

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Darstellung pathophysiologisch und therapeutisch relevanter Hirnareale psychiatrischer Erkrankungen - eine invasiv tierexperimentelle Studie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Shababi-Klein
aus Hamburg

Datum der Promotion: 25.10.2013

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. G. Juckel
2. Prof. Dr. med. A. Ströhle
3. Prof. Dr. med. A. Schmitt

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----------|
| 1. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u> | 1 |
| 2. <u>EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG</u> | 2 |
| 3. <u>METHODEN</u> | 6 |
| 3.1. VERSUCHSTIERE | 6 |
| 3.2. STEREOTAKTISCHE OPERATIONEN | 6 |
| 3.3. HALTUNG UND VERHALTEN | 6 |
| 3.4. SUBSTANZAPPLIKATION | 7 |
| 3.5. VERHALTENSTESTS | 7 |
| 3.6. HISTOLOGISCHE UND IMMUNHISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN | 8 |
| 3.7. DATENANALYSE | 8 |
| 4. <u>ERGEBNISSE</u> | 10 |
| 4.1. STUDIE 1 | 10 |
| 4.2. STUDIE 2 | 10 |
| 4.3. STUDIE 3 | 10 |
| 4.4. STUDIE 4 | 10 |
| 5. <u>DISKUSSION</u> | 11 |
| 5.1. FUNKTIONSTÖRUNGEN AN SCHALTSTELLEN DES CBGT SYSTEMS KÖNNEN PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN AUSLÖSEN | 11 |
| 5.2. DIE TIEFE HIRNSTIMULATION (DBS): EXPERIMENTELLES VERFAHREN UND THERAPEUTISCHE INTERVENTION | 13 |
| 5.3. KRITISCHE BETRACHTUNG DER TIERMODELLE | 14 |
| 5.4. BEEINFLUSSENDE VARIABLEN DER TIERMODELLE | 15 |
| 5.5. ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG | 16 |
| 6. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u> | 17 |
| 7. <u>ANTEILSERKLÄRUNG</u> | 24 |

| | | |
|-------------------|--|------------------|
| <u>8.</u> | <u>AUSGEWÄHLTE PUBLIKATION 1</u> | <u>25</u> |
| <u>9.</u> | <u>AUSGEWÄHLTE PUBLIKATION 2</u> | <u>35</u> |
| <u>10.</u> | <u>AUSGEWÄHLTE PUBLIKATION 3</u> | <u>45</u> |
| <u>11.</u> | <u>AUSGEWÄHLTE PUBLIKATION 4</u> | <u>56</u> |
| <u>12.</u> | <u>LEBENS LAUF.....</u> | <u>61</u> |
| <u>13.</u> | <u>KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE</u> | <u>62</u> |
| | ORIGINALARBEITEN | 62 |
| | ABSTRACTS UND KONGRESSBEITRÄGE..... | 63 |
| <u>14.</u> | <u>SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG.....</u> | <u>65</u> |
| <u>15.</u> | <u>DANKSAGUNG.....</u> | <u>66</u> |

1. ZUSAMMENFASSUNG

Die Ätiologie und Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen wie der Depression oder der Zwangserkrankungen ist bis heute nicht vollends geklärt, die Therapie durch Nebenwirkungen limitiert und weiterhin insuffizient. Bisherige Forschungsergebnisse weisen auf eine unterschiedliche Pathogenese dieser Erkrankungen hin, in der genetische, neuroendokrinologische, neurobiologische, neurophysiologische und psychosoziale Faktoren eine Rolle spielen. Man geht davon aus, dass Dysfunktionen in neuronalen Regelkreisen, wie z.B. im Bereich des kortiko-basalganglio-thalamo-kortikalen Systems (CBGT) und daraus resultierende Störungen im Bereich der Neurotransmittersysteme, psychiatrische Erkrankungen auslösen können. Auf welche Weise der CBGT-Regelkreis und diese Neurotransmittersysteme in der Induktion psychiatrischer Erkrankungen bzw. pathologischer Verhaltensweisen interagieren, ist jedoch bislang weitestgehend unbekannt. Ziel der hier vorgestellten Projekte ist die topographische und funktionelle Untersuchung ausgewählter Hirnareale im Hinblick auf depressionsähnliches und zwanghaftes Verhalten in unterschiedlichen Tiermodellen. Dieses wurde durch läSIONALE Beeinflussung und anschließende Korrelation des daraus resultierenden Verhaltens mit Dysregulationen des dopaminergen und serotonergen Systems auf molekularer und funktioneller Ebene quantifiziert. Zusätzlich untersuchten wir die Auswirkung einer tiefen Hirnstimulation auf die Aktivitätsänderungen der Projektionsareale des Nucleus subthalamicus (STN), als Schaltstelle des CBGT. Dadurch sollen Rückschlüsse auf anatomisch funktionale Verknüpfungen des STN einerseits sowie Erkenntnisse über das Verfahren der tiefen Hirnstimulation andererseits, v.a. als experimentelles Instrument, gewonnen werden. Durch die Ergebnisse dieser vier Studien kann ein Beitrag zum weiteren Verständnis über die Funktion des CBGT im Hinblick auf die Ätiopathogenese psychiatrischer Erkrankungen geleistet und neue Wege für die Entwicklung effizienter Therapiestrategien vorbereitet werden.

2. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Die Ätiologie und Pathophysiologie depressiver Erkrankungen und Zwangsstörungen ist bis heute nicht vollends geklärt, die Therapie durch Nebenwirkungen limitiert und weiterhin insuffizient. Bis zu 30% der an Depression erkrankten Patienten und über 20 % der Zwangspatienten sind therapieresistent (Husted und Shapira, 2004; Souery et al., 2007), 15 % der an einer Depression erkrankten Patienten versterben aufgrund von Suiziden (Souery et al., 2006). Auch wenn depressive Erkrankungen und Zwangsstörungen eigenständige Krankheitsbilder darstellen, so entwickeln betroffene Zwangspatienten im Verlauf der Erkrankung in 60 - 80% der Fälle eine depressive Symptomatik (Rasmussen und Eisen 1992; Weismann et al., 1994; Besiroglu et al.; 2007), umgekehrt treten Zwangsstörungen gehäuft bei depressiven Patienten während einer depressiven Episode auf (Kendell und DiScipio, 1970; Viswanath et al., 2011). Diese hohen Komorbiditätsraten lassen auf ähnliche pathophysiologische Mechanismen beider Erkrankungen schließen (Saxena et al., 2001).

In diesem Zusammenhang ist in den letzten Jahren der kortiko-basalganglio-thalamo-kortikale Regelkreis (CBGT) zunehmend in den Fokus wissenschaftlichen Interesses getreten. Er wird zur Erklärung nicht nur von motorischen Funktionen, sondern auch für die Entstehung von Emotionen, Kognition und Verhalten verantwortlich gemacht. Alexander und Mitarbeiter (1990) etablierten erstmals das Modell von multiplen und parallel organisierten CBGT-Regelkreisen, Sie bestehen aus sechs verschiedenen, parallelen Bahnen, die durch unterschiedliche Subregionen aller Areale ziehen und in unterschiedlichen Anteilen motorische, limbische sowie assoziative Informationen prozessieren. Nach diesem Modell empfängt das Striatum exzitatorische Signale vom Kortex und versendet inhibitorische Efferenzen zum Globus pallidus internus (GPi) und zur Substantia nigra (SN). Im Gegenzug koordinieren der GPi und die SN Afferenzen zum Thalamus, der wiederum exzitatorische Efferenzen zurück zum Kortex sendet. Die direkte Schleife verläuft vom Kortex zum Striatum und dann weiter über den GPi zum Thalamus und wieder zurück zum Kortex. Sie führt zu einem positiven Feedback. Die indirekte Schleife hat ihren Ursprung ebenfalls im frontalen Kortex und projiziert über das Striatum zum Globus pallidus externus (GPe), über den Nucleus subthalamicus (STN) zum GPi und schließlich von dort über den Thalamus wieder zum Kortex und stellt so einen negativen Feedback-Mechanismus dar. Kortikale Aktivierung des direkten Weges führt somit zu einer Disinhibierung und kortikale Aktivierung des indirekten Weges zu einer Inhibierung thalamo-kortikaler Efferenzen.

Innerhalb dieses Systems erreicht der STN besondere Bedeutung. Neuere anatomische Studien zeigten, dass die Axone des STN durch signifikante Kollaterale mit fast allen Basalganglien verbunden sind (Temel et al., 2005; Baunez und Lardeux, 2011). Man vermutet, dass der STN nicht nur Teil der indirekten Bahn ist, sondern als zentraler Modulierungs- und Verbindungskern in einem großen Netzwerk komplizierter Verschaltung gesehen werden kann. Der STN wurde deshalb auch als „driving force“ der Basalganglien bezeichnet (Carpenter et al., 1987; Parent und Hazrati, 1995; Benazzouz und Hallett, 2000).

Zusätzlich wurden neue Erkenntnisse im Rahmen tiefer Hirnstimulation u.a. von

Parkinsonpatienten gewonnen. Man beobachtete nach hochfrequenter tiefer Hirnstimulation (HFS) des STN, neben einer Verbesserung der motorischen Symptomatik, Auswirkungen auf das Verhalten und die Stimmung der an Morbus Parkinson leidenden Patienten (Temel et al., 2006; Haegelen et al., 2005). Kognitive Störungen traten in 41%, depressive Episoden in 8% der Fälle auf. Unter den depressiven Patienten kam es vereinzelt zum Suizid oder zu Suizidversuchen (Temel et al., 2006). Auch im Hinblick auf Zwangserkrankungen zeigten klinische und experimentelle Studien, dass eine HFS des STN zu einer Reduktion zwanghaften Verhaltens führt (Mallet et al., 2008; Klavir et al., 2009). Die Tatsache, dass Dopamin und Serotonin in diesen Netzwerken eine große Rolle spielen, könnte erklären, warum eine Symptominduktion - oder Reduktion unter tiefer Hirnstimulation (DBS) oder Läsion eines Hirnareals zu pathologischen Verhaltensweisen führt.

Dysfunktionen innerhalb des CBGT zu Störungen in den Transmitterhaushalten führen (Bennett, 2011; Drevets et al., 2008; Karch und Pogarell, 2011). So sind Depressionen mit einem Mangel an Serotonin sowie Dopamin in Verbindung gebracht worden. Repetitive Verhaltensweisen hingegen sind bislang neben Dysbalancen auch im serotonergen System v.a. mit einem Überangebot an nigrostriatalem Dopamin assoziiert worden (Karch und Pogarell, 2011; Koo et al., 2011; Denys et al., 2004). Entsprechend führen Dopamin-Antagonisten zu einer Reduktion repetitiver Verhaltensweisen (z.B. Thomsen, 2004; Bloch et al., 2006; Feinberg und Carroll, 1979; McDougle et al., 1994), während ein Überangebot an Dopamin diese induzieren bzw. verstärken kann (z.B. Klempel, 1974; Feinberg und Carroll, 1979; Dvorkin et al., 2010; Kolla et al., 2010). Die aktuelle Modellvorstellung dysfunktionaler CBGT Regelschleifen bei Zwangserkrankungen geht davon aus, dass das bei Gesunden vorhandene Gleichgewicht zwischen direkten und indirekten CBGT-Regelkreisen, welches die Aktivität des Thalamus moduliert, gestört ist (Aouizerate et al., 2004; Saxena et al., 2001a; Saxena et al., 1998; Lesch, 1991; Insel, 1992). Darüber hinaus reguliert das meso-striatale Dopamin, welches seinen Ursprung im ventralen Tegmentum hat, die Aktivität im limbischen System, welches Emotionen steuert. Verantwortlich für diese Regulation sind Projektionen zum ventralen Striatum und zum Ncl. accumbens (Nacc) (Stein, 2008).

Dysregulationen einzelner Systeme des CBGT-Regelkreises können also zu unterschiedlichen psychiatrischen Störungsbildern führen. Auf welche Weise diese Systeme in der Symptomproduktion miteinander interagieren ist bislang nicht vollständig geklärt. Ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen der einzelnen Erkrankungen ist jedoch für die Entwicklung gezielter, effektiver und gegebenenfalls kausaler Behandlungsstrategien notwendig. In der tierexperimentellen Arbeit ist eine Modulation einzelner Hirnareale durch eine Läsion, pharmakologische Inaktivierung oder tiefe Hirnstimulation (DBS) möglich. Die Läsion stellt ein irreversibles Verfahren dar, während die DBS es ermöglicht, selektiv und reversibel tief gelegene Hirnstrukturen in ihrer Aktivität zu beeinflussen. Folglich ermöglicht das Verfahren der tiefen Hirnstimulation in der experimentellen Nutzung einen Erkenntnisgewinn bezüglich der Auswirkungen von Dysfunktionen einzelner Hirnareale und somit über die den Erkrankungen zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen und neuronalen Netzwerke.

Insgesamt verfolgt unsere Arbeitsgruppe das Ziel, durch die Modulation einzelner Areale des

CBGT-Netzwerkes, entweder durch Läsion, pharmakologische Inaktivierung oder durch DBS und anschließende Korrelation mit unterschiedlichen pathologischen Verhaltensweisen sowie Surrogatmarkern des Verhaltens, die pathophysiologisch relevanten Mechanismen einzelner neuro-psychiatrischer Krankheitsbilder und die daraus resultierenden Dysregulationen einzelner Transmittersysteme besser zuordnen zu können. Dafür bedienen wir uns verschiedener evaluierter Tiermodelle, in denen es möglich ist, unterschiedliche Aspekte pathologischen Verhaltens zu modellieren. Aufbauend auf den hier vorgestellten Arbeiten ergaben sich mehrere Studien: Die Untersuchung der Auswirkung einer tiefen Hirnstimulation einzelner Areale in Hinblick auf zwanghaftes Verhalten, Aspekte schizophrener Verhaltens im Sinne von defizitärer Informationsverarbeitung und gestörter Kognition sowie depressives Verhalten in einem Modell therapieresistenter kongenital hilfloser Ratten.

Die vorgestellten Arbeiten stellen Beispiele einer solchen Untersuchung dar und bilden einen Ausschnitt unserer tierexperimentellen Arbeit ab:

Studie 1: Den Hintergrund dieser Arbeit bildete die Beobachtung, dass sich depressive Episoden im Verlauf eines Morbus Parkinson bei ca. 50% der Erkrankten manifestieren und sogar häufig das Erstsymptom darstellen (Spottke et. al., 2011). Es bleibt jedoch unklar, welche pathophysiologischen Prozesse hierfür ursächlich sind. Man geht davon aus, dass bereits im Frühstadium eines Morbus Parkinson eine Läsion dopaminerg motorischer nigrostriataler Neurone vorliegt. In dieser Studie war es das Ziel, zu überprüfen, ob eine solche Degeneration des nigrostriatalen Dopaminsystems über eine motorische Symptomatik hinaus auch eine Auswirkung auf die Regulation der Stimmung hat. Zusätzlich war es Ziel dieser Studie, die Rolle des dopaminergen Systems in der Pathophysiologie der Depression zu untersuchen. In dem 6-OHDA-Tiermodell für Morbus Parkinson wurde daher die Auswirkung einer dopaminergen Depletion der Substantia nigra (pars compacta, SNc) sowie des ventralen tegmental Systems (VTA), als Ursprungsort dopaminerg Neurone im Mittelhirn, im Hinblick auf die Manifestation von erlernt hilflosem (-LH) Verhalten der Ratte untersucht. Es wurden folgende Fragestellungen experimentell überprüft: Hat eine selektive dopaminerge Läsion in der VTA als Areal des mesolimbischen Systems einen Einfluss auf die Entwicklung von LH-Verhalten? Spielt auch schon der alleinige Untergang dopaminerg Neurone in der SNc als entscheidendes Areal des nigrostriatalen Systems eine Rolle bei der Manifestation depressiven Verhaltens oder führt allein die kombinierte Störung beider Systeme zu dem Störungsbild einer Depression?

Studie 2: Diese Studie diente als Erweiterung von Studie 1 und folgte einem ähnlichen Ansatz. Vor dem Hintergrund, dass nach hochfrequenter Stimulation von Parkinsonpatienten häufig depressive Symptome auftreten, war es Ziel dieser Arbeit herauszufinden, warum eine funktionelle Ausschaltung des STN häufig zu Depressionen führt und ob dieses Areal folglich eine pathophysiologische Relevanz im Hinblick auf depressive Erkrankungen hat. Mit dieser Studie untersuchten wir daher die pathophysiologische Bedeutung des STN als zentrale subkortikale Modulationseinheit des Basalgangliensystems und des medialen präfrontalen

Kortex (mPFC) im Hinblick auf depressives Verhalten im LH-Modell der Ratte. Das Areal des mPFC wählten wir im Sinne einer Kontrollstruktur, da bereits viele Forschungsergebnisse den mPFC als zentrale kortikale Schaltstelle limbischer und kognitiver Informationen und als relevantes Areal in der Pathophysiologie der Depression dargestellt haben. Zur Evaluation des LH-Modells wurden zusätzlich Kognition im 8-arm Radial Maze Test, Lokomotion im Open Field Test sowie Angstverhalten im Elevated Plus Maze Test untersucht.

Studie 3: Nachdem wir neue Erkenntnisse über die Funktion des STN im Hinblick auf depressives Verhalten gewonnen hatten, folgte in dieser Studie die Untersuchung einer selektiven Läsion des STN im Hinblick auf zwanghaftes Verhalten in einem Verhaltensmodell für Zwangsstörungen, dem „Signal Attenuation Modell“. Den Hintergrund für diesen Ansatz bildete die Beobachtung, dass Zwangserkrankungen häufig mit depressiven Episoden vergesellschaftet sind und umgekehrt Depressionen häufig in Verbindung mit Zwangsstörungen auftreten. Darüber hinaus interessierte uns die Frage, welche Areale für ein bestimmtes Verhalten pathophysiologisch und ggf. auch therapeutisch relevant sind und welche unterschiedlichen Symptome durch das Aktivitätsniveau eines einzelnen Areals, im Speziellen des STN, beeinflusst werden. Neben der Korrelation mit Verhaltensveränderungen wurden als Ausdruck von Dysregulationen innerhalb des CBGT Systems die Auswirkungen der STN-Läsion auf Transmitterkonzentrationen von Dopamin, Serotonin, Glutamat, GABA und Taurin im Striatum und frontalen Kortex gemessen und im Hinblick auf ihre pathophysiologische Relevanz bei Zwangserkrankungen interpretiert.

Studie 4: In dieser Studie haben wir das Verfahren der DBS durch 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-Glucose – Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) hinsichtlich ihrer Auswirkung auf verschiedene Hirnaktivitätsmuster dargestellt. Die Idee dieser Studie war es, das Verfahren der DBS, welches sich in der klinischen Anwendung schon als Therapie bei Bewegungsstörungen etabliert hat, für unsere experimentelle Forschung gezielter nutzen zu können. Darüber hinaus sollte diese Studie die Möglichkeit geben, die genauen Mechanismen der DBS, welche bislang weitestgehend ungeklärt sind, näher zu beleuchten. Um eine Grundlage für experimentelle Untersuchungen entwickeln zu können, haben wir daher die Auswirkungen einer HFS des STN in der Ratte auf die Aktivitäten verschiedener Bahnsysteme des CBGT mittels FDG-PET ermittelt und sie anschließend mit den Ergebnissen einer post-mortem cFos-Färbung korreliert. Vor dem Hintergrund, dass Aktivitätsänderungen einzelner Hirnareale Dysfunktionen ganzer Netzwerkaktivitäten zur Folge haben können, stellt dieses experimentelle Verfahren eine Möglichkeit dar, in Tiermodellen einzelne, pathophysiologisch relevante Areale in ihrer Aktivität gezielt zu beeinflussen und anschließend im Hinblick auf verschiedene Faktoren neurobiologischer Integrität zu untersuchen. Darüber hinaus könnte eine gezielte Modulation einzelner funktional bedeutender Hirnareale durch DBS auf der Grundlage dieser und nachfolgender Forschungsergebnisse in Zukunft auch als Therapieoption bei therapieresistenten psychiatrischen Erkrankungen effektiver genutzt werden.

3. METHODEN

3.1. Versuchstiere

Die Untersuchungen der Studie 1, 2 und 4 wurden an männlichen Wistar-Ratten durchgeführt. Studie 1 und 2 fanden in Berlin, Studie 4 in Madrid statt. Die Experimente der dritten Studie wurden an männlichen Sprague-Dawley-Ratten in der Tel Aviv University, Israel durchgeführt. Je nach Studie wurden die Tiere stereotaktisch am Gehirn operiert, um eine Läsion des STN (Studie 2,3,4), des mPFC (Studie 2), der VTA (Studie 1) oder der SNc (Studie 1) zu induzieren. Außerdem wurden Verhaltenstests (Studie 1, 2, 3) durchgeführt. Ratten der vierten Studie wurden am 7. und 9. postoperativen Tag direkt nach der Applikation einer hochfrequenten tiefen Hirnstimulation im FDG-PET untersucht.

3.2. Stereotaktische Operationen

Unter Natriumpentobarbital-Anästhesie (Studie 1,2,4) bzw. Diazepam/Avertin Anästhesie (Studie 3) wurden die Tiere stereotaktisch operiert, wobei die Läsionssubstanzen durch eine rostfreie Stahlkanüle von 25 µm Weite injiziert wurden.

STN-Läsionen (Studie 2,3): In 0,9%iger Kochsalzlösung gelöste Ibotensäure wurde bilateral (Studie 2,3) bzw. unilateral links (Studie 4) injiziert. mPFC-Läsion (Studie 2): In 0,9%iger Kochsalzlösung gelöste Ibotensäure wurde bilateral in den mPFC injiziert. 6-OHDA-Läsionen (Studie 1): Das retrograd über striatale Axone nigraler Zellen wirksame 6-OHDA wurde an vier festgelegten Punkten ins linke Striatum sowie in die VTA eingebracht. Alle Kontrollgruppen erhielten eine Injektion mit Kochsalzlösung in äquivalenten Mengen in die jeweiligen Regionen.

3.3. Haltung und Verhalten

Die n Tiere wurden unter standardisierten Bedingungen in einem 12-Stunden-Hell/Dunkel-Rhythmus und freiem Zugang zu Wasser und Futter gehalten. Futterrestriktion: Für Studie 2 und 3 wurden die Tiere zwei Tage (Studie 2) bzw. fünf Tage (Studie 3) vor dem Beginn des 8-arm Radial Maze Test (Studie 2) bzw. Signal Attenuation Test einem Futterrestriktionsprogramm unterzogen.

FDG-PET-Messungen

Die Tiere der Studie 4 wurden unter einer Anästhesie mit Medetomidin in Kombination mit Atracurium für 45 min. im FDG-PET gemessen. Vor jeder Messung wurde jeder Ratte 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG) intravenös appliziert.

3.4. Substanzapplikation

Studie 1: 4 Tage vor den Verhaltenstestungen wurde einem Teil der jeweiligen Gruppen für drei Tage der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram, Levodopa (L-Dopa) oder Natriumchloridlösung (NaCl) intraperitoneal appliziert.

3.5. Verhaltenstests

Das Learned Helplessness-Modell (Studie 1,2)

In einer Skinner Box erfolgte die Konditionierung und Testung der Ratten. In dieser Skinner Box wurden die Tiere während einer Konditionierungsphase unausweichlichen elektrischen Schocks ausgesetzt. Während der nachfolgenden Testphase hatten die Tiere die Möglichkeit diesen elektrischen Stromschlägen durch Tastendruck auszuweichen. Ein Computer registrierte für jede Stromphase, ob und nach welcher Zeit das jeweilige Tier die Stromexposition beendet hatte. Demnach zeigten Defizite im Vermeidungsverhalten erlernte Hilflosigkeit an und galten somit als depressives Verhalten (Seligman, 1972; Seligman et al., 1975; Vollmayr und Henn, 2001).

Modulation des LH-Verhaltens durch Neuropharmaka (Studie 1): 3 Untergruppen der jeweils 6-OHDA-lädierten Ratten wurden nach der ersten LH-Testung nach Gabe von jeweils L-Dopa, Citalopram sowie NaCl ein zweites Mal getestet.

Rotationsverhalten (Studie 1)

Motorisches Verhalten, das über das Ausmaß der nigralen Schädigung Auskunft gibt, wurde durch amphetamininduziertes Rotationsverhalten geprüft, bei dem die Umdrehungen der 6-OHDA-lädierten Tiere nach Amphetamininjektion in Rotameter-Schüsseln gezählt wurden.

Open Field (Studie 2)

Die motorische Aktivität der Tiere wurde auf einem offenen Feld Szenario ermittelt. Dazu wurden die Tiere über eine Gesamtzeit von 10 min auf eine 1x1 m große Platte gesetzt und ihr Verhalten (Zeit der Aktivität und Inaktivität, zurückgelegte Wegstrecke, Geschwindigkeit und Aufenthalt im Zentrum bzw. am Rand des Untersuchungsfeldes) mit Hilfe einer Videokamera aufgezeichnet.

Radial Maze (Studie 2)

In einem 8-armigen Radial Maze lernten die ins Zentrum gesetzten, restriktiv gefütterten Ratten, Futterplätze an den Enden der Arme aufzusuchen. Die Anzahl der insgesamt besuchten Arme, wiederholte Besuche desselben Arms, Besuche von Armen, die noch nie Futter enthalten haben sowie die Gesamtzeit, bis alle mit Futter belegten Arme aufgesucht worden waren, wurden protokolliert. Mit dieser Testanordnung wurden die visuell-räumliche Orientierung, die motorische Aktivität sowie das Arbeitsgedächtnis untersucht (Hodges 1996).

Elevated Plus Maze (Studie 2)

Zur Beurteilung eines Angstverhaltens wurden in einem Elevated Plus Maze der Anteil der Eintritte in die offenen Arme an den Gesamteintritten und der Anteil der Zeit in den offenen

Armen an der Gesamtzeit verwendet (Pellow et al., 1985). Als Maß für die lokomotorische Aktivität dienten die zurückgelegte Gesamtdistanz und die Anzahl aller Eintritte in die offenen und geschlossenen Arme (Pellow et al., 1985).

Signal Attenuation Modell (Studie 3)

Während des „Signal Attenuation“-Trainings lernen die Ratten durch eine Belohnung (Futterausgabe durch Einführen der Schnauze in ein Futtermagazin) einen Hebel zu betätigen. Nach mehreren Trainingsphasen drücken die Ratten trotz Ausbleibens der Belohnung exzessiv den Hebel und gelten dann als zwanghaft. Dokumentiert werden Hebeldrücke (extra lever presses, ELP), welche unterteilt wurden in Hebeldrücke, gefolgt von dem Einführen der Schnauze in das Futtermagazin (ELP-C) und Hebeldrücke ohne Einführen der Schnauze (ELP-U).

3.6. *Histologische und immunhistochemische Untersuchungen*

Kresylviolett Färbung: Am Ende der Experimente wurden die Tiere anästhesiert und perfundiert. Gehirne wurden entnommen, postfixiert und anschließend dehydriert. Zur histologischen Verifikation der Kanülenlokalisierung und der Läsionen wurden koronare Hirnschnitte gewonnen und mit Kresylviolett gefärbt. Die Kanülenlokalisierung und die Läsionen wurde unabhängig von den Verhaltensuntersuchungen bzw. PET-Messung nach Paxinos und Watson (1998) bestimmt und dokumentiert. Ausschließlich Tiere mit korrekter Lokalisation wurden in die Studien integriert.

Studie 1: Die überlebenden dopaminergen Zellen in der SNc und in der VTA wurden durch eine Tyrosinhydroxylase (TH)-Immunreaktion visualisiert und anschließend durch Auszählung quantifiziert. Studie 3: Zur neurochemischen Analyse der Hirnregionen wurden koronare Hirnschnitte beider Hemisphären angefertigt und Gewebeproben der unterschiedlichen Areale des CBGT gestanzt. Die Gewebeproben wurden homogenisiert und zur Bestimmung des Proteingehaltes, der monoaminergen Neurotransmitter mittels HPLC und elektrochemischer Detektion der Aminosäure-Neurotransmitter mittels HPLC und Fluoreszenzdetektion aufgearbeitet (Winter et al., 2008).

C-fos-Immunfärbung (Studie 4): C-Fos immunreaktive Zellkerne wurden in den ausgewählten Regionen ermittelt. Eine Anzahl von mehr als 30 immunreaktiven c-Fos positiven Zellkernen pro definiertem Gewebeabschnitt wurde als IEG-Induktion ("immediate early genes") gewertet (Schulte et al., 2006).

3.7. *Datenanalyse*

Studie 1: Gruppenunterschiede zwischen Histologie sowie Läsions - und Medikationseffekte auf das Verhalten wurden mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse auf ihre statistische Signifikanz untersucht. Studie 2: Zweifaktorielle Varianzanalysen wurden mit dem Ort der Läsion/Sham-Läsion (mPFC vs STN) und Läsionsart (Läsion vs. Sham-Läsion) als Zwischensubjektfaktor durchgeführt. Die Daten des Radial Maze wurden mit dreifaktoriellen Varianzanalysen geprüft. Studie 3: Das Verhalten der Ratten im Signal Attenuation Modell wurde mittels Varianzanalysen

mit den Hauptfaktoren Prozedur (PTSA/RE) und Läsion (STM/Schein) untersucht. Studie 4: Die Ergebnisse dieser Studie wurden mittels SPM-Analyse (statistical parametric mapping) ausgewertet.

4. ERGEBNISSE

4.1. *Studie 1*

Während die selektive SNc und VTA-Läsion unterschiedliche Effekte auf das Rotationsverhalten als Indikator des motorischen Defizits hatten, zeigten sie gleichgerichtete Effekte auf depressives Verhalten. So führte eine selektive Läsion dopaminerger Neurone der SNc sowie der VTA zu erlernt hilflosem Verhalten als Parameter für depressives Verhalten im 6-OHDA-Tiermodell für Morbus Parkinson. Eine systemische Applikation des SSRI Citalopram führte zu einer signifikanten Reduktion depressiven Verhaltens im LH-Test unter Berücksichtigung der Latenz und Häufigkeit des Tastendrucks anhand definierter Kriterien für LH-Verhalten. Hinsichtlich der systemischen L-Dopa-Applikation zeigte sich der Effekt ausschließlich in Bezug auf einen von zwei untersuchten Parametern.

4.2. *Studie 2*

Die Läsion des mPFC sowie des STN induzierte depressions-ähnliches Verhalten in Ratten im Sinne einer erlernten Hilflosigkeit, die weder durch kognitive Defizite, Veränderungen in der motorischen Aktivität (Lokomotion) noch durch ängstliches Verhalten zu erklären war. Es kam zu einer erhöhten Lokomotion, die jedoch keinen Einfluss auf die Verhaltensuntersuchungen hatte. Kognitive Defizite oder ängstliches Verhalten konnten nicht beobachtet werden.

4.3. *Studie 3*

Die Läsion des STN führte zu verstärktem zwanghaftem Verhalten im "Signal Attenuation Model" für Zwangserkrankungen, die mit einer Veränderung dopaminerger und serotonergen Transmission einhergingen. So zeigten sich eine Erhöhung des striatalen Dopamins sowie eine signifikante Verminderung des Serotoningehalts und andererseits eine Erhöhung des Serotonin-Umsatzes im medialen präfrontalen Kortex (prälimbischer und infralimbischer Kortex).

4.4. *Studie 4*

Die SPM (statistical parametric mapping) Analyse ergab eine erhöhte metabolische Aktivität im Hirnstamm und Gyrus cinguli, sowie im dorsomedialen Thalamus, Globus pallidus und Ncl. caudatus ipsilateral. Erniedrigte metabolische Aktivität konnten im entorhinalen und somatosensorischem Kortex sowie im Hippocampus und im prälimbischen Kortex gemessen werden. Erhöhte c-Fos Expressionen wurden hingegen im Hirnstamm, in der Amygdala, im dorsomedialen Thalamus, im Globus pallidus sowie im Gyrus cinguli ermittelt. Der STN selbst zeigte eine durch die tiefe Hirnstimulation bedingte erhöhte c-Fos Expression.

5. DISKUSSION

5.1. Funktionsstörungen an Schaltstellen des CBGT Systems können psychiatrische Erkrankungen auslösen

Die Daten der vorliegenden Studien sprechen für eine Beteiligung kortikaler und subkortikaler Hirnareale des CBGT Regelkreislaufs, die sich im Zusammenspiel gegenseitig modulieren und so die neuronale Transmission steuern. Funktionsänderungen einzelner Areale des CBGT, ausgelöst durch Läsion oder DBS, greifen in dieses System ein und führen zu Veränderungen in den Transmitterhaushalten sowie zu Aktivitätsänderungen in den Projektionsfeldern. Dies führt schließlich zu pathologischen Verhaltensweisen.

Auch wenn depressive Störungen und Zwangserkrankungen unterschiedliche voneinander abgrenzbare Pathologien darstellen, so tritt bei den Patienten häufig eine Überlappung der einzelnen Symptome auf (Saxena et al., 2001b). Diese hohen Komorbiditätsraten sprechen für ähnliche pathophysiologische Mechanismen in der Genese beider Erkrankungen (Saxena et al., 2001b).

Der CBGT steuert die Integration und Modulation motorischer und emotionaler Prozesse durch unterschiedliche kortikale sowie subkortikale Strukturen, die miteinander neuronal verknüpft sind. Eine selektive unilaterale Degeneration dopaminergener Neurone in der VTA sowie eine selektive Läsion der SNc, beides subkortikale Areale des CBGT, führten unabhängig voneinander zu erlernt hilflosem Verhalten in der Ratte und korrelierten im Schweregrad der Ausprägung mit der Größe der Läsion (Studie 1). Diese Ergebnisse unterstützten die Hypothese, dass Parkinson-assoziierte depressive Symptome aus einem defizitären Dopaminsystem resultieren (Raskin und Durst, 2010; Leentjens, 2011). Darüber hinaus sprechen die Ergebnisse dieser Arbeit für eine Beteiligung des nigrostriatalen Systems in der Regulation affektiven Verhaltens. Das mesolimbische System hingegen hat seinen Ursprung in der VTA und verbindet den Nacc, die Amygdala, den Hippocampus sowie den mPFC mit dem limbischen System (Carr und Sesack, 2000a; Björklund und Dunnett, 2007). Folglich steuert die VTA als Ausgangspunkt des limbischen Dopaminsystems Funktionen des Belohnungssystems, des Antriebs und der Motivation. Darüber hinaus projiziert die VTA über mesolimbische dopaminerge Bahnen direkt in den STN sowie in die SNc (Klitenick et al., 1992; Gaykema und Zaorszky, 1996; Smith et al., 2009) und ist über die SNc zusätzlich mit der Amygdala verbunden. Diese Verschaltung bildet die Schnittstelle zwischen nigrostriatalem und mesolimbischem System und könnte erklären, warum sowohl Läsionen im Bereich dopaminergener Neurone des mesostriatalen als auch des nigrostriatalen Systems, wie der SNc, zu einer Induktion depressiven Verhaltens führen. Auch stehen mesolimbische Bahnen direkt mit dem STN in Verbindung (Klitenick et al., 1992). So führte eine Läsion des STN (Studie 2) ebenfalls zu erlernt hilflosem Verhalten. Die Ergebnisse korrelieren auch mit klinischen Daten: Nach einer Studie von Soulas et al. (2008) führte eine hochfrequente tiefe Hirnstimulation des STN bei Parkinson-Patienten in vielen Fällen zu depressiven Episoden, die teilweise mit Suiziden verbunden waren. In einer tierexperimentellen Studie von Temel et al. (2007) kam es nach hochfrequenter tiefer Hirnstimulation zu einer Inhibition von 5-HT Neuronen in den Raphekernen sowie zu einer Induktion depressiven

Verhaltens, welches unter einer präventiven Gabe des SSRI Citalopram hingegen ausblieb. Hartung et al. (2011) bestätigte ebenfalls Störungen im serotonergen System ausgelöst durch hochfrequente DBS des STN. Neben neuronalen Verbindungen des STN mit anderen subkortikalen Hirnarealen, ist er darüber hinaus über die disinhibitorischen kortiko-striato-pallido-subthalamische Bahn eng mit dem mPFC verbunden (Maurice et al., 1998; Alexander et al., 1990; Joel und Weiner, 1997, Baunez und Lardeux, 2011). Der mPFC, als kortikale Funktionseinheit des CBGT, moduliert die Integration von affektiven und kognitiven Prozessen und ist beteiligt an der Steuerung von vegetativen Symptomen in Verbindung mit Stress (Diorio et al., 1993; Frysztak und Neafsey, 1994; Morgan und LeDoux, 1999; Quirk et al., 2000; Veer et al., 2011). Dieses lässt sich daraus ableiten, dass er ebenfalls in enger Verbindung mit dem limbischen System steht, welches wiederum in Wechselwirkung die neuronale Aktivität des präfrontalen Kortex moduliert (Garcia et al., 1999; Veer et al., 2011). Man fand heraus, dass v.a. der mediale Anteil des STN Efferenzen aus dem mPFC, der VTA, dem Nacc und dem anterioren Cingulum empfängt (Haegelen et al., 2009). Über die SN, laterale Habenula und den mPFC unterhält der STN indirekte Verbindungen zu den Raphekernen im Mittelhirn, welche einen inhibierenden Effekt auf die serotonerge Transmission ausüben (Temel et al., 2007; Wallmann et al., 2011). Damit kann der STN als Verbindungsglied zwischen limbisch-kortikalen Strukturen und dem limbischen Teil der Basalganglien betrachtet werden. Der STN besitzt glutamaterge Efferenzen zur SN sowie zum GPi (Aceves et al., 2011). Bei einem Dopaminmangel ist er vermindert inhibiert und somit überaktiv. Eine überschießende Aktivierung des STN bewirkt neben einer Exzitation, eine verstärkte Inhibition thalamokortikaler Bahnen. Dies könnte erklären, warum es nach Inhibition des STN durch HFS oder Läsionen zu einer Dysregulation limbischer Prozessierung und somit zur Beeinflussung psychischer Funktionen kommt (Haegelen et al., 2009).

Dieses Konzept bildet ebenso die Grundlage für die Annahme, dass der STN als Bindeglied zwischen mPFC und den Basalganglien eine Rolle bei der Entstehung zwanghaften Verhaltens spielt (Le Jeune et al., 2010; Maurice et al., 1998). Es wird angenommen, dass Zwangssymptome aus einer Imbalance zwischen dem direkten und indirekten Weg des CBGT resultieren (Aouizerate et al., 2004; Saxena et al., 2001 a; Saxena et al., 1998; Lesch, 1991; Insel 1992). Diese Theorie wird bestätigt durch die Ergebnisse der Studie 3, in der eine Läsion zu Zwangsverhalten führte. Darüber hinaus zeigten sich nach Läsion des STN Veränderungen im Serotoninsystem. Unter den subkortikalen Regionen empfängt der Nucleus Caudatus/Putamen und der GP serotonerge Neurone vom dorsalen Teil der Raphekerne, während der Nacc neuronale Verbindungen zu den medialen Raphekernen unterhält (Vertes, 1991; Vertes und Kocsis, 1994; Vertes et al., 1999). Diese unterschiedlichen neuronalen Verbindungen zu den Raphekernen lassen vermuten, dass eine Läsion des STN über verschiedene Projektionen (Peyron et al., 1998) hauptsächlich die Funktion der dorsalen Raphekerne beeinträchtigt hat. Diese Überlegungen würden ebenso mit dem Befund korrelieren, dass es nach STN Läsion zu einer Abnahme der Serotoninausschüttung im mPFC kam, welcher wie auch der STN, serotonerge Efferenzen aus den dorsalen Raphekernen empfängt (Vertes, 1991; Vertes und Kocsis, 1994; Vertes et al., 1999; Morin und Meyer-Bernstein, 1999). Eine Läsion des mPFC führte genauso zu einer Verminderung von Dopamin im Striatum wie die des STN. Nach

elektrischer Stimulation des mPFC hingegen kam es zu einem Anstieg von Serotonin (Juckel et al., 1999). Diese Ergebnisse lassen auf eine gemeinsame neuronale Endstrecke schließen, in der verschiedenartige pathologische Hirnveränderungen, u.a. die gestörte Modulation des Thalamus, zu einer Bahnung zwanghaften Verhaltens führen (Friedlander und Desrocher 2006).

5.2. Die tiefe Hirnstimulation (DBS): experimentelles Verfahren und therapeutische Intervention

Die DBS ist eine etablierte Methode zur Behandlung von Bewegungsstörungen und wird in den letzten Jahren zunehmend auch zur Behandlung therapierefraktärer psychiatrischer Erkrankungen wie der Depression oder der Zwangsstörung genutzt (Volkman und Deuschl, 2007; Kupsch et al., 2006; Blomstedt et al., 2007; Abelson et al., 2005; Flaherty et al., 2005; Kuhn et al., 2010; Holtzheimer et al., 2012). Probleme in der klinischen Nutzung sind jedoch weiterhin Unsicherheiten im Hinblick auf die für die jeweiligen Erkrankungen pathophysiologisch relevanten Areale. Für eine Optimierung in der klinischen Anwendung ist es daher entscheidend, weitere Erkenntnisse über die pathophysiologische Relevanz einzelner Hirnareale und deren Bedeutung im Hinblick auf Netzwerkaktivitäten zu gewinnen. Des Weiteren ist bisher nicht vollends erforscht, welche Mechanismen der tiefen Hirnstimulation zugrunde liegen. In diesem Zusammenhang werden aktuell zwei unterschiedliche Hypothesen diskutiert. Auf der einen Seite geht man davon aus, dass die DBS die Aktivität im stimulierten Hirnareal hemmt. Andererseits besteht die Annahme, dass die DBS neue Aktivitäten in mit dem stimulierten Areal verknüpften Netzwerken induziert (Winter et al. 2010). Tierexperimentelle Studien zur Untersuchung der Wirkmechanismen der DBS stehen noch am Anfang. Die Ergebnisse der Studie 4 zeigen, dass es unter einer unilateralen DBS des STN zu Aktivitätsänderungen im Sinne sowohl von Inhibition als auch Exzitation in den Projektionsfeldern des stimulierten Areals führte. Dieses würde dafür sprechen, dass die DBS nicht nur gleichgerichtete Aktivität induziert, sondern ihr Mechanismus eher auf der Induktion verschiedener Effekte, sowohl Inhibition als auch Exzitation in den assoziierten Arealen, basiert (McIntyre et al., 2004). Darüber hinaus stützen diese Ergebnisse die Hypothese vom STN als Schaltstelle sowohl motorischer (GP, Ncl. caudatus) als auch limbischer Systeme (Gyrus cinguli, entorhinaler Kortex, prälimbischer Kortex) des Gehirns, welche eine entscheidende Rolle in der Regulation des CBGT darstellen, die wenn sie gestört sind u.a. auch psychiatrische Symptome hervorrufen können (Winter et al., 2010; Temel et al., 2007). Tierexperimentelle Studien zur Untersuchung der Wirkung hochfrequenter DBS unterschiedlicher Hirnareale im Hinblick auf psychiatrisch relevante Verhaltensweisen gibt es bisher nur vereinzelt. Sie könnten jedoch in Zukunft einen klinisch relevanten Erkenntnisgewinn ermöglichen, indem sie die gezielte Untersuchung der DBS-Effekte auf unterschiedlichen Ebenen neurobiologischer Integrität, wie neuronale Aktivierung, Neurotransmission sowie Verhalten ermöglichen. Studie 4 ist in diesem Zusammenhang als Pilotstudie zu sehen, die in experimentellen Arbeiten weiter verfolgt und in der Anwendung differenziert werden muss.

5.3. *Kritische Betrachtung der Tiermodelle*

Der lebende Organismus weist in seinen Funktionen eine hohe Komplexität auf. In der Erforschung von pathophysiologisch relevanten Mechanismen von Krankheiten, sind Untersuchungen am Menschen häufig ethischen Limitierungen unterworfen. In Tiermodellen ist es möglich, charakteristische Symptome einer Erkrankung abzubilden und diese in einer kontrollierten Umgebung gezielt zu untersuchen. Darüber hinaus erlauben Tiermodelle die selektive Manipulation systemischer Faktoren. Andererseits ist auch die Untersuchung am Tier vor allem im Hinblick auf psychische Störungen verschiedenen Einschränkungen, wie z.B. der Unfähigkeit eines Tieres zur Introspektion, unterworfen, weshalb häufig nur einzelne Aspekte eines Krankheitsbildes modelliert werden können. Aus diesem Grund können Tiermodelle psychische Erkrankungen in ihrer gesamten Komplexität meist nicht vollständig erfassen. Die translationale Güte wird daher anhand von Validitätskriterien objektiviert (Willner et al., 1995): der Konstruktvalidität, der phänomenologischen Validität und der prädiktiven Validität. Sie geben Auskunft über die Ätiologie, den Verlauf und die Therapieresponsivität der modellierten Erkrankung.

Erlernte Hilflosigkeit – ein Tiermodell der Depression (Studie 1,2)

Grundlage dieses Modells ist, dass ein gewisser Anteil einer Rattenpopulation auf Stress einen depressiven Phänotyp entwickelt. Depressives Verhalten zeigt sich als Ausdruck von erlernter Hilflosigkeit, einem psychologischen Zustand, der häufig hervorgerufen wird, wenn Ereignisse unkontrollierbar sind. Dieses Phänomen konnte auch in humanen Populationen beobachtet werden (Konstruktvalidität) (Miller und Seligman 1975). In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die Konfrontation mit einem nicht veränderbaren, negativen Stimulus zu Rückzugsverhalten, eingeschränkter Lernfähigkeit, Angst, Anhedonie, Verschlechterung der Befindlichkeit und psychosomatischen Störungen führt (phänomenologische Validität). Auch wenn das zentrale Symptom „depressive Stimmung“ nicht direkt in Tieren ausgelöst werden kann, so lassen sich die vegetativen Symptome depressiver Erkrankung direkt vom Menschen auf das Tier übertragen (Konstruktvalidität). Erlernt hilflose Tiere leiden unter Schlafstörungen, Gewichtsverlust, Reduktion der Libido und der Unfähigkeit Stresssituationen entfliehen zu können (Henn und Vollmayr, 2005) Die Validität dieses Modells ist zudem in mehreren pharmakologischen Studien getestet worden. Erlernt hilflose Tiere zeigten, genauso wie Menschen, ein Ansprechen auf trizyklische Antidepressiva, SSRI, Monoaminoxidase Inhibitoren und elektrokonvulsive Therapie (Henn und Vollmayr, 2005). Benzodiazepine und Lithium konnten dem Auftreten hilflosen Verhaltens vorbeugen (prädiktive Validität). Zusammenfassend kann man sagen, dass mit dem Tiermodell der erlernten Hilflosigkeit eine hohe Validität, Reproduzierbarkeit und Aussagekraft erreicht wird (Vollmayr und Henn, 2001) und dieses Tiermodell gut geeignet ist, um pathophysiologische Erkenntnisse im Rahmen depressiver Erkrankungen weiter erforschen zu können (Vollmayr und Henn, 2001).

Das Signal Attenuation Modell als Tiermodell der Zwangsstörung (Studie 3)

Das „Signal Attenuation Model“ basiert auf der theoretischen Rationale, dass Zwang aus dem Unvermögen resultiert, die Wiederholung einer Handlung nach erfolgreicher Ausführung zu

unterbinden (Joel, 2006). Dieser Mechanismus stellt auch das klassische Kriterium zwanghaften Verhaltens beim Menschen dar (phänomenologische Validität). So werden Zwangshandlungen als Stereotypen definiert, die ständig wiederholt werden müssen und als sinnlos und ineffektiv erlebt werden. Aufgrund vermuteter, dem Verhalten zugrunde liegender, psychologischer Prozesse (Joel et al., 2005), besteht zudem deutliche Konstruktvalidität. Joel und Avisar (2001) konnten zeigen, dass SSRIs im Gegensatz zu anxiolytisch-wirksamen GABAergen Substanzen (wie z.B. Diazepam) dieses zwanghafte Verhalten unterdrücken können (prädiktive Validität). Diese Ergebnisse sprechen somit für eine Konstrukt - phänomenologische sowie prädiktive Validität.

Das 6-OHDA-Modell:

Das 6-OHDA-Modell nach Ungerstedt (1968), ursprünglich bekannt als „Injektionsmodell“, ist mittlerweile ein etabliertes Tiermodell für Morbus Parkinson. Durch Variation von Lage und Dosis der 6-OHDA-Applikation und somit des Ausmaßes der dopaminergen Läsion können partielle Läsionen des nigrostriatalen Systems mit erhaltener dopaminergener Restfunktion erzeugt werden, die die humanpathologische Situation gut imitieren (Kirik et al., 1998).

5.4. Beeinflussende Variablen der Tiermodelle

LH-Modell

Da dieses Modell auf einem erlernten Verhalten basiert, stellt sich die Frage, ob kognitive Defizite die Aussagekraft dieses Modells beeinflussen können. In Studie 1 wurden die kognitiven Defizite nicht gesondert untersucht. Die systemische Gabe eines SSRI (Citalopram) führte jedoch in allen Gruppen zu einem signifikanten Rückgang erlernt hilflosen Verhaltens, was gegen einen signifikanten Einfluss möglicher kognitiver Defizite auf erlernt hilfloses Verhalten sprechen würde. Die Ergebnisse des Radial Maze Tests der Studie 2 ergaben bei den STN lädierten Ratten im Vergleich zu den STN- Kontrolltieren einen leicht verzögerten Lernverlauf. Dieses Phänomen konnte hingegen in mPFC lädierten Ratten im Vergleich zu mPFC sham-lädierten Tieren nicht beobachtet werden, während jedoch Ratten mit einer Läsion im Bereich des mPFC verstärkt hilfloses Verhalten in der Skinner Box im Vergleich zu STN-lädierten Tieren zeigten. Diese Ergebnisse könnten für verschiedene pathophysiologische Mechanismen in der Entstehung depressiven Verhalten im Kerngebiet des mPFC im Vergleich zum STN sprechen. Da kognitive Defizite ein Symptom der Depression darstellen, bleibt es schwierig das Symptom der erlernten Hilflosigkeit von einer Reduktion kognitiver Leistungen gänzlich zu differenzieren. Darüber hinaus können auch Veränderungen des motorischen Aktivitätsniveaus sowie gesteigertes ängstliches Verhalten fälschlich als erlernt hilfloses Verhalten in der Skinner Box interpretiert werden (Seligman und Maier, 1967; Seligman et al., 1980; Vollmayr und Henn, 2001; Fernandez-Teruel et al., 1991). In Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Studien (Ungerstedt, 1976; Zetterstrom et al., 1983) konnten während des gesamten Versuchszeitraumes bei den 6-OHDA-lädierten Tieren der ersten Studie im Vergleich zu der Kontrollgruppe keine motorischen Auffälligkeiten beobachtet werden. In Studie 2 führte sowohl eine Läsion im mPFC als auch im Areal des STN zu einer erhöhten motorischen Aktivität, die im Umkehrschluss zu einer Verminderung der Latenz bis zum Tastendruck hätte

führen müssen und somit im Ergebnis eine Erhöhung der Anzahl der Tastendrucke und ein vermindertes hilfloses Verhalten zur Folge hätte haben müssen. Dieses war jedoch nicht der Fall. Beide Läsionsgruppen zeigten ein signifikant erhöhtes erlernt hilfloses Verhalten im Vergleich zu den Kontrollgruppen.

Ängstliches Verhalten hingegen konnte in keiner der Gruppen der zweiten Studie objektiviert werden.

Das Signal Attenuation Modell

Das exzessive Betätigen der Taste könnte nicht nur Ausdruck einer Zwangshandlung, sondern als eine unspezifische Perseveration angesehen werden oder auf das Phänomen einer Disinhibierung zurückgeführt werden. Tiere mit einer STN-Läsion zeigten eine gleiche Anzahl von ELP-C im Testdurchlauf (keine Hebel in den Boxen) (Phase 4), eine gleiche Anzahl von ELP-U und ELP-C in den RE-Durchläufen (Reinforcer-Hebel) sowie eine gleiche Anzahl von Tastendrucke im NRL Durchläufen (non-reinforcer-Hebel). Im Vergleich zu den Kontrolltieren zeigten die Läsionsgruppen insgesamt eine geringere Anzahl von Tastendrucke und auf der anderen Seite eine deutlich höhere ELP-C im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse sprechen nicht für eine Disinhibition als Ausdruck von zwanghaften Verhalten im Signal Attenuation Modell, sondern führen am ehesten zu der Annahme, dass verschiedene, sich teils überschneidende neuronale Netzwerke unterschiedliche Formen inhibierenden Verhaltens prozessieren (Dias et al., 1996, 1997; Birree und Brown, 2000; Chudamasa et al., 2003; McAlonan und Brown, 2003; Eagle et al., 2007).

5.5. Zusammenfassende Bewertung

Aus den vorgestellten Studien lässt sich ableiten, dass eine Inhibierung verschiedener Schaltstellen des CBGT zu der Ausbildung unterschiedlicher Verhaltenspathologien führen kann, in den vorgestellten Studien zu depressivem Verhalten sowie zu Zwangsstörungen. Dies legt die Vermutung nahe, dass unterschiedlichen Krankheitsbildern, die in Komorbidität miteinander assoziiert sein können, ähnliche dysfunktionale Netzwerkaktivitäten und dadurch bedingte Störungen in der Neurotransmission zugrunde liegen können. In diesem Zusammenhang scheint das Basalgangliensystem und hier insbesondere der STN eine wichtige Rolle in der Regulation limbischer Informationen zu spielen, die er durch seine direkte und indirekte Verschaltung über den Thalamus zum Kortex moduliert. In der experimentellen Arbeit eignet sich die Anwendung einer DBS zur selektiven und gezielten Modulation einzelner ausgewählter Hirnareale. Mit ihr ist es möglich, neue pathophysiologische Erkenntnisse über psychiatrische Krankheitsbilder zu gewinnen. Dieses lässt sich in validierten Tiermodellen experimentell erarbeiten, da sie es erlauben, kausale Zusammenhänge zwischen einem spezifischen Symptom im Hinblick auf verschiedene Faktoren neurobiologischer Integrität zu untersuchen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, Martis B, Giordani B. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Mar 1;57(5):510-6.
- Aceves JJ, Rueda-Orozco PE, Hernandez-Martinez R, Galarraga E, Bargas J. Bidirectional plasticity in striatonigral synapses: a switch to balance direct and indirect basal ganglia pathways. *Learn Mem*. 2011 Nov 18;18(12):764-73.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res*. 1990;85:119-46. Review.
- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol*. 2004 Feb;72(3):195-221. Review.
- Baunez C, Lardeux S. Frontal cortex-like functions of the subthalamic nucleus. *Front Syst Neurosci*. 2011;5:83.
- Benazzou A, Hallett M. Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology*. 2000;55(12 Suppl 6):S13-6.
- Bennett MR. The prefrontal-limbic network in depression: Modulation by hypothalamus, basal ganglia and midbrain. *Prog Neurobiol*. 2011 Apr;93(4):468-87. Epub 2011 Feb 22. Review.
- Besiroglu L, Uguz F, Saglam M, Agargun MY, Cilli AS. Factors associated with major depressive disorder occurring after the onset of obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*. 2007 Sep;102(1-3):73-9.
- Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci*. 2007 May;30(5):194-202. Epub 2007 Apr 3. Review.
- Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2006 Jul;11(7):622-32. Epub 2006 Apr 4.
- Blomstedt P, Hariz GM, Hariz MI, Koskinen LO. Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: a long-term follow-up. *Br J Neurosurg*. 2007 Oct;21(5):504-9.
- Carr DB, Sesack SR. Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *J Neurosci*. 2000 May 15;20(10):3864-73.
- Chudasama Y, Baunez C, Robbins TW. Functional disconnection of the medial prefrontal cortex and subthalamic nucleus in attentional performance: evidence for corticosubthalamic interaction. *J Neurosci*. 2003 Jul 2;23(13):5477-85.
- Denys D, Zohar J, Westenberg HG. The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 14:11-7.

- Dias R, Robbins TW, Roberts AC. Dissociable forms of inhibitory control within prefrontal cortex with an analog of the Wisconsin Card Sort Test: restriction to novel situations and independence from "on-line" processing. *J Neurosci*. 1997 Dec 1;17(23):9285-97.
- Diorio D, Viau V, Meaney MJ. The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *J Neurosci*. 1993 Sep;13(9):3839-47.
- Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008 Sep;213(1-2):93-118. Epub 2008 Aug 13. Review
- Dvorkin A, Silva C, McMurrin T, Bisnaire L, Foster J, Szechtman H. Features of compulsive checking behavior mediated by nucleus accumbens and orbital frontal cortex. *Eur J Neurosci*. 2010 Nov;32(9):1552-63.
- Eagle DM, Baunez C, Hutcheson DM, Lehmann O, Shah AP, Robbins TW. Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb Cortex*. 2008 Jan;18(1):178-88. Epub 2007 May 20.
- Feinberg M, Carroll BJ. Effects of dopamine agonists and antagonists in Tourette's disease. *Arch Gen Psychiatry*. 1979 Aug;36(9):979-85.
- Flaherty AW, Williams ZM, Amirnovin R, Kasper E, Rauch SL, Cosgrove GR, Eskandar EN. Deep brain stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of Tourette syndrome: technical case report. *Neurosurgery*. 2005 Oct;57(4 Suppl):E403; discussion E403.
- Friedlander L, Desrocher M. Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clin Psychol Rev*. 2006 Jan;26(1):32-49. Epub 2005 Oct 20.
- Fryszak RJ, Neafsey EJ. The effect of medial frontal cortex lesions on cardiovascular conditioned emotional responses in the rat. *Brain Res*. 1994 Apr 18;643(1-2):181-93.
- Garcia R, Vouimba RM, Baudry M, Thompson RF. The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear. *Nature*. 1999 Nov 18;402(6759):294-6.
- Gaykema RP, Zaborszky L. Direct catecholaminergic-cholinergic interactions in the basal forebrain. II. Substantia nigra-ventral tegmental area projections to cholinergic neurons. *J Comp Neurol*. 1996 Oct 28;374(4):555-77.
- Haegelen C, Verin M, Broche BA, Prigent F, Jannin P, Gibaud B, Morandi X. Does subthalamic nucleus stimulation affect the frontal limbic areas? A single-photon emission computed tomography study using a manual anatomical segmentation method. *Surg Radiol Anat*. 2005 Dec;27(5):389-94.
- Haegelen C, Rouaud T, Darnault P, Morandi X. The subthalamic nucleus is a key-structure of limbic basal ganglia functions. *Med Hypotheses*. 2009 Apr;72(4):421-6. Epub 2009 Jan 20.
- Hartung H, Tan SK, Steinbusch HM, Temel Y, Sharp T. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus inhibits the firing of juxtacellular labelled 5-HT-containing neurones. *Neuroscience*. 2011 Jul 14;186:135-45. Epub 2011 Apr 14.
- Henn FA, Vollmayr B. Stress models of depression: forming genetically vulnerable strains. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(4-5):799-804. Review.
- Hodges H. Maze procedures: the radial-arm and water maze compared. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1996 Jun;3(3-4):167-81. Review.

- Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, Filkowski MM, Garlow SJ, Barrocas A, Wint D, Craighead MC, Kozarsky J, Chismar R, Moreines JL, Mewes K, Posse PR, Gutman DA, Mayberg HS. Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Unipolar and Bipolar Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jan 2.
- Husted DS, Shapira NA (2004). A review of the treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: from medicine to deep brain stimulation. *CNS Spectr* 9: 833–847.
- Insel TR. Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Sep;49(9):739-44. Review.
- Joel D, Weiner I. The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Res Brain Res Rev*. 1997 Feb;23(1-2):62-78. Review.
- Joel D, Avisar A. Excessive lever pressing following post-training signal attenuation in rats: a possible animal model of obsessive compulsive disorder? *Behav Brain Res*. 2001 Aug 27;123(1):77-87.
- Joel D, Doljansky J, Schiller D. 'Compulsive' lever pressing in rats is enhanced following lesions to the orbital cortex, but not to the basolateral nucleus of the amygdala or to the dorsal medial prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*. 2005 Apr;21(8):2252-62.
- Joel D. The signal attenuation rat model of obsessive-compulsive disorder: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Jul;186(4):487-503. Review.
- Juckel G, Uhl I, Padberg F, Brüne M, Winter C. Psychosurgery and deep brain stimulation as ultima ratio treatment for refractory depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Feb;259(1):1-7. Epub 2009 Jan 9.
- Karch S, Pogarell O. Neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Nervenarzt*. 2011 Mar;82(3):299-307. Review.
- Kendell RE, Discipio WJ. Obsessional symptoms and obsessional personality traits in patients with depressive illnesses. *Psychol Med*. 1970 Nov;1(1):65-72.
- Kirik D, Rosenblad C, Björklund A. Characterization of behavioral and neurodegenerative changes following partial lesions of the nigrostriatal dopamine system induced by intrastriatal 6-hydroxydopamine in the rat. *Exp Neurol*. 1998 Aug;152(2):259-77.
- Klempel K. Gilles de la Tourette's symptoms induced by L-dopa. *S Afr Med J*. 1974 Jul 6;48(32):1379-80.
- Klitenick MA, Deutch AY, Churchill L, Kalivas PW. Topography and functional role of dopaminergic projections from the ventral mesencephalic tegmentum to the ventral pallidum. *Neuroscience*. 1992 Sep;50(2):371-86.
- Kolla BP, Mansukhani MP, Barraza R, Bostwick JM. Impact of dopamine agonists on compulsive behaviors: a case series of pramipexole-induced pathological gambling. *Psychosomatics*. 2010 May;51(3):271-3.
- Koo MS, Kim EJ, Roh D, Kim CH. Role of dopamine in the pathophysiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother*. 2010 Feb;10(2):275-90. Review.

- Kuhn J, Gründler TO, Lenartz D, Sturm V, Klosterkötter J, Huff W. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Feb;107(7):105-13. Epub 2010 Feb 19. Review.
- Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, Eisner W, Wolters A, Müller JU, Deuschl G, Pinsker MO, Skogseid IM, Roeste GK, Vollmer-Haase J, Brentrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Naumann M, Volkmann J; Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med*. 2006 Nov 9;355(19):1978-90.
- Leentjens AF. The role of dopamine agonists in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Drugs*. 2011 Feb 12;71(3):273-86.
- Le Jeune F, Vérin M, N'Diaye K, Drapier D, Leray E, Du Montcel ST, Baup N, Pelissolo A, Polosan M, Mallet L, Yelnik J, Devaux B, Fontaine D, Chereau I, Bourguignon A, Peron J, Sauleau P, Raoul S, Garin E, Krebs MO, Jaafari N, Millet B; French Stimulation dans le trouble obsessionnel compulsif (STOC) study group. Decrease of prefrontal metabolism after subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2010 Dec 1;68(11):1016-22. Epub 2010 Oct 16.
- Lesch KP. Psychobiology of compulsive disease. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1991 Oct;59(10):404-12. Review. German.
- Maurice N, Deniau JM, Menetrey A, Glowinski J, Thierry AM. Prefrontal cortex-basal ganglia circuits in the rat: involvement of ventral pallidum and subthalamic nucleus. *Synapse*. 1998 Aug;29(4):363-70.
- Maurice N, Deniau JM, Glowinski J, Thierry AM. Relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat: physiology of the corticosubthalamic circuits. *J Neurosci*. 1998 Nov 15;18(22):9539-46.
- McAlonan K, Brown VJ. Orbital prefrontal cortex mediates reversal learning and not attentional set shifting in the rat. *Behav Brain Res*. 2003 Nov 30;146(1-2):97-103.
- McDougle CJ. Update on pharmacologic management of OCD: agents and augmentation. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 12:11-7. Review.
- McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol*. 2004 Jun;115(6):1239-48. Review.
- Morgan MA, LeDoux JE. Contribution of ventrolateral prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Neurobiol Learn Mem*. 1999 Nov;72(3):244-51.
- Morin LP, Meyer-Bernstein EL. The ascending serotonergic system in the hamster: comparison with projections of the dorsal and median raphe nuclei. *Neuroscience*. 1999;91(1):81-105.
- Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev*. 1995 Jan;20(1):128-54. Review.
- Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. 1985 Aug;14(3):149-67.

- Peyron C, Petit JM, Rampon C, Jouvet M, Luppi PH. Forebrain afferents to the rat dorsal raphe nucleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing methods. *Neuroscience*. 1998 Jan;82(2):443-68.
- Pryce CR, Azzinnari D, Spinelli S, Seifritz E, Tegethoff M, Meinschmidt G. Helplessness: a systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression. *Pharmacol Ther*. 2011 Dec;132(3):242-67. Epub 2011 Jul 28.
- Quirk GJ, Russo GK, Barron JL, Lebron K. The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *J Neurosci*. 2000 Aug 15;20(16):6225-31.
- Raskin S, Durst R. Bupropion as the treatment of choice in depression associated with Parkinson's disease and its various treatments. *Med Hypotheses*. 2010 Dec;75(6):544-6. Epub 2010 Aug 12.
- Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;(35):26-37.
- Saxena S, Bota RG, Brody AL. Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2001a Apr;6(2):82-101. Review.
- Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Ho MK, Maidment KM, Huang SC, Wu HM, Au SC, Baxter LR Jr. Cerebral metabolism in major depression and obsessive-compulsive disorder occurring separately and concurrently. *Biol Psychiatry*. 2001 Aug 1;50(3):159-70.
- Schulte T, Brecht S, Herdegen T, Illert M, Mehdorn HM, Hamel W. Induction of immediate early gene expression by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats. *Neuroscience*. 2006;138(4):1377-85. Epub 2006 Feb 7.
- Seligman ME. Learned helplessness. *Annu Rev Med*. 1972; 23:407-12. Review.
- Seligman ME, Rosellini RA, Kozak MJ. Learned helplessness in the rat: time course, immunization, and reversibility. *J Comp Physiol Psychol*. 1975 Feb;88(2):542-7.
- Seligman ME, Weiss J, Weinraub M, Schulman A. Coping behavior: learned helplessness, physiological change and learned inactivity. *Behav Res Ther*. 1980;18(5):459-512.
- Smith KS, Tindell AJ, Aldridge JW, Berridge KC. Ventral pallidum roles in reward and motivation. *Behav Brain Res*. 2009 Jan 23;196(2):155-67. Epub 2008 Oct 8.
- Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Serretti A, Zohar J, Mendlewicz J. Group for the Study of Resistant Depression. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(7):1062-70.
- Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 6:16-22. Review.
- Soulas T, Gurruchaga JM, Palfi S, Cesaro P, Nguyen JP, Fénelon G. Attempted and completed suicides after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Aug;79(8):952-4. Epub 2008 Apr 10.
- Spottke A, Schneider F, Dodel R. Benchmarking in patient care: depression in Parkinson's disease. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2011;105(5):383-8. Epub 2011 Jun 16.

- Stein DJ. Depression, anhedonia, and psychomotor symptoms: the role of dopaminergic neurocircuitry. *CNS Spectr*. 2008 Jul;13(7):561-5. Review.
- Sharon Pellow, Mike Briley, Validation of open:closed arm entries in an elevated plus- maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14 (1985), 149-167.
- Temel Y, Blokland A, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol*. 2005 Aug;76(6):393-413. Epub 2005 Oct 24. Review.
- Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006 Jun;12(5):265-72. Epub 2006 Apr 18. Review.
- Temel Y, Boothman LJ, Blokland A, Magill PJ, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V, Sharp T. Inhibition of 5-HT neuron activity and induction of depressive-like behavior by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Oct 23;104(43):17087-92. Epub 2007 Oct 17.
- Thomsen PH. Risperidone augmentation in the treatment of severe adolescent OCD in SSRI-refractory cases: a case-series. *Ann Clin Psychiatry*. 2004 Oct-Dec;16(4):201-7.
- Ungerstedt U. 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol*. 1968 Dec;5(1):107-10.
- Veer IM, Oei NY, Spinhoven P, van Buchem MA, Elzinga BM, Rombouts SA. Endogenous cortisol is associated with functional connectivity between the amygdala and medial prefrontal cortex. *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Dec 26.
- Vertes RP. A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol*. 1991 Nov 22;313(4):643-68.
- Vertes RP, Kocsis B. Projections of the dorsal raphe nucleus to the brainstem: PHA-L analysis in the rat. *J Comp Neurol*. 1994 Feb 1;340(1):11-26.
- Vertes RP, Fortin WJ, Crane AM. Projections of the median raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol*. 1999 May 17;407(4):555-82.
- Viswanath B, Narayanaswamy JC, Rajkumar RP, Cherian AV, Kandavel T, Math SB, Reddy YC. Impact of depressive and anxiety disorder comorbidity on the clinical expression of obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2011 Dec 1.
- Vollmayr B, Henn FA. Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. *Brain Res Brain Res Protoc*. 2001 Aug;8(1):1-7.
- Volkman J, Deuschl G. Deep brain stimulation. *Handb Clin Neurol*. 2007;84:261-77.
- Wallman MJ, Gagnon D, Parent M. Serotonin innervation of human basal ganglia. *Eur J Neurosci*. 2011 Apr;33(8):1519-32.
- Willner P. Animal models of depression: validity and applications. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1995;49:19-41. Review.

- Winter C, Djodari-Irani A, Sohr R, Morgenstern R, Feldon J, Juckel G, Meyer U. Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009 May;12(4):513-24. Epub 2008 Aug 28.
- Winter C, Harnack D, Kupsch A. Deep brain stimulation for neurological and psychiatric diseases: animal experiments on effect and mechanisms. *Nervenarzt.* 2010 Jun;81(6):711-8. Review.
- Yamamoto M. Depression in Parkinson's disease: its prevalence, diagnosis, and neurochemical background. *J Neurol* 2001;248(Suppl 3).
- Zetterström T, Sharp T, Marsden CA, Ungerstedt U. In vivo measurement of dopamine and its metabolites by intracerebral dialysis: changes after d-amphetamine. *J Neurochem.* 1983 Dec;41(6):1769-73.

7. ANTEILSERKLÄRUNG

Die Promovendin Julia Shababi-Klein hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: 30% Prozent

Winter C, von Rumohr A, Mundt A, Petrus D, Klein J, Lee T, Morgenstern R, Kupsch A, Juckel G. Lesions of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and in the ventral tegmental area enhance depressive-like behavior in rats. Behav Brain Res. 2007 Dec 3;184(2):133-41. Epub 2007 Jul 7.

Beitrag: Anteilig Projektdurchführung, Projektdesign, Manuskripterstellung und Revision.

Publikation 2: 60% Prozent

Klein J*, Winter C*, Coquery N, Heinz A, Morgenstern R, Kupsch A, Juckel G.

Lesion of the medial prefrontal cortex and the subthalamic nucleus selectively affect depression-like behavior in rats.

Beitrag: Projektdurchführung, anteilig Projektdesign, Manuskripterstellung und Revision

Publikation 3: 30% Prozent

Winter C, Flash S, Klavir O, Klein J, Sohr R, Joel D. The role of the subthalamic nucleus in 'compulsive' behavior in rats. Eur J Neurosci. 2008 Apr;27(8):1902-11.

Beitrag: Anteilig Projektdurchführung und Manuskripterstellung.

Publikation 4: 60 Prozent

Klein J, Soto-Montenegro ML, Pascau J, Günther L, Kupsch A, Desco M, Winter C. A novel approach to investigate neuronal network activity patterns affected by deep brain stimulation in rats. J Psychiatr Res. 2011 Jul;45(7):927-30. Epub 2011 Jan 12.

Beitrag: Anteilig Projektdurchführung, Projektdesign, Manuskripterstellung und Revision.

Prof. Dr. med. G. Juckel
betreuenden Hochschullehrer

Julia Shababi-Klein

8. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATION 1

Winter C, von Rumohr A, Mundt A, Petrus D, Klein J, Lee T, Morgenstern R, Kupsch A, Juckel G. Lesions of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and in the ventral tegmental area enhance depressive-like behavior in rats. Behav Brain Res. 2007 Dec 3;184(2):133-41. Epub 2007 Jul 7.

Impact Faktor :2,494 (Stand 2008)

9. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATION 2

Klein J, Winter C, Coquery N, Heinz A, Morgenstern R, Kupsch A, Juckel G. Lesion of the medial prefrontal cortex and the subthalamic nucleus selectively affect depression-like behavior in rats. *Behav Brain Res.* 2010 Nov 12;213(1):73-81. Epub 2010 Apr 29.

Impact Faktor: 2,494 (Stand 2008)

10. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATION 3

Winter C, Flash S, Klavir O, Klein J, Sohr R, Joel D. The role of the subthalamic nucleus in 'compulsive' behavior in rats. *Eur J Neurosci*. 2008 Apr;27(8):1902-11.

Impact Faktor: 3,658 (Stand 2009)

11. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATION 4

Klein J, Soto-Montenegro ML, Pascau J, Günther L, Kupsch A, Desco M, Winter C. A novel approach to investigate neuronal network activity patterns affected by deep brain stimulation in rats. *J Psychiatr Res.* 2011 Jul;45(7):927-30. Epub 2011 Jan 12.

Impact Faktor: 2,344 (Stand 2011)

12. LEBENSLAUF

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

13. KOMPLETTE PUBLIKATIONSLISTE

Originalarbeiten

Klein J, Soto-Montenegro ML, Pascau J, Günther L, Kupsch A, Desco M, Winter C. A novel approach to investigate neuronal network activity patterns affected by deep brain stimulation in rats. *J Psychiatr Res.* 2011 Jul;45(7):927-30.

Djodari-Irani A, **Klein J**, Banzhaf J, Joel D, Heinz A, Harnack D, Lagemann T, Juckel G, Kupsch A, Morgenstern R, Winter C. Activity modulation of the globus pallidus and the nucleus entopeduncularis affects compulsive checking in rats. *Behav Brain Res.* 2011 May 16;219(1):149-58.

Winter C, Vollmayr B, Djodari-Irani A, **Klein J**, Sartorius A. Pharmacological inhibition of the lateral habenula improves depressive-like behavior in an animal model of treatment resistant depression. *Behav Brain Res.* 2011 Jan 1;216(1):463-5.

Klein J*, Winter C*, Coquery N, Mundt A, Morgenstern R, Kupsch A, Juckel G. Nucleus subthalamicus is differential involved in depression and anxious behavior as well as cognitive and locomotor performance in rats. *Behav Brain Res.* 2010 Nov 12;213(1):73-81. Epub 2010 Apr 29.

Willi R, Weinmann O, Winter C, **Klein J**, Sohr R, Schnell L., Yee BK, Feldon J, Schwab ME. Constitutive Genetic Deletion of the Growth Regulator Nogo-A Induces Schizophrenia-Related Endophenotypes. *The Journal of Neuroscience*, January 13, 2010 • 30(2):556 –567.

Mundt A,* **Klein J,*** Joel D, Heinz A, Djodari-Irani A, Harnack D, Kupsch A, Orawa H, Juckel G, Morgenstern R, Winter C. High-frequency stimulation of the nucleus accumbens core and shell reduces quinpirole-induced compulsive checking in rats. *European Journal of Neuroscience*, Vol. 29, pp. 2401–2412, 2009.

Lang UE, Günther L, Scheuch K, **Klein J**, Eckhart S, Hellweg R, Danker-Hopfe H, Oehler J. Higher BDNF concentrations in the hippocampus and cortex of an aggressive mouse strain. Behavioural Brain Research 197 (2009) 246–249.

Winter C, Flash S, Klavir O, **Klein J**, Joel D. The role of the subthalamic nucleus in 'compulsive' behavior in rats. Eur J Neurosci. 2008 Apr;27(8):1902-11.

Sarkar R, **Klein J**, Krüger S. Aripiprazole augmentation in treatment-refractory obsessive–compulsive disorder. Psychopharmacology (Berl). 2008 May;197(4):687-8. Epub 2008 Feb 10.

Winter C, von Rumohr A, Mundt A, Petrus D, **Klein J**, Lee T, Morgenstern R, Kupsch A, Juckel G. Lesioning of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars Compacta and the ventral tegmental area induce learned helplessness in Rats. Behav Brain Res. 2007 Dec 3;184(2):133-41. Epub 2007 Jul 7.

Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Lotan D, Winter C, **Klein J**, Moses AE, Somnier FE, Leckman JF, Swedo SE, Cunningham MW*, Joel D*. Behavioral pharmacological and immunological abnormalities after streptococcal exposure: A novel rat model of Sydenham Chorea and related neuropsychiatric disorders. 2012 – under revision.

Abstracts und Kongressbeiträge

World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Movement disorders, Kyoto 2006:

Lesioning of both, the Ventral Tegmental Area and The substantia Nigra Pars Compacta Induce Depressive Behavior in Rats (P1198)

C. Winter, A. von Ruhmor, D. Petrus, **J.Klein**, R. Morgenstern, G. Juckel, A. Kupsch.

Inhibition of the STN selectively modulates motor and limbic function in rats (P1197)

C. Winter, **J. Klein**, T. Lee, R. Morgenstern, D.Harnack, A. Mundt, N. Coquery, R.Jalali, C. Lemke, G.Juckel, A. Kupsch.

Emotional Neuroscience Congress 2007, Berlin:

Dopamine and Cognition- Inhibition of the subthalamic nucleus and its influence on hippocampal functions in an animal model of Morbus Parkinson. **J. Klein**, A. Mundt, R. Morgenstern, C. Winter.

WEBP Congress Berlin, 2010:

Mapping brain regions in which deep brain stimulation affects schizophrenia-like behavior in rats – a pilot study. **Klein J**, Eberhardt C, Männer A, Baldassarri J, Morgenstern R, Winter C.

High frequency stimulation and temporary inactivation of the Globus pallidus and the Nucleus entopeduncularis differentially affect quinpirole-induced compulsive checking behavior in rats. Djodari-Irani A, **Klein J**, Banzhaf J, Joel D, Heinz A, Harnack D, Juckel G, Kupsch A, Morgenstern R, Winter C.

DGPPN Berlin 2010

A novel approach to investigate neuronal network activity patterns affected by deep brain stimulation in rats. **Klein J**, Soto M, Pascau J, Günther L, Kupsch A, Desco M, Winter C.

ANGP Leipzig 2010

Mapping brain regions in which deep brain stimulation affects schizophrenia-like behavior in rats – a pilot study. **Klein J**, Eberhardt C, Männer A, Baldassarri J, Morgenstern R, Winter C.

A novel approach to investigate neuronal network activity patterns affected by deep brain stimulation in rats. **Klein J**, Soto M, Pascau J, Günther L, Kupsch A, Desco M, Winter C.

14. SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

„Ich, Julia Shababi-Klein erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *„Darstellung pathophysiologisch und therapeutisch relevanter Hirnareale psychiatrischer Erkrankungen - eine invasiv tierexperimentelle Studie“* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

J. Shababi-Klein

15. DANKSAGUNG

Bedanken möchte mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Georg Juckel, der mich immer gefördert und in meinem Selbstbewusstsein im Bereich der Forschung bestärkt hat. Ein besonderer Dank geht an meine Betreuerin Prof. Dr. Christine Winter, die von Anfang an immer meine Stärken gesehen hat, mich unbeirrt gefördert und in mir über viele Jahre bei allen Problemen mit viel Einfühlungsvermögen zur Seite gestanden hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei Nicolas Coquery und Johan Lock, die mich immer aufgemuntert und auf der anderen Seite nie davor zurückgeschreckt haben, mich auch zu kritisieren. Des Weiteren danke ich Frau Renate Winter für die strenge, dennoch sehr herzliche Unterstützung sowie Frau Christiane Kölske für ihre stoische Geduld mit mir.

Natürlich richtet sich ein besonderer Dank an meine Eltern, die mir sehr viel Selbstvertrauen gegeben, nie an mir gezweifelt haben und mir viel Freiraum in meiner Entfaltung ermöglicht haben. Des Weiteren möchte ich meiner Schwester danken für die Langmütigkeit und Geduld des Zuhörens v.a. in Krisensituationen. Am Schluss gilt mein besonderer Dank meinem Mann Momo, der mir gezeigt hat, dass Kreativität, Freigeist und Ehrgeiz ohne Disziplin wertlos sind.