOWITZ A, GRAHAM SH, MANGANO DT
Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk.
Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI) and the
Ischemia Research Education Foundation (IREF) Investigators
Stroke 1999; 30:514-22

ZAIDAN JR, KLOCHANY A, MARTIN WM, ZIEGLER JS, HARLESS DM, ANDREWS
RB
Effect of thiopental on neurologic outcome following coronary artery bypass grafting
Anesthesiology 1991; 74:406-11

ZAMVAR VY, KHAN NU, MADHAVAN A, KULATILAKE N, BUTCHART EG
Clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: comparison of off-pump and on
-pump techniques
Heart Surg Forum 2002; 5:109-13

ZURKOVSKY L, BROWN SL, KOROL DL
Estrogen modulates place learning through estrogen receptors in the hippocampus
Neurobiol Learn Mem 2006; 86:336-43

Lindeverfahren, Internet-Abfrage 07.12.06
www.chem.uni-potsdam.de/anorganik/Kapitel1-9.pdf
Experimentalvorlesung, Anorganische Chemie, WS 00/01

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschränkende Faktoren beim Vergleich kognitiver Fähigkeiten von Mensch und Tier (modifiziert nach STECKLER und MUIR, 1996)	43
Tabelle 2: Futterhabituation	72
Tabelle 3: Randomisierte Lochkombinationen für den modifizierten Hole-Board-Test, jeden Tag werden andere Löcher markiert	73
Tabelle 4: Tastenbefehle und ihre Bedeutung im mHBT	75
Tabelle 5: Gruppeneinteilung mit Behandlungsart	83
Tabelle 6: Physiologische Parameter aller 4 Gruppen während der operativen Phase (Fortsetzung nächste Seite).....	84
Tabelle 7: Körpergewicht aller fünf Gruppen im Verlauf	87
Tabelle 8: Punktesumme der sensorischen Untersuchung.....	89
Tabelle 9: Anzahl der Fehlritte im Balken-Geh-Test	91
Tabelle 10: Balance-Zeit im Balken-Gleichgewichts-Test.....	93
Tabelle 11: Haltezeit im Drahtgitter-Test.....	95
Tabelle 12: Haltezeit im Greif-Zug-Test	97
Tabelle 13: Gesamtzeit pro Durchlauf im mHBT	99
Tabelle 14: Anzahl der Fehler im mHBT	101
Tabelle 15: Anzahl der Unterlassungsfehler im mHBT	102
Tabelle 16: Anzahl der Wiederholer im mHBT.....	104
Tabelle 17: Anzahl der Boardbesuche im mHBT	106
Tabelle 18: Immobilität im mHBT.....	107
Tabelle 19: Auf dem Board verbrachte Gesamtzeit (im mHBT).....	109
Tabelle 20: Anzahl der Lochbesuche im mHBT.....	110
Tabelle 21: Latenz erster Lochbesuch im mHBT	112
Tabelle 22: Anzahl der Männchen machen im mHBT.....	113
Tabelle 23: Gruppenkontakte im mHBT	115
Tabelle 24: Anzahl der Linienübertretungen im mHBT	117
Tabelle 25: Fresszeit einer Futterbelohnung im mHBT	118
Tabelle 26: Infarktvolumen im Gehirn.....	120

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: NMDA-Rezeptor und Antagonist (modifiziert nach Miksa, http://edoc.hu-berlin.de/dissertation/miksa-michael-2004-03-26/html).....	5
Abbildung 2: Strukturformeln von N-methyl-D-aspartat (NMDA), α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure (AMPA) und Kainat (modifiziert nach Miksa, http://edoc.hu-berlin.de/dissertation/miksa-michael-2004-03-26/html).	6
Abbildung 3: Embolus in einem Blutgefäß und umgebende Gefäßirritation (modifiziert nach http://heart.health.ivillage.com/bloodclot/embolism.cfm)	18
Abbildung 4: Pfeile zeigen auf Mikroemboli und Dilatationen von Arteriolen im Gehirn eines Menschen, einen Tag nach EKZ (aus MOODY et al., 1995).....	21
Abbildung 5: Die Trendelenburg-Position www.ctsnet.org/graphics/experts/Adult/4165_4.jpg	27
Abbildung 6: Die verschiedenen Gedächtnissysteme und ihre Interaktionen (modifiziert nach http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:Gedächtnis_modell.png und SQUIRE et al., 1998)	30
Abbildung 7: Die verschiedenen Komponenten des Arbeitsgedächtnisses, LTM = long term memory (engl. Langzeitgedächtnis), (modifiziert nach REPOVŠ et al. 2006).....	32
Abbildung 8: Schema der verschiedenen Anteile des menschlichen Gehirns (modifiziert nach http://arbeitsblaetter.stangl-taller.at)	36
Abbildung 9: Schema Gruppeneinteilung.....	48
Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf in der Zusammenfassung der Operation, der neurologischen Untersuchung und des modifizierten Hole-Board-Tests.....	49
Abbildung 11: Zeitlicher Ablauf der OP-Phasen und Messzeitpunkte für physiologische Parameter aller Gruppen im Überblick.	50
Abbildung 12: Schematische Darstellung des Narkosesystems mit wahlweise Luft- oder Xenonzufuhr.	51
Abbildung 13: Schematische Darstellung der Gefäßaufzweigung der A. carotis communis und der Lage des Katheters für die Luftapplikation	54
Abbildung 14: Schematische Darstellung der EKZ-Kanülen an der präparierten Ratte.....	55
Abbildung 15: Ratte mit präparierten Gefäßen, die an das Beatmungsgerät angeschlossen ist, kurz vor Anschluss an die HLM. Im Vordergrund links Rollerpumpe (A), venöses Reservoir (B) und rechts der Oxygenator (C). Obere linke Ecke (D) Schläuche des Beatmungssystems, rechts oben (E) arterieller Zufluss und links (F) venöser Abfluss im diskonnektierten Zustand. Rechts in der Mitte (G) das Flowmeter angebracht.	57
Abbildung 16: Ratte auf dem Balken beim Balken-Gleichgewichts-Test.....	62
Abbildung 17: Ratte beim Greif-Zug-Test	63
Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der einzelnen Phasen des mHBT	67
Abbildung 19: Ratten in einem Makrolon Typ IV	68
Abbildung 20: Der Homecage, links das Tierabteil, in der Mitte die Trennwand und rechts die Versuchsarena.....	69
Abbildung 21 Oben das Hole-Board mit seinen Bestandteilen und unten ein Loch des Hole-Boards bei der Befüllung.....	70
Abbildung 22: Ratte in der Versuchsarena mit dem modifizierten Hole-Board.....	71
Abbildung 23: Testsituation, links im Bild Untersucher mit speziellem Keyboard zur Aufzeichnung des Verhaltens, rechts die Ratten im Home-Cage.....	73
Abbildung 24: Das spezielle Keyboard, schwarz umrandete Tasten werden zur Aufzeichnung des Verhaltens benutzt	74

Abbildung 25: Verhaltensparameter im mHBT mit den assoziierten Verhaltensdimensionen (modifiziert nach Ohl, 2000)	76
Abbildung 26: Schematische Darstellung - Kognitive Parameter des mHBT mit den assoziierten Gehirnbereichen und den beteiligten Gedächtnissystemen (modifiziert nach Ohl, 2000).....	77
Abbildung 27: Zusammenfassende Darstellung - Qualitäten des mHBT und deren Zuordnung	78
Abbildung 28: Schematische Darstellung der für die histologische Auswertung relevanten Hirnstrukturen mit Ausschnitt zur Bezeichnung verschiedenen Hippokampusregionen. .	81
Abbildung 29: Graphische Darstellung der MW \pm SEM des Körpergewichts (g) aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.	88
Abbildung 30: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Punktesumme der sensorischen Untersuchung aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.....	90
Abbildung 31: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Anzahl der Fehlritte pro Distanz im Balken-Geh-Test aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten...	92
Abbildung 32: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Balance-Zeit (s) im Balken-Gleichgewichts-Test aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten. .	94
Abbildung 33: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Haltezeit (s) im Drahtgitter-Test aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.	96
Abbildung 34: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Haltezeit (s) im Greif-Zug-Test aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.	98
Abbildung 35: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Gesamtzeit (s) pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen zu definierten den Untersuchungszeitpunkten	100
Abbildung 36: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Anzahl der Fehler (wrong choices) pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.	102
Abbildung 37: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Anzahl der Unterlassungsfehler pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.	103
Abbildung 38: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Anzahl der Wiederholer pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.	105
Abbildung 39: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Boardbesuche (Anzahl pro Durchlauf) im mHBT aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.	107
Abbildung 40: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Dauer der Immobilität (%) pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.	108
Abbildung 41: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der auf dem Board verbrachten Zeit (%) pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.	110
Abbildung 42: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Anzahl der Lochbesuche pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.	111
Abbildung 43: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Latenz des ersten Lochbesuches (s) pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.	113
Abbildung 44: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Männchen pro Durchlauf im mHBT aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.	114

Abbildung 45: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Gruppenkontaktdauer pro Durchlauf (%) im mHBT aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.	116
Abbildung 46: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Linienübertretungen pro Minute im mHBT aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten.	118
Abbildung 47: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Fresszeit pro Futterbelohnung (s) im mHBT aller fünf Gruppen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten	119
Abbildung 48: Graphische Darstellung der MW \pm SEM des Infarktolumens im Gehirn (mm ³) der fünf Gruppen (kein Xenon, Xenon-vor-EKZ, Xenon-während-EKZ, Xenon-nach-EKZ und Kontrolle) am 21. postoperativen Tag (*Signifikanz).	121
Abbildung 49: Oben: Paraffinschnitte eines Tieres aus der Gruppe XEn. Deutlich sichtbar ist ein großer, scharf demarkierter Infarkt im motorischen Kortex mit Substanzverlust, linke Gehirnhälfte und Hippokampus-Region sind unversehrt. Unten: große Infarktzone, die sich vom Hippokampus bis in den Kortex erstreckt (10 μ m, HE-Färbung).	122
Abbildung 50: Paraffinschnitte (10 μ m, HE-Färbung, oben scharf abgegrenzter Kortex-Infarkt in der rechten Hemisphäre. Unten: Hirnschnitt eines gesunden Tieres zum Vergleich. .	123
Abbildung 51: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der maximalen Infarktfläche (mm ²) im Gehirn der EKZ/Luft-, der EKZ/Xenon- und der Sham-Gruppen (keine EKZ/ keine zerebralen Luftboli) am 14 postoperativen Tag, modifiziert nach BERKMANN, 2005.	132
Abbildung 52: Graphische Darstellung der MW \pm SEM der Gesamtzeit (s) pro Durchlauf im mHBT aller vier Gruppen zu definierten Untersuchungszeitpunkten (aus BERKMANN, 2005).	133

10 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
A.	Arteria
AMPA	α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BE	Basenüberschuss
bzw.	beziehungsweise
CABG	Koronararterienbypass (Coronary artery bypass grafting)
CABG	Koronararterien-Bypass
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
d.h.	das heißt
DAP	diastolischer arterieller Blutdruck
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
Fa.	Firma
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoff Konzentration
g	Gramm
GABAA	γ-Amino-Buttersäure-Typ A
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HCO ₃	Standardbikarbonat
HE	Hämatoxylin-Eosin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
i.v.	intravenös
ITP	Immuno-Thrombozytopenische Purpura
K _{ATP}	Adenosintriphosphat regulierter Kalium(kanal)
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
M.	Musculus
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MAPK	p38 Mitogen aktivierte Proteinkinase
mg	Milligramm
mHBT	modifizierter Hole-Board-Test
min	minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwerte
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
nl	Nanoliter
O ₂	Sauerstoff

OPCAB	Koronararterienbypass ohne HLM (off-pump coronary artery bypass)
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PC12	Phäocytchrom 12
PE	Polyethylen
PET	Positronemissionstomographie
Pet	endtidaler Druck
pH-Wert	Wasserstoffionen-Wert
PKC	Proteinkinase C
PMCA	plasmamembranständige Kalzium-Adenosintriphosphatase
POCD	postoperative kognitive Dysfunktion
s	Sekunde
SAP	systolischer arterieller Blutdruck
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
SEM	Standardfehler
T	Zeit
TC	Time Complete
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TTC	Triphenyltetrazoliumchlorid
V.	Vena
v.a.	vor allem
Vol %	Volumen Prozent
vs.	versus

11 Danksagung

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

Für die Möglichkeit, die tierexperimentellen Arbeiten am Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München durchführen zu können, bedanke ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr.med. B. Gänsbacher.

Mein Dank gilt auch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dipl. Phys. E. Kochs, Direktor der Klinik für Anaesthesiologie der TU München für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und Herrn Prof. Dr. med. M. Blobner, Oberarzt der Klinik für Anaesthesiologie der Technischen Universität München für die Überlassung des Themas.

Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt möchte ich besonders herzlich für die Vermittlung der Dissertation, die stets hilfsbereite und überaus freundliche Unterstützung und die detaillierte Korrektur danken.

Frau Dr. med. Lucia Gordan und Frau Dr. med. B. Jungwirth, Ärztinnen in der Klinik für Anaesthesiologie der TU-München danke ich für die Beratung beim operativen Teil der Arbeit, den geduldigen Rückhalt bei Fragen, die fachliche Kritik und die aufmerksamen Durchsichten der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt den Kolleginnen der Forschungsgruppe „Kognition und Verhalten“ der Klinik für Anaesthesiologie an der TU München Frau Dr. med. vet. Anja Berkmann, Frau Dr. med. vet. Kristine Kellermann und Frau Dr. med. vet. Laura Starker für Anleitung bei der histologischen Auswertung, Beratung beim Schreiben sowie unermüdliches Korrekturlesen und aufbauende Worte.

Meinen Mitstreiterinnen Nadja Dertinger, Claudia Steinbicker und Katinka Schellenberger danke ich für Ihre absolut zuverlässige und nette Zusammenarbeit im Rattenstall.

Dankbar bin ich auch Frau D. Droese und Frau A. Frye für die freundliche Unterstützung im Labor.

Bei den Tierpflegerinnen und Tierpflegern möchte ich mich sehr für die problemlose Zusammenarbeit bei der Pflege der Tiere bedanken.

Ein großer Dank gebührt auch Patrick O`Connor für die schnelle Korrektur der englischen Zusammenfassung und seinen aufmunternden seelischen Beistand.

Nicht zuletzt möchte ich von ganzem Herzen meiner Familie, insbesondere Christa, Alois, Julia, Tobias, Tanja, Pauline und Gotthilf für ihre großartige Unterstützung und Geduld danken. Ihr habt mir das Studium der Tiermedizin und diese Doktorarbeit ermöglicht und an mich geglaubt dafür vielen lieben Dank!

12 Lebenslauf

Name: Katja Christina Klemmer

Geburtsdatum: 23.05.1978

Geburtsort: Crailsheim

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung: 1985 bis 1989 Grundschule Kirchberg
1989 bis 1998 staatlich anerkanntes Gymnasium Schloss-Schule
Kirchberg
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife am 07.1998

Freiwilliges Soziales Jahr: 1998 bis 1999 Magnificat, Maranhão, Brasilien

Studium: 1999 bis 2005 Veterinärmedizin, Ludwig-Maximilians-
Universität München
Seit Januar 2005 Promotionsstudium, Ludwig-
Maximilians-Universität München