

Aus der AG Experimentelle Psychiatrie der Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin  
Berlin

DISSERTATION

Auswirkungen der tiefen Hirnstimulation des Nucleus  
Entopeduncularis auf zwanghaftes Verhalten im  
Quinpirol-Tiermodell für Zwangskrankheit

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johann Banzhaf

aus Herford



Gutachter/in:      1. Prof. Dr. med. C. Winter  
                             2. Prof. Dr. med. I. Puls  
                             3. Prof. Dr. med. J. K. Krauss

**Datum der Promotion: 18.11.2011**



den 78 gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<i>Abkürzungsverzeichnis</i> .....	8
<b>1 Einführung</b> .....	9
1.1 Einleitung.....	9
1.2 Ausgangslage.....	11
1.3 Zielstellung.....	14
<b>2 Methodik</b> .....	16
2.1 Tiere.....	16
2.2 Aufbau und Vorgehensweise.....	16
2.3 Operationsvorgehen.....	22
2.4 Stimulation.....	23
2.5 Systemische und Lokale Applizierung der Medikamente.....	25
2.6 Histologie.....	26
2.7 Statistische Analyse.....	26
<b>3 Ergebnisse</b> .....	27
<b>3.1 Platzierung der Elektroden und Führungskanäle</b> .....	27
<b>3.2 Verhaltensdarstellung</b> .....	29
3.2.1 QNP Gabe erzeugt zwanghaftes Verhalten.....	29
3.2.2 Auswirkungen der HFS auf die Kontrollgruppe ohne zwanghaftes Verhalten.....	33
3.2.3 Auswirkungen der HFS auf die QNP-vorbehandelten Tiere.....	33
3.2.4 Die Auswirkungen von Muskimol auf die Kontrollgruppe.....	37
3.2.5 Die Auswirkungen von Muskimol auf die QNP-vorbehandelten Tiere.....	37
3.2.6 Verhalten der operierten-Gruppen ohne HF-THS oder Muskimol-Injektion.....	41
<b>4 Diskussion</b> .....	43
4.1 Das Tiermodell.....	44
4.2 Ko-Variable Lokomotion.....	47
4.3 HF-THS und zwanghaftes Verhalten.....	48
4.4 Pharmakologische Inaktivierung und zwanghaftes Verhalten.....	50
4.5 Spezifität der Ergebnisse.....	53
4.6 Einordnung der Ergebnisse.....	54
4.7 Der EP als mögliche neurochirurgische Zielstruktur.....	55
<b>5 Ausblick</b> .....	57
<b>6 Zusammenfassung</b> .....	58
<b>7 Literaturverzeichnis</b> .....	60
<i>Verzeichnis der Tabellen</i> .....	68
<i>Verzeichnis der Abbildungen</i> .....	69
<i>Danksagung</i> .....	70
<i>Erklärung</i> .....	71

## Inhaltsverzeichnis

<i>Lebenslauf</i> .....	72
<i>Publikationsliste</i> .....	73

## Abkürzungsverzeichnis

<b><i>OCD</i></b>	Obsessive Compulsive Disorder (Zwangserkrankung)
<b><i>QNP</i></b>	Quinpirol
<b><i>HF-THS</i></b>	hochfrequente tiefe Hirnstimulation
<b><i>GPI</i></b>	Globus Pallidus Internus
<b><i>GPe</i></b>	Globus Pallidus Externus
<b><i>EP</i></b>	Nucleus Entopeduncularis
<b><i>Musc</i></b>	Muskimol
<b><i>HB</i></b>	Homebase
<b><i>SA</i></b>	Signal Attenuation (Signal-Abschwächung)
<b><i>SIP</i></b>	Schedule-Induced Polydipsia (planmäßig induzierte Polydipsie)
<b><i>STN</i></b>	Nucleus Subthalamicus
<b><i>SSRI</i></b>	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme(Reuptake)-Inhibitor
<b><i>MD</i></b>	Mediodorsaler Thalamus
<b><i>BDST</i></b>	Bed Nucleus der Stria Terminalis
<b><i>NA</i></b>	Nucleus Accumbens
<b><i>ic</i></b>	interne Kapsel
<b><i>LH</i></b>	lateraler Hypothalamus
<b><i>LGP</i></b>	lateraler Globus Pallidus

# 1 Einführung

## 1.1 Einleitung

Die Zwangsstörung (engl. Obsessive Compulsive Disorder = OCD) ist eine häufige und meist chronisch verlaufende psychiatrische Erkrankung. Bei den weltweit bis zu 3,5% (Angst et al. 2004; Rasmussen et al. 1992) betroffenen Menschen liegen entweder Zwangshandlungen, Zwangsgedanken oder eine gemischte Form vor (Pinto et al. 2006). Eigentlich sinnvolle Handlungen werden dann zu Zwangshandlungen, wenn sie wiederholt und ritualisiert durchgeführt werden, obwohl die Betroffenen diese als unsinnig, quälend und unnötig empfinden. Durch den Versuch, diese irrationalen, sinnlosen oder beschämenden Handlungen zu unterdrücken, entstehen Unruhe, Angst und Anspannung. Ein oft heimlich durchgeführtes und zeitlich aufwändiges Ritual („kontrollieren“, „waschen“, „ordnen“) bringt Erleichterung. *Zwangsgedanken* sind negativ empfundene Ideen oder Vorstellungen, die sich aufdrängen und stereotyp wiederholen. Sie werden als beängstigend, quälend oder moralisch verwerflich empfunden. Inhalte sind häufig Befürchtungen vor Verunreinigungen oder Ansteckung und Aggressionen. Durch das Geheimhalten der Symptome und das oft zeitaufwendige Durchführen der Rituale sind die Betroffenen sozial und in ihrer individuellen Leistungsfähigkeit so stark behindert (Rasmussen et al. 1992), dass die Zwangsstörungen zu den zehn am stärksten einschränkenden medizinischen und psychiatrischen Erkrankungen in den Industriestaaten gezählt werden (Lopez et al. 1998).

Bis in die 60er Jahre des 20. Jahrhunderts hinein beherrschten psychoanalytische Konzepte Vorstellungen zur Ätiologie und Therapie der Erkrankung. In den 70er Jahren folgten lerntheoretische Ansätze und Zwangsstörungen wurden auf kognitiver und verhaltenstherapeutischer Grundlage behandelt. Mit der Beobachtung günstiger Effekte von Medikamenten, die in die Neurotransmission eingreifen, wie serotonerg wirksame Antidepressiva oder Dopamin-antagonistische Neuroleptika beziehungsweise Dopaminvorstufen, gewinnen in den letzten Jahren neurobiologische Grundkonzepte für die Ätiologie der Zwangsstörung an Bedeutung. Allerdings bleibt die Pathogenese dieser Erkrankung weiterhin unklar (Greenberg et al. 2010).

Die gegenwärtige Standardtherapie der Zwangsstörung setzt sich aus einer pharmakologischen und einer verhaltenstherapeutischen Komponente zusammen. Als Medikation dienen Selektive

## Einführung

Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI), Serotonin-wirksame tricyclische Antidepressiva und in manchen Fällen atypische Neuroleptika (Goodman et al. 2007). Bis zu 30% der Patienten sprechen jedoch nicht auf die medikamentöse Therapie an (Husted et al. 2004).

Phänomenologie, Epidemiologie, die genannten Therapieansätze, wie auch bildgebende und funktionelle Studien weisen auf eine Dysfunktion neuronaler Regelkreise hin. Im Vordergrund steht der Basalganglien-Thalamo-Kortikale Regelkreis mit einer Überaktivität des Orbitofrontal-Subkortikalen Systems (Saxena et al. 1998; 2000).

Aus der Therapie *neurologischer* Erkrankungen, die mit spezifischen Funktionsstörungen der Basalganglien und assoziierten Netzwerken einhergehen, ist bekannt, dass neurochirurgische Eingriffe in die dysfunktionalen Strukturen und Bahnen dieser neuronalen Kreisläufe klinische Symptome reduzieren können. Das lange Zeit übliche Verfahren der Ablation wurde in den letzten Jahren weitgehend durch die reversible und regulierbare hochfrequente tiefe Hirnstimulation (HF-THS) weitgehend abgelöst, die inzwischen für die Behandlung des Morbus Parkinson (Deuschl et al. 2006), der Dystonie (Kupsch et al. 2006) und des essentiellen Tremors (Schuurman et al. 2008) zugelassen ist.

Inzwischen wird die tiefe Hirnstimulation auch für einige therapierefraktäre *psychiatrische* Erkrankungen wie Sucht (Müller et al. 2009) oder Depression (Allendes et al. 2008; Mayberg et al. 2005; Bewernick et al. 2010) eingesetzt, oder ihre Anwendung wird wie bei der Schizophrenie diskutiert (Greenberg et al. 2008).

Die erste Veröffentlichung zur tiefen Hirnstimulation therapierefraktärer Zwangsstörung erschien 1999 im Lancet (Nuttin et al. 1999). In den darauf folgenden Jahren konnten positive Effekte durch die Stimulation in unterschiedlichen Arealen gezeigt werden (vgl. Tabelle 1) (Kuhn et al. 2010).

Die Therapie bewirkte jedoch nur bei einem Teil der Patienten eine Abschwächung der Symptome. Bei einigen Patienten zeigte die Stimulation keine Wirkung und in einigen Fällen kam es zu schwerwiegenden, wenn auch meist vorübergehenden Nebenwirkungen (Mallet et al. 2008). Die Dauer und die Stärke der Applizierung waren in den verschiedenen Studien unterschiedlich. Oft führten erst hohe Stromstärken zum Erreichen eines Effekts (Gabriëls et al. 2003; Abelson et al. 2005). Die vorliegenden Befunde zeigen unter anderem, dass das optimale

## Einführung

Zielgebiet noch nicht sicher definiert ist, und verdeutlichen, dass noch Bedarf an dem Auffinden und der Analyse möglicher HF-THS-Zielregionen und an Parametern zur Verbesserung der Behandlung von ansonsten therapieresistenten Zwangsstörungen besteht.

**Tabelle 1: Klinische Studien mit Zielarealen der HF-THS bei Zwangsstörungen (Lakhan et al. 2010)**

<b>Zielareal</b>	<b>Studien</b>
<i>Ventraler Nucleus Caudatus</i>	Aouizerate et al. 2004 Aouizerate et al. 2009
<i>Nucleus Accumbens (NAc/s)</i>	Sturm et al. 2003 Aouizerate et al. 2009 Huff et al. 2010
<i>Nucleus Subthalamicus (STN)</i>	Mallet et al. 2002 Fontaine et al. 2004 Mallet et al. 2008
<i>vorderer Schenkel der internen Kapsel</i>	Nuttin et al. 1999 Anderson et al. 2003 Cosyns et al. 2003 Gabriëls et al. 2003 Abelson et al. 2005 Van Laere et al. 2006 Nuttin et al. 2008 Greenberg et al. 2010

### **1.2 Ausgangslage**

Zur systematischen Untersuchung möglicher HF-THS-Zielareale eignen sich Tiermodelle. In ihnen lassen sich in kontrollierter Umgebung die für die Erkrankung relevanten unterschiedlichen Hirnareale selektiv beeinflussen. Die für das Krankheitsbild charakteristischen Symptome werden beobachtet und die durch die HF-THS hervorgerufenen Veränderungen der Symptomatik können in Bezug zum jeweils stimulierten Areal isoliert beurteilt werden. Die Ergebnisse der Manipulation unterschiedlicher Areale lassen sich vergleichen und pathophysiologische Kreisläufe neuronaler Netzwerke können gezielt untersucht werden.

Die Auswirkungen hochfrequenter HF-THS auf zwanghaftes Verhalten wurden bislang hauptsächlich an drei Rattenmodellen untersucht. (1) Im Signal Attenuation (SA) Modell führt die Reduzierung eines externen Signals, das eine Belohnungsausgabe als Resultat einer

## Einführung

erfolgreich ausgeführten erlernten Handlung anzeigt, unter Extinktionsbedingungen zu der exzessiven Ausübung dieser Handlung ohne Belohnungseinforderung. (2) Im Schedule-Induced Polydipsia (SIP) Modell induziert eine nur intermittierende Futtergabe in futterdeprivierten Ratten exzessives Trinkverhalten. (3) Im Quinpirol- (QNP-) Modell führt die chronisch intermittierende Gabe des Dopamin D2/D3-Agonisten Quinpirol zur Induktion repetitiver Verhaltensweisen und ritualisierter Bewegungsmuster.

Mit Hilfe dieser Rattenmodelle wurden bereits der Nucleus Subthalamicus (STN) (Winter et al. 2008c; Klavir et al. 2009), der Nucleus Accumbens (NAcc) (Mundt et al. 2009), der Globus Pallidus Internus (GPi) und Externus (GPe) (Klavir et al. 2010), der Mediodorsale Thalamus (MD) und der Basal Nucleus der Stria Terminalis (BDST) (van Kuyck et al. 2008) untersucht. In allen Arealen konnte unter Stimulation antikompulsive Wirkungen beobachtet werden. Allerdings unterschieden sich diese in Ausprägung und Spezifität.

Für die Übertragbarkeit tierexperimentell gewonnener Ergebnisse auf die Anwendung am Menschen ist die Validität der verwendeten Modelle ausschlaggebend. Tiermodelle psychiatrischer Erkrankungen sind keine exakten Replika des natürlich auftretenden klinischen Krankheitsbildes beim Menschen. Sie vermögen nicht ein psychiatrisches Krankheitsbild in seiner Gesamtheit zu modellieren. Sie können jedoch eine der Krankheit in Ursache, Symptomatik und Symptomveränderung unter Behandlung entsprechende Darstellung sein. Dabei müssen die physiologischen Grundvorgänge und der untersuchte „outcome“-Parameter zwischen Modell und modellierter Gegebenheit vergleichbar sein. Die Ähnlichkeit zwischen Modell und Vorbild wird durch Augenscheinvalidität, prädiktive Validität und Konstruktvalidität erfasst, deren Werte möglichst hoch sein sollten (Winter et al. 2010). Die Modelle der aufgeführten Studien (vgl. Tabelle 2) erfüllen dies in unterschiedlichem Maße.

## Einführung

**Tabelle 2: Zielareale der Tiermodelle**

<b>Zielareal</b>	<b>Studien</b>	<b>Modell</b>	<b>Effekt</b>
<i>Mediodorsaler Thalamus (MD)</i>	van Kuyck et al. 2008	SIP	unspezifisch
<i>Bed Nucleus der Stria Terminalis (BDST)</i>	van Kuyck et al. 2008	SIP	unspezifisch
<i>Nucleus Accumbens (Nac/s)</i>	Mundt et al. 2009	QNP	spezifisch
	van Kuyck et al. 2008	SIP	unspezifisch
<i>Nucleus Subthalamicus (STN)</i>	Winter et al. 2008c	QNP	spezifisch
	Klavir et al. 2009	SA	spezifisch
<i>Globus Pallidus Int./Ext.</i>	Klavir et al. 2010	SA	spezifisch
	Djodari et al. 2011	QNP	kein Effekt(GP)
		QNP	signifikant in einem Parameter (EP)

Das im SA-Modell als „zwanghaft“ benannte Verhalten ist augenscheinlich ähnlich zu dem hemmungslosen und sinnwidrigen Verhalten im Rahmen einer Zwangsstörung. Außerdem spricht das Verhalten auf gleiche Weise wie bei der Zwangsstörung auf die pharmakologische Behandlung an. Es besitzt damit eine hohe Augenschein- und prädiktive Validität (Joel 2006). Das SIP-Modell hat eine dem SA-Modell vergleichbare prädiktive Validität. Ausgehend von der Annahme, dass zwanghaftes Verhalten im Rahmen der Zwangsstörungen übermäßige Ausübungen natürlicher Handlungen sind, ist auch eine hohe Augenscheinvalidität vorhanden. Die Bedeutung des dopaminergen Systems im Rahmen der Zwangsstörungen ist Grundlage des pharmakologischen QNP-Modells im Sinne einer hohen Konstruktvalidität. Eine hohe Augenscheinvalidität besteht aufgrund der phänomenologischen Ähnlichkeit zwischen Modell und modellierter Erkrankung (Zadicario et al. 2007). Das QNP-induzierte zwanghafte Verhalten kann pharmakologisch reduziert werden (Szechtman et al. 1998). Somit hat das QNP-Modell auch eine hohe prädiktive Validität.

Die translationale Bedeutung tierexperimentell erhobener Daten wird verstärkt, indem Untersuchungen an verschiedenen Tiermodellen durchgeführt werden, die in Bezug auf die Verhaltensinduktion, das Verhalten selbst und das Ansprechen auf die pharmakologische Therapie voneinander abweichen. Somit kann die Heterogenität der modellierten Erkrankung berücksichtigt werden. Ein in unterschiedlichen Modellen reproduzierter Verhaltenseffekt ist mit höherer Wahrscheinlichkeit ein bedeutsamer Effekt und weniger ein modellspezifischer, der möglicherweise überhaupt nicht mit der modellierten Erkrankung in Beziehung steht.

Tatsächlich konnten Arbeiten in unterschiedlichen Rattenmodellen zeigen, dass die HF-THS des Nucleus Subthalamicus das zwanghafte Verhalten von Ratten lindert (Klavir et al. 2009; Winter et al. 2008c).

Der Nucleus Subthalamicus als Zielareal der HF-THS ist eine Schlüsselstruktur des Basalganglien-Thalamo-Kortikalen Regelkreises. Die bisher gewonnenen Ergebnisse und die Pathophysiologie der Zwangsstörung legen nahe, dass die Stimulation weiterer Bestandteile dieses Regelkreises positive Effekte bei der Behandlung bringen könnte (Saxena et al. 2008; Lipsman et al. 2007; Graybiel 2005). Es wird angenommen, dass die Dysfunktion des Regelkreises durch eine relative Aktivitätsabnahme des indirekten Wegs (Globus Pallidus Externus – Nucleus Subthalamicus) im Vergleich zum direkten Weg (Globus Pallidus Internus – Thalamus) hervorgerufen wird (Lipsman et al. 2007). Der Nucleus Subthalamicus steht in direkter Verbindung mit dem internen und dem externen Teil des Globus Pallidus. Dies lässt eine hohe pathophysiologische Relevanz des Globus Pallidus vermuten und macht ihn zu einer interessanten Zielstruktur für die HF-THS mit potentieller therapeutischer Relevanz.

Klinische Fallberichte über Patienten, die bei bilateraler Schädigung des Globus Pallidus Symptome von Zwangsstörungen zeigten (Demirkol et al. 1999; Escalona et al. 1997), das Vorliegen von MRI-Hyperintensität des Globus Pallidus bei Zwangsstörungen (Amat et al. 2006) und die Volumenveränderungen dieses Kerngebietes bei Zwangsgestörten im Vergleich zu Gesunden (Huyser et al. 2009; Giedd et al. 2000) sprechen für die große Bedeutung des Globus Pallidus in der Pathophysiologie der Erkrankung.

Passend dazu konnte unsere Arbeitsgruppe in Kooperation mit Daphna Joel (Israel) im SA-Modell der Ratte eine spezifischen Reduktion des zwanghaften Verhaltens unter HF-THS des Globus Pallidus (GP, Äquivalent zum humanen GP *externus*) und des Nucleus Entopeduncularis (Äquivalent zum humanen GP *internus*) beobachten. Im Weiteren sollte nun der Nucleus Entopeduncularis und der Globus Pallidus im QNP-Modell untersucht werden.

### **1.3 Zielstellung**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Wirkung von HF-THS des Nucleus Entopeduncularis auf das zwanghafte Verhalten von Ratten im QNP-Tiermodell. Um Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden Mechanismen der HF-THS zu ziehen, werden auch die

## Einführung

Wirkungen pharmakologischer Inhibition mittels Muskimol-Applikation in den Nucleus Entopeduncularis auf das Verhalten untersucht. Vorangehend wurde in unserer Arbeitsgruppe die Wirkung der HF-THS auf den Globus Pallidus im QNP-Modell untersucht. Ergebnisse dazu werden in dieser Arbeit nur am Rande vorgestellt (vgl. Kapitell 4.4).

Neben dem zu erwartenden Erkenntnisgewinn zur Möglichkeit (kausal)-therapeutischer Intervention in der Behandlung einer ansonsten therapierefraktären Patientengruppe, sollen in der vorliegenden Arbeit auch Erkenntnisse über die der Zwangsstörung zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sowie über die daran beteiligten neuronalen Netzwerke erlangt werden. Hierzu bietet die HF-THS in der experimentellen Nutzung gute Möglichkeiten. Die selektive elektrische Stimulation subkortikaler Hirnstrukturen moduliert nicht nur unmittelbar deren Funktion, sondern beeinflusst auch das neuronale Netzwerk, das mit dem stimulierten Gebiet verbunden ist. Durch die Möglichkeit, selektiv den Aktivitätszustand einzelner Komponenten neuronaler Netzwerke zu verändern (McCracken et al. 2009), lassen sich Erkenntnisse über die Verschaltung der für die Zwangsstörung relevanter Areale, die Pathophysiologie dieser Erkrankung und die Mechanismen, die für die Wirkung der HF-THS auf das zwanghafte Verhalten verantwortlich sind, gewinnen.

*Folgende Arbeitshypothesen werden verfolgt:*

1. Tiere entwickeln innerhalb von fünf Wochen ein zwanghaftes Verhalten.
2. Die hochfrequente tiefe Hirnstimulation des Nucleus Entopeduncularis reduziert parameterabhängig zwanghaftes Verhalten.
3. Der Effekt der pharmakologischen Inhibition des Nucleus Entopeduncularis durch Muskimol entspricht dem der hochfrequenten tiefen Hirnstimulation.

## **2 Methodik**

### ***2.1 Tiere***

Für die Versuche wurden  $n = 78$  männliche Wistarratten des Stammes HSDWIN: WU verwendet (Harlan-Winkelmann, Borcheln, Deutschland, Gewicht: 220 - 450 g während der Studie). Die Versuchstiere wurden während der gesamten Zeit der Versuche einzeln in temperatur- und feuchtigkeitskontrollierter Umgebung in standardisierten Käfigen gehalten. Die Fütterung erfolgte mit Altromin® 1324 Standarddiät (Altromin, Lage-Lippe, Deutschland), das ebenso wie Wasser frei zur Verfügung stand. Die Tiere unterlagen einem 12-stündigen Tag-Nacht-Rhythmus, mit einer Helligkeitsphase von 6:00 bis 18:00 Uhr. Die Temperatur des Tierstalls betrug konstant 18° C und die Luftfeuchtigkeit lag bei 50%.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Tierversuche sind Teil eines Gesamtprojektes zur Untersuchung der HF-THS bei zwanghaftem Verhalten der Ratte, in Kooperation mit Daphna Joel, Tel Aviv University, Israel. Die Versuche wurden gemäß den EU-Richtlinien zum Umgang mit Labortieren vom 24. November 1986 (86/609/EEC) durchgeführt, oblagen den Bestimmungen des Tierschutzgesetzes § 8 Absatz 1 (Bundesgesetz) und wurden von der Senatsverwaltung für Gesundheit Berlin bzw. der zuständigen israelischen Behörde genehmigt. Die Anzahl der Versuchstiere wurde so gering wie möglich und die Dauer der operativen Eingriffe so kurz wie möglich gehalten.

### ***2.2 Aufbau und Vorgehensweise***

Fünf Tage vor Durchführung der Experimente wurden die Ratten zur Eingewöhnung täglich für zwei Minuten „gehandelt“ (die Tiere wurden gestreichelt, in die Hand genommen und somit an den Umgang mit dem Laborpersonal gewöhnt). Das Experiment bestand aus zwei Versuchsphasen. In der ersten ging es um die Konditionierung der Tiere, in der zweiten um die Applizierung der HF-THS bzw. um die pharmakologische Inhibierung.

#### *Phase 1*

Nach der Eingewöhnungszeit wurden die Tiere randomisiert in zwei Gruppen unterteilt (vgl. Tabelle 3). Eine Gruppe ( $n = 51$ ), bei der die Entwicklung zu zwanghaftem Verhalten angestrebt wurde, erhielt zweimal wöchentlich, insgesamt zehn in den Nacken applizierte subkutane

## Methodik

Injektionen 0,5 mg/kg Körpergewicht Quinpirol (gelöst in physiologischer NaCl-Lösung; Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland). Eine Kontrollgruppe (n = 27) erhielt entsprechende Injektionen von physiologischer NaCl-Lösung. 15 Minuten nach jeder Injektion wurden die Tiere für 30 Minuten zum freien Laufen auf die Mitte eines „offenes Feld“ gesetzt. In einem Versuchszyklus wurden jeweils 20 Tiere untersucht. Zehn Tiere liefen immer montags und donnerstags, die anderen dienstags und freitags, jeweils zur gleichen Uhrzeit. Die Läufe fanden zwischen 7:00 und 14:00 Uhr statt.

Eine Glasplatte mit einer Größe von 140 cm x 140 cm war 20 cm über dem Boden platziert. Sie lag auf einem weißen Untergrund und war in 25 gleich große mit schwarzem Klebeband markierte Subareale untergliedert (vgl. Abbildung 1). An vier solchen Subarealen waren kleine Plexiglas-Kästchen auf der Glasscheibe fixiert. Diese dienten den Versuchstieren als Häuschen (Szechtman et al. 1998).

**Tabelle 3: Gruppen der Phase 1**

QNP-vorbehandelt	51
Kontrollgruppe (NaCl)	27
Insgesamt	78

Wie vorangegangene Arbeiten zeigten, ist bei regelmäßiger Gabe von QNP nach acht bis zehn Injektionen (Einat et al. 1993; Szechtman et al. 1994a) zwanghaftes Verhalten zuverlässig zu beobachten (Szechtman et al. 1998).

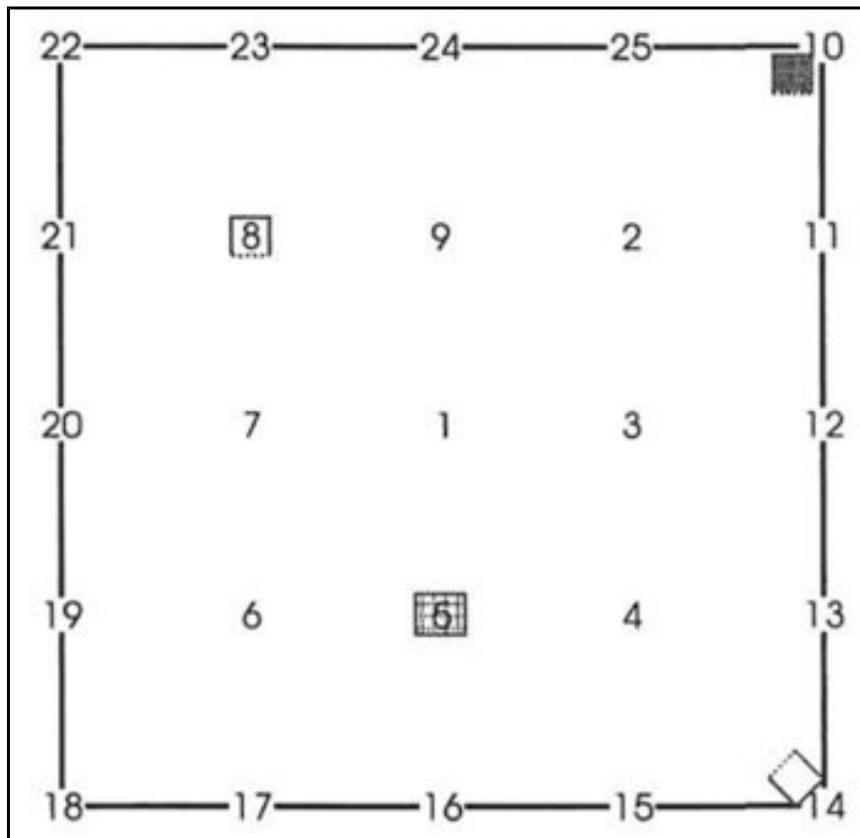


Abbildung 1: Das offene Feld (Szechtman et al. 1998)

Das Verhalten der Ratten wurde während der 30 minütigen Läufe kontinuierlich mit einer Videokamera (Panasonic F15, Panasonic Deutschland, Hamburg, Deutschland) aufgenommen und mithilfe eines Videorecorders (LG PDC/UPS LV4747, LG Electronics Deutschland, Willich, Deutschland) auf einen Computer (Maxdata Pentium 4 mit WindowsXP, MAXDATA GmbH, Marl, Deutschland) übertragen. Das Programm TSE VideoMot 2 System (Technical & Scientific Equipment, Bad Homburg, Deutschland) wurde zur Analyse des lokomotorischen Verhaltens der Tiere genutzt.

Folgende Messwerte wurden während jedes Laufes erhoben:

1. zurückgelegte Gesamtdistanz in Metern
2. Anzahl aller Besuche jedes einzelnen der 25 Subareale
3. durchschnittliche Rückkehrzeit in Sekunden zu einem bestimmten Subareal, d.h. Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Besuchen des selben Areals
4. durchschnittliche Aufenthaltsdauer in Sekunden auf einem bestimmten Subareal
5. durchschnittliche Anzahl von Besuchen anderer Subareale vor Rückkehr zu einem bestimmten Subareal

Für jede Ratte wurde das Subareal, auf dem sie sich während eines Laufs am längsten aufhielt, als *Homebase* (HB) definiert (Eilam et al. 1989).

Das zwanghafte Verhalten wurde im Verhältnis zur HB definiert. Nach Szechtman (Szechtman et al. 1998) liegt zwanghaftes Verhalten vor, wenn eine Ratte folgende drei Verhaltensweisen jeweils im Vergleich zu den Kontrollratten zeigt:

1. sie kehrt insgesamt signifikant häufiger zu ihrer Homebase zurück
2. sie sucht die Homebase signifikant zügiger erneut auf
3. sie besucht signifikant weniger Subareale auf dem Rückweg zu ihrer Homebase

Auf Grundlage dessen wurden drei Messgrößen ermittelt:

1. die Gesamtanzahl der Homebase-Besuche
2. die durchschnittliche, für die Rückkehr zur Homebase erforderliche Zeit
3. die durchschnittliche Anzahl von Besuchen anderer Subareale vor Rückkehr zur Homebase

Wiederholte Verabreichung von Quinpirol führt zu einer Steigerung der Bewegung (Lokomotion) (Szechtman et al. 1994a; Szumlinski et al. 1997). Um das zwanghafte Verhalten in relativer Unabhängigkeit von der Lokomotion beurteilen zu können, wurde ein arithmetischer Parameter eingesetzt. Die Summe aller von einer Ratte während des gesamten Versuchslaufs eingelegten Besuche wurde durch die Anzahl der aufgesuchten Subareale dividiert, d.h es wurde die durchschnittliche Anzahl der Besuche je Subareal ermittelt (Aufenthaltshäufigkeit/ Areal). Weiter wurde das Verhältnis von beobachteten HB-Besuchen zu der Aufenthaltshäufigkeit/ Areal berechnet (relative HB-Besuche bzw. observed/ expected). Das Verhältnis der Anzahl von HB-Besuchen zur durchschnittlichen Aufenthaltshäufigkeit/ Areal ist ein Maß für die Bevorzugung der HB und damit der Intensität des Zwangverhaltens (Szechtman et al. 1998; Winter et al. 2008c; Mundt et al. 2009).

Nach dem zehnten Lauf wurden die QNP-vorbehandelten Tiere randomisiert in eine Gruppe für Hochfrequenzstimulation (HFS) und eine andere Gruppe Muskimol-Applikation unterteilt. Ebenso wurden die NaCl-Kontroll-Tiere in zwei Gruppen unterteilt. Außerdem wurde jeweils eine Gruppe von Schein-OP-Tieren gebildet (vgl. Abbildung 2).

## Methodik

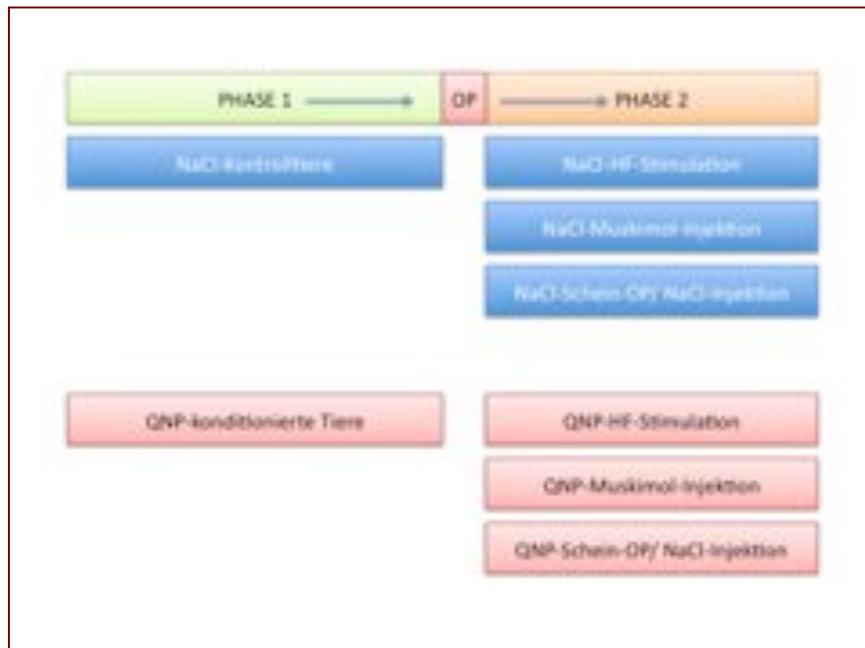


Abbildung 2: Aufteilung der Gruppen in Phase 1 und Phase 2

Ratten der HFS-Gruppen wurden einer bilateralen Implantation von Elektroden (Platinum Iridium, Nano Biosensors, We Sense LTD, Nazareth, Israel; vgl. Abbildung 3) unterzogen, die anderen Tiere einer bilateralen Implantation von Führungskanälen. Drei Tage nach erfolgter Operation wurde die Beobachtung des Lokomotionsverhaltens fortgesetzt. Die Stimulationen und Muskimol-Applikationen begannen eine Woche nach den Operationen. Zu diesem Zeitpunkt sind keine Nachwirkungen des Eingriffes zu erwarten (Mundt et al. 2009; Winter et al. 2008c).

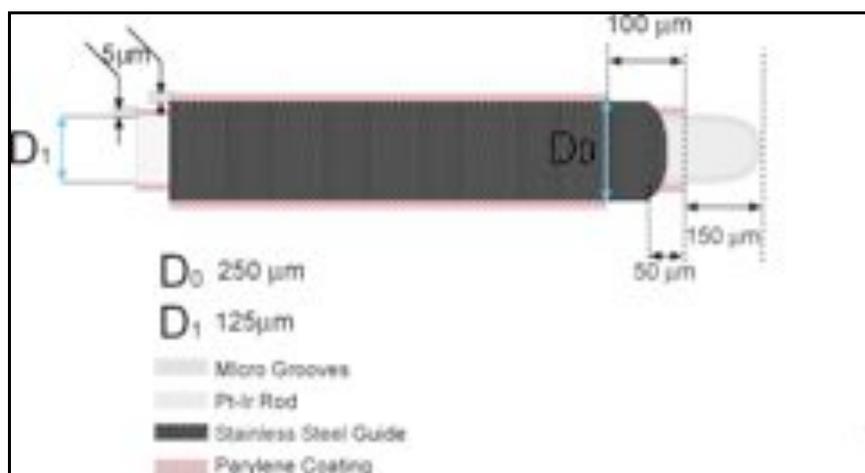


Abbildung 3: Schema der implantierten Elektrode

*Phase 2*

In der zweiten Phase des Experiments wurden die Wirkung der Hochfrequenzstimulation des EP und die Wirkung von Muscimol durch Mikroinjektion in den EP auf das Verhalten der Ratten untersucht. Außerdem wurde als Kontrolle sowohl das Verhalten von QNP-vorbehandelten als auch von NaCl-vorbehandelten Tieren, die keine Intervention erhielten, untersucht (Schein-OP bzw. NaCl-Injektion, vgl. Abbildung 2).

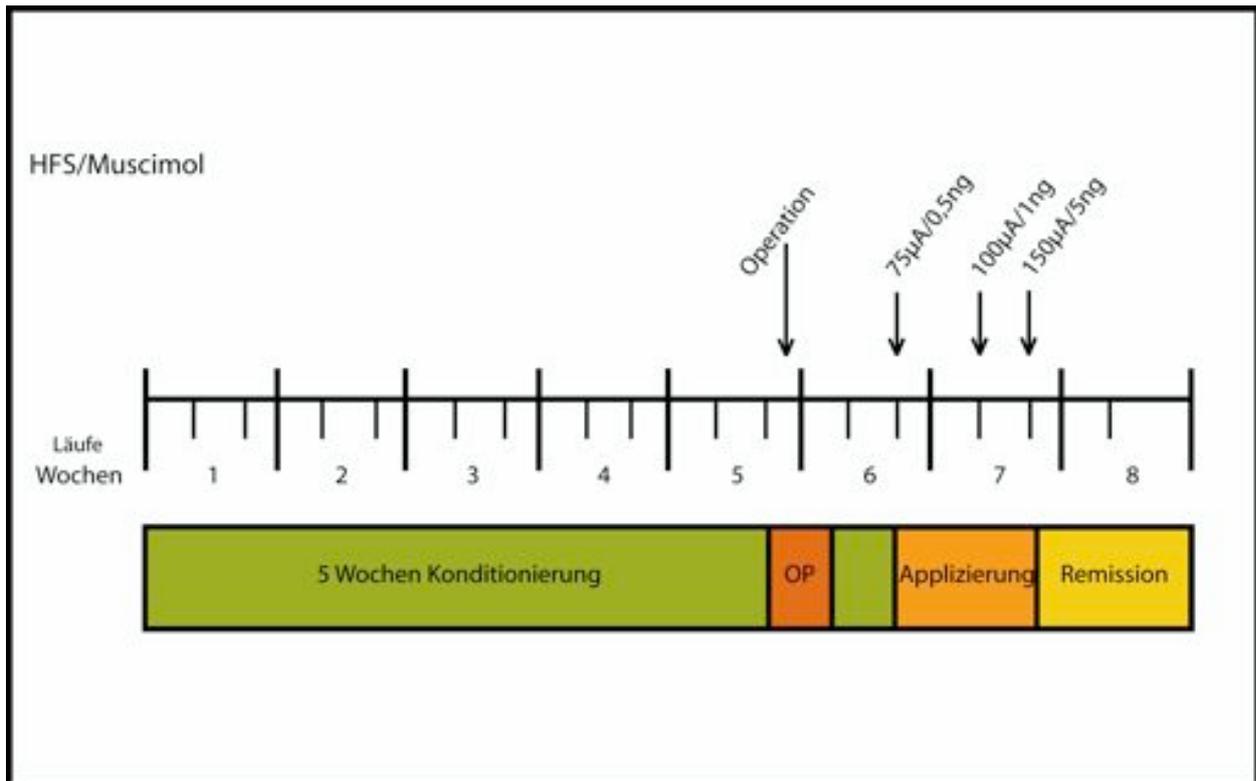


Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf eines Versuchszyklus

Sowohl den Kontroll- als auch den QNP-vorbehandelten Tieren wurden im gewohnten Rhythmus weitere 5 Injektionen von QNP bzw. NaCl verabreicht. Im Anschluss an jede Injektion fanden Versuchsläufe im offenen Feld statt.

Während der Läufe 12, 13 und 14 wurden Tiere der HFS-Gruppe mit unterschiedlichen Stromstärken stimuliert. Während des Laufes 12 wurden 75 µA appliziert, bei Lauf 13 100 µA und bei Lauf 14 150 µA.

Tieren der Gruppe für pharmakologische Beeinflussung wurde während der Läufe 12 bis 14 Muscimol in Dosen von 0,5 ng bei Lauf 12, 1,0 ng bei Lauf 13 und 5,0 ng bei dem 14. Lauf

lokal durch Führungskanülen beidseits in den EP appliziert. Muskimol wurde hierzu jeweils in 0,5 µl NaCl gelöst. Vor dem 15. Lauf (Remission) wurde beidseits 0,5 µl NaCl anstelle von Muskimol injiziert.

In beiden Gruppen wurde sowohl die HFS als auch die Mikroinjektion eine Woche nach der Operation, die zum Einbauen der Elektroden bzw. der Führungskanäle erforderlich war, durchgeführt. Somit wurde der für die Heilung des während der Operation beschädigten Gewebes notwendige Zeitraum gewährleistet (Baunez et al. 2007; Bressand et al. 2002; Mundt et al. 2009; Winter et al. 2008c).

Frühere Arbeiten hatten gezeigt, dass sich drei bis vier Tage nach Stimulation bzw. nach der Muskimol-Applizierung keine Nachwirkungen dieser Maßnahmen mehr feststellen ließen (Baunez et al. 1999; Baunez et al. 2005; Mundt et al. 2009; Winter et al. 2008c). Somit konnte der Abstand zwischen den Versuchsläufen mit den unterschiedlichen Stromstärken bzw. den unterschiedlichen Dosierungen gering gehalten werden. Ein 15. Lauf drei Tage nach der letzten Applizierung diente als Remissionslauf zur Beurteilung der Reversibilität. Hierbei liefen die HFS-Tiere ohne Stimulation. Den Muskimol-Tieren wurde in diesem Lauf NaCl verabreicht.

Um die Wirkung des operativen Eingriffs auf das Verhalten zu erfassen, wurde randomisiert eine Gruppe von Schein-OP-Tieren gebildet, die mit Elektroden versehen in gleicher Weise wie die HFS-Tiere mit dem Stimulationsgerät verbunden wurden, bei denen allerdings eine Stimulation während der Läufe 12 bis 14 ausblieb. Analog dazu wurde eine Kontrollgruppe für die pharmakologische Inaktivierung gebildet. Diesen Tieren wurde während der Läufe 12 bis 14 ein der Muskimol-Injektion entsprechendes Volumen NaCl verabreicht.

### **2.3 Operationsvorgehen**

Die Tiere wurden mit Pentobarbital (60 mg/kg Körpergewicht) narkotisiert und in einen stereotaktischen Rahmen (Kopf 1430, David Kopf Instruments, Tujungry, USA) fixiert. Die Inzisiv-Leiste war auf 3,3 mm unterhalb der Interaural-Linie gestellt. Die Schädeldecke wurde präpariert, um das Bregma freizulegen.

Zur zielgenauen bilaterale Implantation der Elektroden in den EP wurden mit Hilfe des Ratten-Hirn-Atlas von Paxinos und Watson (Paxinos et Watson 1998) die Interaural- (6,4 mm Posterior,

2,6 mm Lateral, 2,2 mm Dorsal) und Bregma- (2,6 mm Posterior, 2,6 mm Lateral, 7,4 mm Ventral der Dura) Koordinaten ermittelt. Ausgehend von diesen zwei Punkten ermöglichen es die Durchschnittswerte, individuelle anatomische Unterschiede der Ratten zu berücksichtigen. Nach Bohrung von kleinen Löchern in die Schädeldecke ( $\varnothing$  2 mm) wurden die Elektroden in das Gehirn der Ratte eingesetzt. Die Elektroden wurden an der Schädeloberfläche mit rostfreien Stahlschrauben und Zahnzement (Technovit®, Heraeus-Kulzer, Hanau, Deutschland) fixiert.

Zur Implantation der Führungskanäle für die pharmakologische Inaktivierung wurde analog zur Implantation der Elektroden vorgegangen. Zur Positionsbestimmung der Führungskanäle wurde ein 5mm weiter ventral gelegener Wert (Interaural Dorsal 7,2 mm, Bregma Ventral 2,2 mm) gewählt, sodass die Injektionskanülen bei Applizierung des Pharmakons über die Führungskanäle hinaus reichen. Nach vollzogener Implantation verblieben Drähtchen in den Führungskanälen, um ihre Verstopfung zu verhindern (Winter et al. 2008c).

### **2.4 Stimulation**

Die Hochfrequenzstimulation des EP erfolgte mit einem isolierten Stimulationsgerät (Stimulus Generator 1004, Multi Channel Systems, Reutlingen, Deutschland). Die Elektroden waren mit dem Stimulator über isolierte Kabel verbunden. Diese verliefen an der Decke des Raumes in dem die Verhaltensversuche durchgeführt wurden. Um größtmögliche Bewegungsfreiheit zu gewährleisten, waren die Kabel an der Deckenmitte über eine frei drehbare RJ-Steckerverbindung und ein flexibles Spiralkabel mit den in den EP implantierten Elektroden verbunden. Diese Vorrichtung erlaubte den Ratten, sich ohne Einschränkungen auf dem gesamten offenen Feld während der HFS- bzw. Kontroll-Versuche frei zu drehen und zu bewegen (vgl. Abbildung 5).

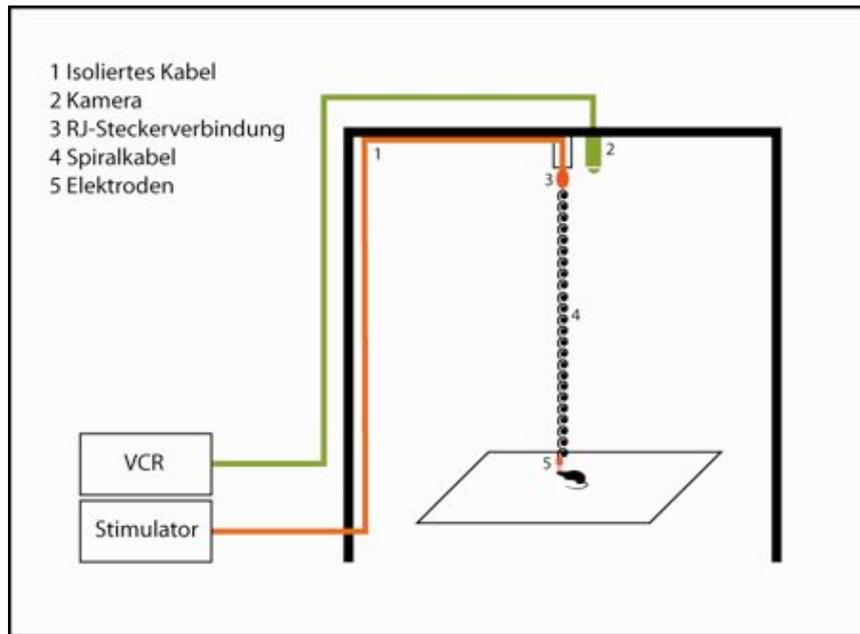


Abbildung 5: Stimulations- und Aufnahmevorrichtung

Stimuliert wurde mit Rechteckimpulsen einer Wiederholungsfrequenz von 130 Hz, bei einer Dauer des Einzelpulses von 60  $\mu\text{sec}$ . Bei Lauf 12 erfolgte die Stimulation mit einer Amplitude des Einzelpulses von 75  $\mu\text{A}$ , bei Lauf 13 mit 100  $\mu\text{A}$  und bei Lauf 14 mit 150  $\mu\text{A}$ . Die Stimulation wurde mit Beginn des Verhaltensversuchs, 15 Minuten nach der subkutanen QNP- oder NaCl-Injektion, auf dem offenen Feld gestartet und währte 30 Minuten (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Stimulationsparameter

Lauf	12	13	14	15
60 $\mu\text{sec}$ bei 130 Hz	75 $\mu\text{A}$	100 $\mu\text{A}$	150 $\mu\text{A}$	0 $\mu\text{A}$

Es wurden Stromstärken gewählt, die sich in vorangegangenen Untersuchungen zur HF-THS anderer Kerngebiete in unterschiedlichen Rattenmodellen bewährt hatten. Somit konnte die Vergleichbarkeit gewährleistet werden (Winter et al. 2008a; Klavir et al. 2009; Mundt et al. 2009). Um möglichst realistische Bedingungen zu erreichen, ähneln diese Stromstärken auch den in der Klinik gebräuchlichen Werten (Mataix-Cols et al. 2004; Sturm et al. 2003; Okun et al. 2007; Moro et al. 2002; Hamani et al. 2010a). Der Lauf 15 erfolgte ohne Stimulation.

## 2.5 Systemische und Lokale Applizierung der Medikamente

QNP Hydrochlorid (Sigma® Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Deutschland) wurde mit 0,9 % NaCl zu einer Konzentration von 0,5 mg/ml gemischt und subkutan in den Nacken der Ratte bei einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht injiziert. Den Kontrolltieren wurde ein entsprechendes Volumen NaCl gespritzt.

Muskimol (Sigma® Aldrich Chemie GmbH) wurde in 0.9% NaCl zu Dosen von 0,5 ng, 1,0 ng und 5,0 ng pro 0,5 µl angesetzt (vgl. Tabelle 5). Ein Volumen von 0,5 µl dieser NaCl- und Muskimol-Lösungen wurden jeweils direkt vor der subkutanen Injektionen von Quinpirol bzw. NaCl in die EP-Kanäle appliziert.

**Tabelle 5: Dosierung von Muskimol**

Lauf	12	13	14	15
Dosierung	0,5 ng	1,0 ng	5,0 ng	NaCl

Diese Dosierungen zeigten bei Applikation in den STN in verschiedenen Tiermodellen eine Verbesserung der Zwangssymptomatik. Höhere Dosierungen führten zu einer Beeinträchtigung der Motorik (Winter et al. 2008a; Klavir et al. 2009).

Die Tiere wurden für die Muskimol-Applizierung in einer Kammer mit in Isofluran-getränktem Zellstoff (Forene®, Abott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland) sediert (Klavir et al. 2009). Rostfreie Injektionskanülen (Länge 1,5 cm, ø 0,21 mm) wurden so in die Führungskanäle (Länge 1,0 cm, ø 0,5 mm) eingeführt, dass sie 5,0 mm über deren Spitze hervorragten. Die Kanülen waren mit einem feinen Polyethylenschlauch mit einer 20 µl Mikroinjektionsspritze (CR-700-20, Hamilton Co., Reno, U.S.A.) verbunden und wurden vor der Einführung in die Führungskanäle mit den Infusionslösungen gefüllt. Muskimol bzw. NaCl wurde über die Apparatur für eine Minute kontinuierlich verabreicht, bis das injizierte Volumen 0,5 µl erreicht hatte. Die Injektionskanülen wurden für eine weitere Minute in den Führungskanälen belassen, bevor sie langsam entfernt und wieder durch die Drähtchen zur Gewährleistung der Durchgängigkeit ersetzt wurden.

## **2.6 Histologie**

Nach dem 15. Lauf wurden die Tiere nach Anästhesierung mit Chloralhydrat (50 mg/kg, Merck Pharma GmbH, Darmstadt, Deutschland) dekapitiert. Die Gehirne wurden entfernt und im Ganzen in einer 4 % Paraformaldehyd-Lösung bei einer Temperatur von 4 °C aufbewahrt. Mit Flüssigstickstoff vorgekühltem Isopentan wurden die Präparate auf eine Temperatur zwischen -60 °C und -80 °C gebracht, sodass mit Hilfe eines Kryostats (Cryocut 1800, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland) 25 µm dünne Koronalschnitte angefertigt werden konnten. Es wurde eine 0,5 – 1 % Nisselfärbung angefertigt. Zur Kontrolle der Position der Elektroden bzw. der Führungskanäle diente der Atlas von Paxinos und Watson (Paxinos et Watson 1998). Für die statistische Analyse der Ergebnisse wurden nur Tiere verwendet, bei denen die Elektroden bzw. die Kanäle an den korrekten Positionen vorgefunden wurden.

## **2.7 Statistische Analyse**

Die statistische Analyse entsprach denen vorangegangener Arbeiten (Winter et al. 2008c; Mundt et al. 2009), um eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen stimulierten und pharmakologisch inhibierten Nuclei zu gewährleisten.

### *Phase 1*

Die Signifikanz des Unterschiedes im Verhalten der zwei Gruppen (QNP und NaCl) wurde im letzten Lauf der Phase 1 (Lauf 10) mittels *t-tests* geprüft.

### *Phase 2*

Um die unterschiedlichen Behandlungen (Läufe 12 bis 15) innerhalb einer Gruppe vergleichen zu können, wurden einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt, gefolgt von dem Holm Sidak post hoc Test für den Vergleich der Stimulationsläufe und Remissionsläufe mit den Baseline-Läufen (Lauf 10).  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant erachtet (Winter et al. 2008c). Umfassendere statistische Analysen mittels GEE (generalized estimating equations) unter Verwendung des GENMOD Verfahrens ergaben, dass diese Auswertung suffizient für die Darstellung der Effekte ist (Mundt et al. 2009). Durchschnittswerte und deren Streuung sind als Mittelwert und SEM angegeben.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Platzierung der Elektroden und Führungskanäle

Insgesamt ließen sich 19 Versuchstiere nicht für die abschließende Analyse der Experimente nutzen. Sechs Tiere entwickelten in Phase 1 kein zwanghaftes Verhalten. Bei sieben Ratten wurde der Nucleus Entopedicularis nicht präzise getroffen. Bei sechs weiteren Tieren kam es zur Lösung der Elektroden bzw. Verstopfung der Mikrokanäle, sodass die Versuche abgebrochen werden mussten. Damit gingen 59 Tiere in etwa gleich großen Gruppen in die Verhaltensanalyse ein (vgl. Tabelle 6, Abbildung 6, Abbildung 7).

**Tabelle 6: Anzahl der in dem Versuch untersuchten Tiere, die in die statistische Analyse eingingen**

	Phase 1	Phase 2		
<i>Vorbehandlung</i>		<i>HFS</i>	<i>Muskimol</i>	<i>Schein-OP</i>
<i>NaCl</i>	27	8	10	9
<i>Quinpirol</i>	32	10	12	10
	59	18	22	19

## Ergebnisse

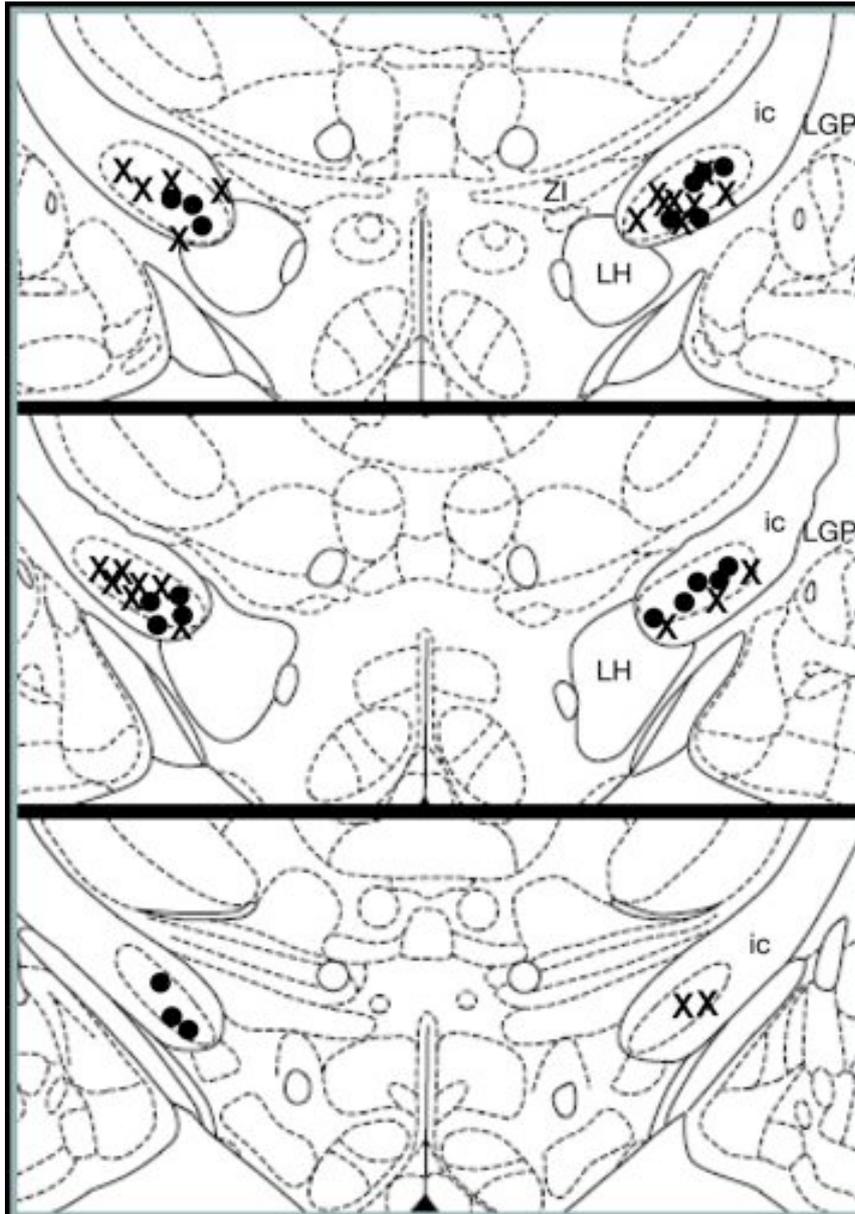


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Positionen der Elektroden (●) und der Führungskanäle (x) aller mit QNP-vorbehandelten Tiere, die elektrisch stimuliert bzw. pharmakologisch beeinflusst wurden und in die Endanalyse eingingen; von oben: Interaural 6,70 mm, Bregma -2,30 mm; Interaural 6,44 mm, Bregma -2,56 mm; Interaural 5,86 mm, Bregma -3,14 mm. LH: lateraler Hypothalamus, ic: interne Kapsel, LGP: lateraler Globus Pallidus

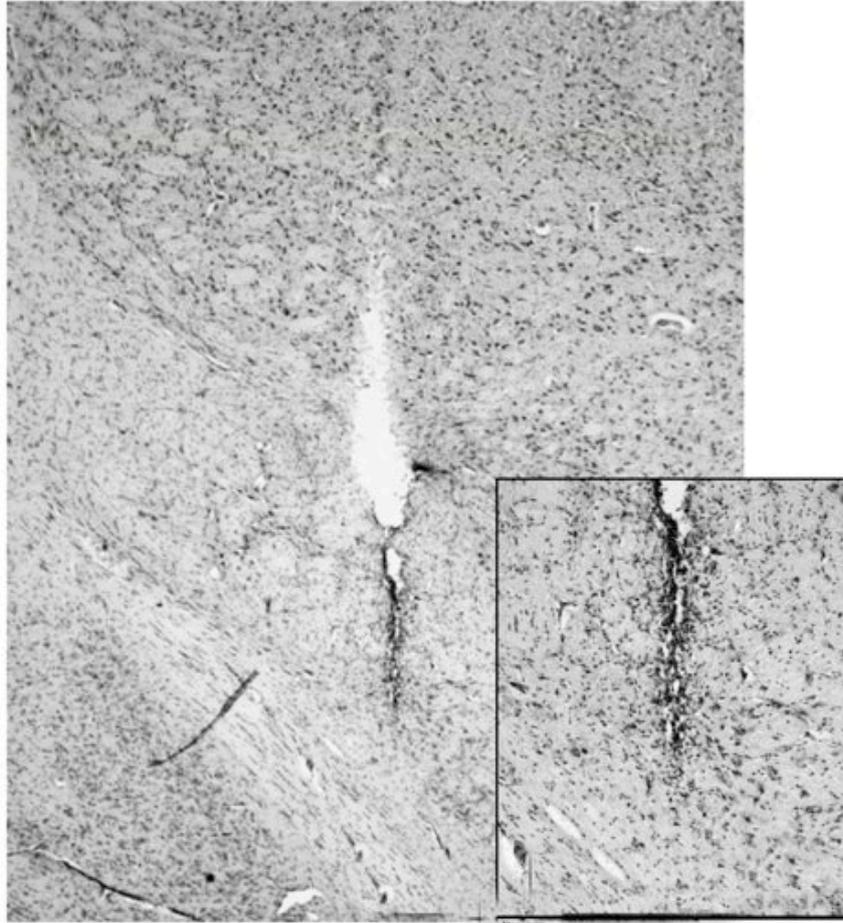


Abbildung 7: Elektrodeneinstich in Position - Die Mikrofotografie zeigt die Spitze des Elektrodeneinstichs im Koronarschnitt eines repräsentativen Versuchstiers. Der Gewebedefekt markiert den Einstichkanal zum EP. Die Schädigung des Gewebes ist deutlich zu erkennen.

## 3.2 Verhaltensdarstellung

### *Phase 1*

#### 3.2.1 QNP Gabe erzeugt zwanghaftes Verhalten

Die regelmäßige Gabe von insgesamt 10 Injektionen QNP über einen Zeitraum von fünf Wochen führte zu den von Szechtman (Szechtman et al. 1998) beschriebenen typischen Veränderungen des Verhaltens:

1. QNP-vorbehandelte Ratten besuchten ihre Homebase signifikant häufiger als NaCl-vorbehandelte Tiere (vgl. Abbildung 8,  $p < 0,001$ ). QNP-vorbehandelte Ratten besuchten *insgesamt* mehr Subareale. Das Verhältnis der Anzahl von HB-Besuche zur Anzahl der Besuche anderer Subareale (relative HB-Besuche) lag bei QNP-vorbehandelten Tieren signifikant über dem der Kontrolltiere. QNP-vorbehandelte Tiere besuchten auch *relativ* ihre HB signifikant

## Ergebnisse

häufiger als die Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 9,  $p < 0,001$ ). Beide Größen waren bereits im ersten Lauf zwischen der NaCl- und der QNP-Gruppe verschieden, wobei die Werte der Kontrollgruppe im Verlauf der fünf Wochen im Wesentlichen unverändert blieben, während sie in der QNP-Gruppe kontinuierlich im Sinne einer „Sättigung“ auf etwa das sechsfache (vgl. Abbildung 8) bzw. das Doppelte (vgl. Abbildung 9) anstiegen.

2. Die durchschnittliche Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Homebase-Besuchen (Rückkehrzeit) war in allen prä-operativen Läufen bei QNP-vorbehandelte Ratten niedriger, als in der Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 10,  $p < 0,001$ ). Beim 10. Lauf betrug die Rückkehrzeit der QNP-Tiere etwa ein Neuntel der Rückkehrzeit der Kontrolle.

3. QNP-Ratten besuchten im Vergleich zu Kontrollratten weniger Subareale vor Rückkehr zu ihrer Homebase (vgl. Abbildung 11,  $p < 0,001$ ).

4. QNP-vorbehandelte Ratten legten eine deutlich größere Gesamtstrecke ( $152,32 \pm 8,56$  m) zurück als die Tiere der Kontrollgruppe ( $62,75 \pm 6,58$ m) (vgl. Abbildung 12,  $p < 0,001$ ) (Culver et al. 2000; Einat et al. 1996).

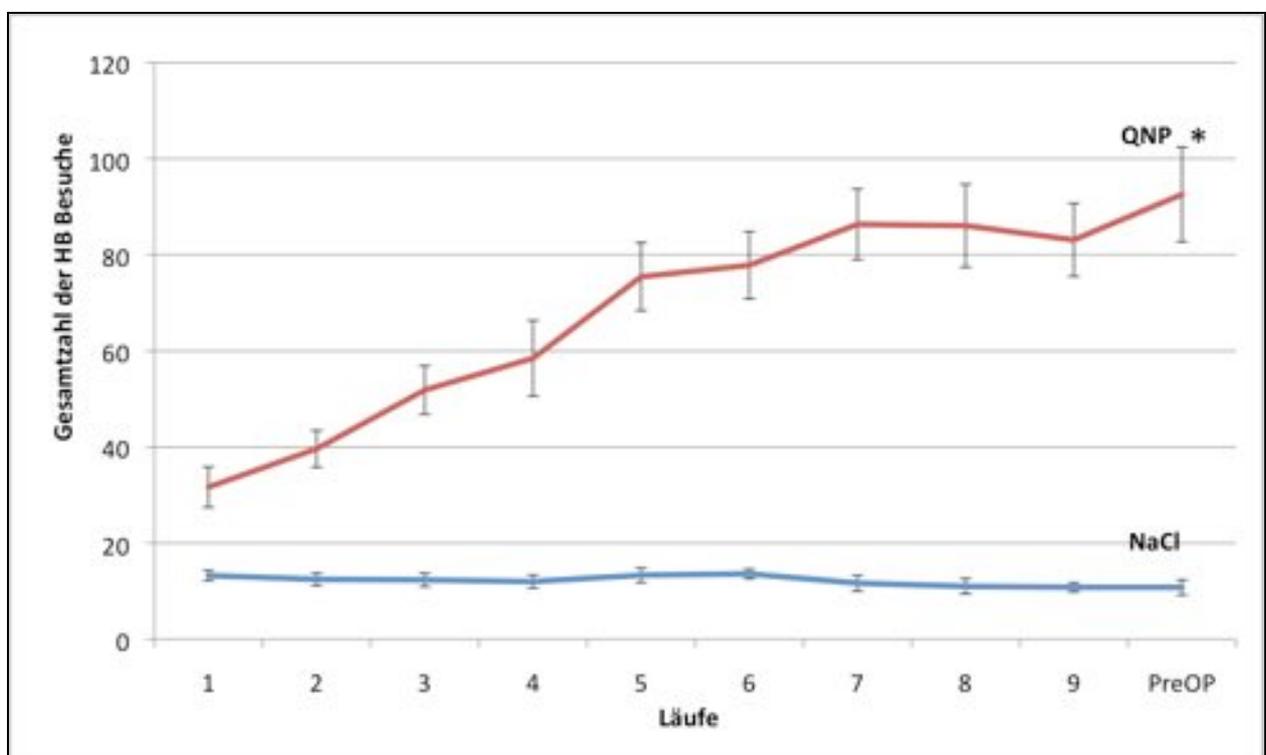


Abbildung 8: Gesamtzahl der Homebase-Besuche in Phase 1 (\* vs. NaCl in PreOP)

## Ergebnisse

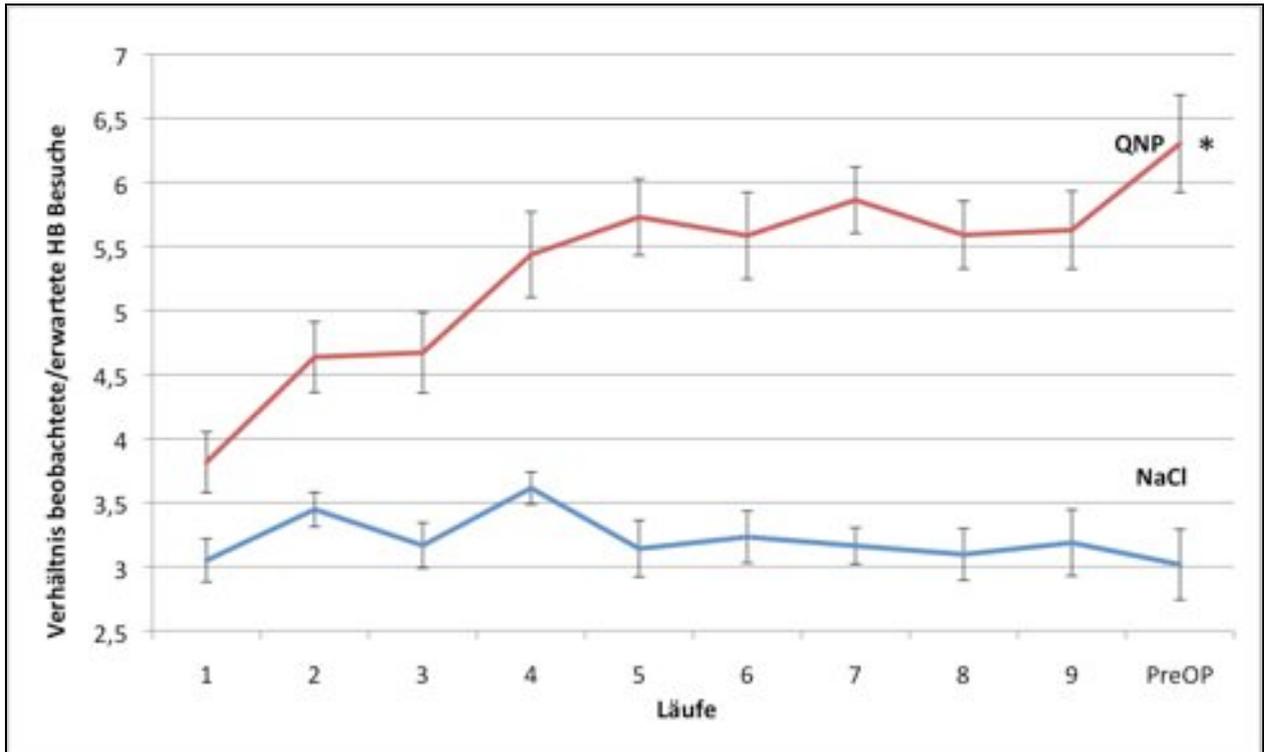


Abbildung 9: Relative Homebase-Besuche in Phase 1 (\* vs. NaCl in PreOP)

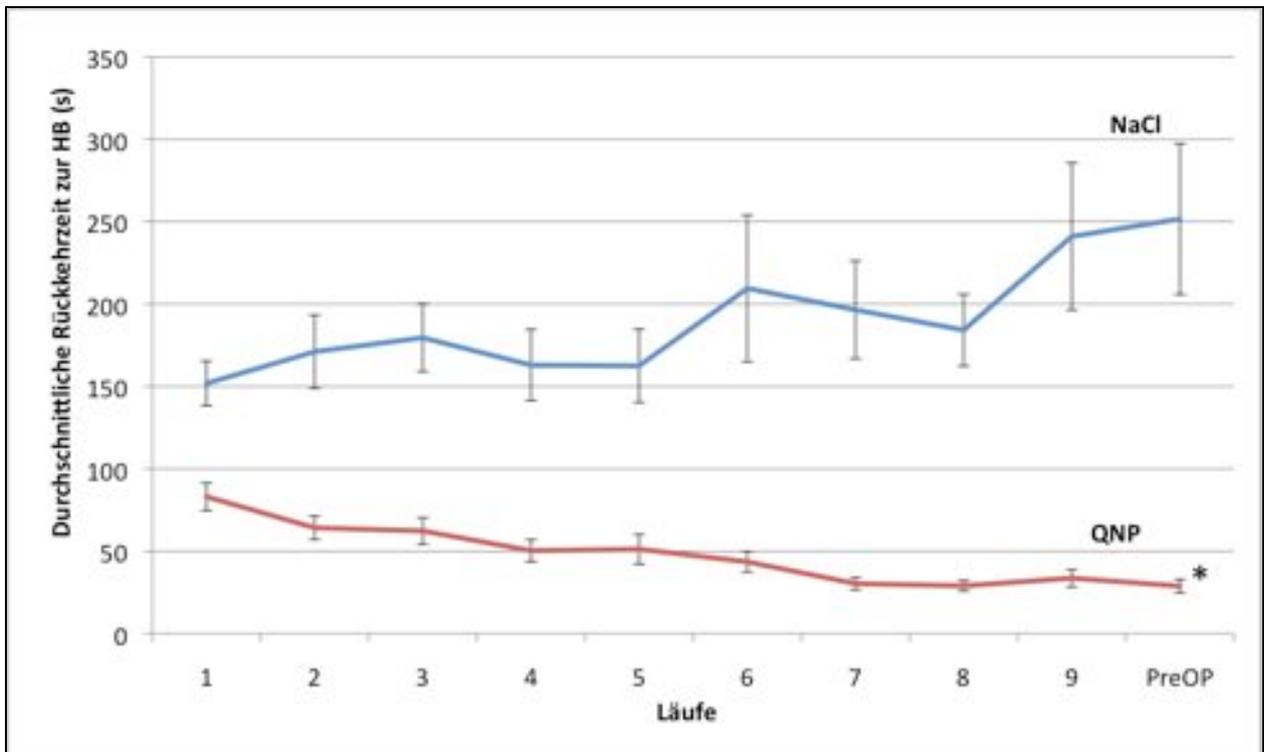


Abbildung 10: Dauer vor erneuter Rückkehr zur Homebase in Phase 1 (\* vs. NaCl in PreOP)

## Ergebnisse

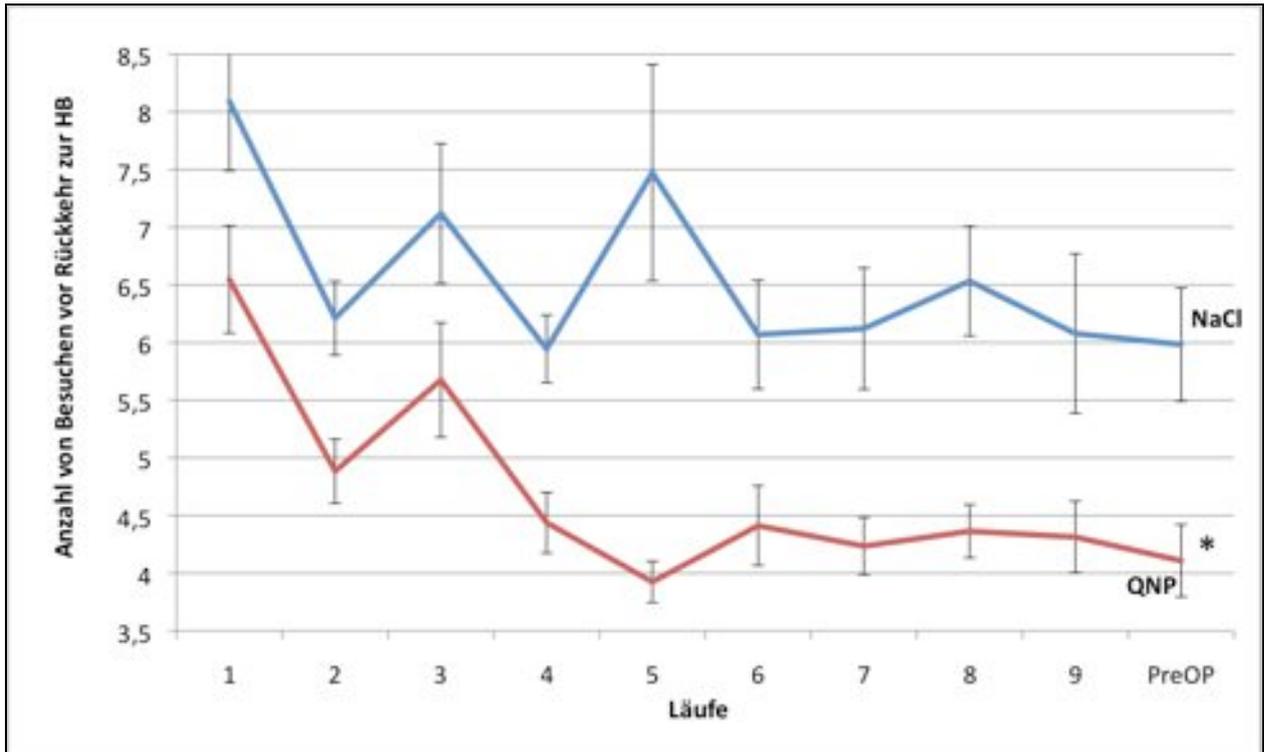


Abbildung 11: Zahl der Besuche auf anderen Subarealen vor Rückkehr zur Homebase in Phase 1 (\* vs. NaCl in PreOP)

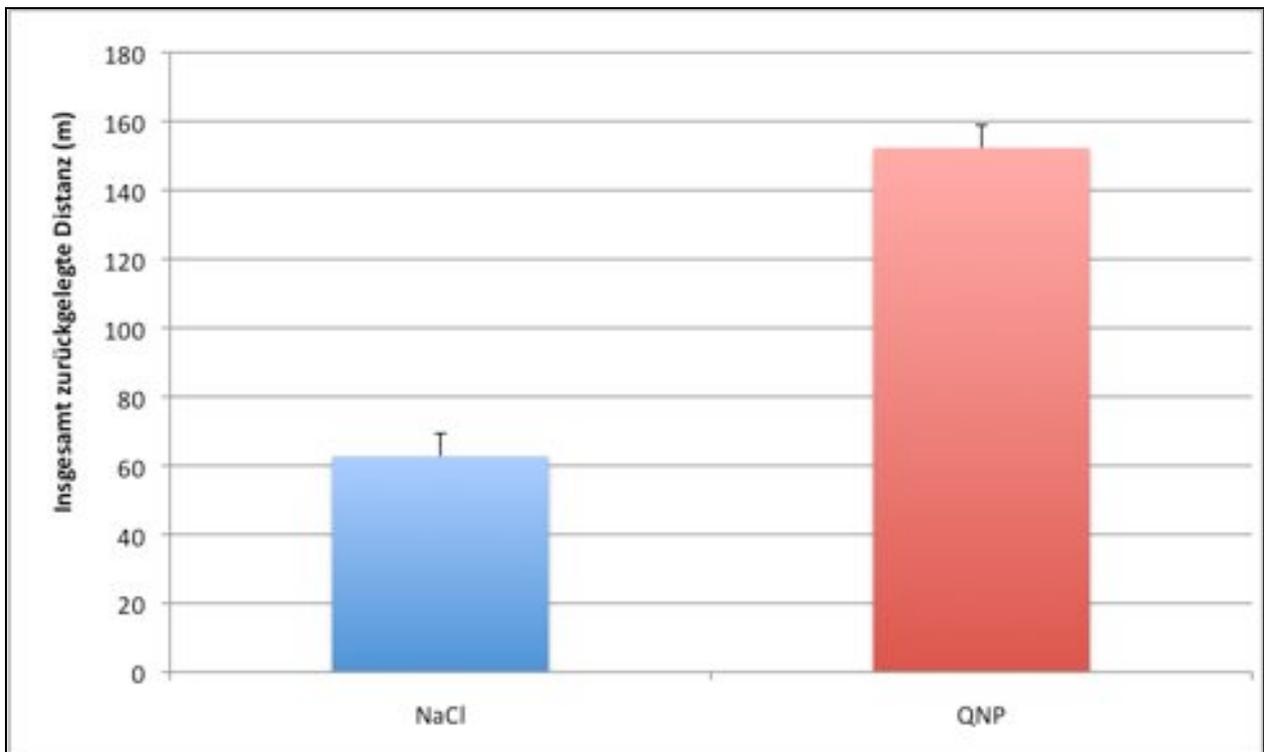


Abbildung 12: In Lauf 10 zurückgelegte Gesamtdistanz in Meter (\* vs. NaCl in PreOP)

## Ergebnisse

### Phase 2

#### 3.2.2 Auswirkungen der HFS auf die Kontrollgruppe ohne zwanghaftes Verhalten

Die zurückgelegte Gesamtdistanz nahm während der Läufe der Versuchsphase 2 kontinuierlich ab. Die Abnahme setzte sich auch im Remissionslauf, bei Ausbleiben der HF-THS fort (vgl. Abbildung 13). Die HF-THS zeigte keine signifikante Wirkung auf die Lokomotion der Tiere ( $F(4,39) = 1,79$ ;  $p = 0,2$ ; vgl. Tabelle 7).

Bei den Kontrolltieren konnte keine Wirkung auf die für das zwanghafte Verhalten typischen Parameter beobachtet werden (vgl. Tabelle 7). Die Gesamtzahl der HB-Besuche, das Verhältnis HB Besuche/Besuche anderer Subareale (= relative HB-Besuche), die Zeit vor erneuter Rückkehr zur HB und die Anzahl der Besuche anderer Subareale vor Rückkehr zur HB wurden durch die Stimulation nicht signifikant beeinflusst. Das Verhalten der Tiere unter Stimulation (Läufe 12 bis 14) entsprach demnach dem Verhalten der Tiere in Versuchsphase eins (Lauf 10). Auch die Messwerte des Remissionslaufs (Lauf 15) waren nicht signifikant von den Läufen unter Stimulation verschieden.

**Tabelle 7: Laufstrecke und Verhalten der NaCl-vorbehandelten Kontrolltiere unter HFS**

HFS - NaCl	Zurückgelegte Distanz (m)	Gesamtzahl der HB-Besuche	Relative HB-Besuche	Zeit vor Rückkehr zur HB (sec)	Besuche vor Rückkehr zur HB
<b>Lauf 10 (Baseline)</b>	93,0+/-11,3	9,4+/-1,9	2,3+/-0,5	248,5+/-44,6	11,1+/-2,3
<b>Lauf 12 (75µA)</b>	57,4+/-17,2	11,0+/-3,4	2,2+/-0,4	258,6+/-61,0	10,5+/-1,9
<b>Lauf 13 (100µA)</b>	48,5+/-4,9	9,9+/-2,4	2,5+/-0,6	317,9+/-100,8	10,4+/-2,4
<b>Lauf 14 (150µA)</b>	45,8+/-12,3	8,3+/-1,8	2,3+/-0,4	276,2+/-44,0	8,3+/-1,9
<b>Lauf 15 (Remission)</b>	34,1+/-9,1	8,8+/-2,4	2,4+/-0,4	304,0+/-61,0	8,8+/-1,6
<b>ANOVA mit Messwiederholung</b>	$F(4,39)=1,79$ $p = 0,20$	$F(4,39)=0,35$ $p = 0,84$	$F(4,39)=0,1$ $p = 0,98$	$F(4,39)=0,27$ $p = 0,90$	$F(4,39)=0,92$ $p = 0,47$

#### 3.2.3 Auswirkungen der HFS auf die QNP-vorbehandelten Tiere

Die Abbildungen 13 bis 17 zeigen die von den QNP-vorbehandelten Tieren und den Tieren der Kontrollgruppe (NaCl-vorbehandelt) insgesamt zurückgelegten Distanzen und die für das Zwangsverhalten typischen Messparameter der Läufe 10 bis 15 unter hochfrequenter tiefer Hirnstimulation des EP. Lauf 10 dient als Ausgangslauf (Baseline), Lauf 15 als Remissionslauf.

## Ergebnisse

Während der Läufe 12 (75  $\mu\text{A}$ ), 13 (100  $\mu\text{A}$ ) und 14 (150  $\mu\text{A}$ ) wurde stimuliert. Alle Abbildungen belegen den Unterschied im Verhalten von QNP- und NaCl-vorbehandelten Tieren.

Die HF-THS des EP führte zu keiner signifikanten Veränderung der Lokomotion bei QNP-vorbehandelten Tieren. Die *zurückgelegte Distanz* nahm in den Läufen 10 bis 15 leicht ab. Signifikante Unterschiede der Stimulationsläufe zu dem Ausgangslauf und dem Remissionslauf waren nicht zu erkennen ( $F(4,49) = 1.19$ ;  $p = 0,337$ ; vgl. Abbildung 13).

Bezüglich drei Messparametern für zwanghaftes Verhalten zeigte die HF-THS keine Wirkung. Es konnten weder signifikante Veränderungen bei der *Gesamtzahl der HB-Besuche* ( $F(4,49) = 1,51$ ;  $p = 0,22$ ; vgl. Abbildung 14), *bei der Zeit vor erneuter Rückkehr zur HB* ( $F(4,49) = 1,35$ ;  $p = 0,271$ ; vgl. Abbildung 15), noch bei der *Anzahl von Besuchen vor Rückkehr zur HB* ( $F(4,49) = 2,58$ ;  $p = 0,054$ ; vgl. Abbildung 16) beobachtet werden.

Jedoch führte die HFS des EP bei einem der Parameter zu einer signifikanten Veränderung. Unter HF-THS des EP kam es zu einem signifikanten Rückgang der relativen HB-Besuche ( $F(4,49) = 13,18$ ;  $p < 0,001$ ; vgl. Abbildung 17). Diese Veränderung ließ sich bei Stimulation mit allen drei Stromstärken beobachten, ohne das eine Abhängigkeit von der Stromstärke erkennbar war. Der Remissionslauf (Lauf 15) zeigte eine Tendenz zu wieder erhöhten Werten.

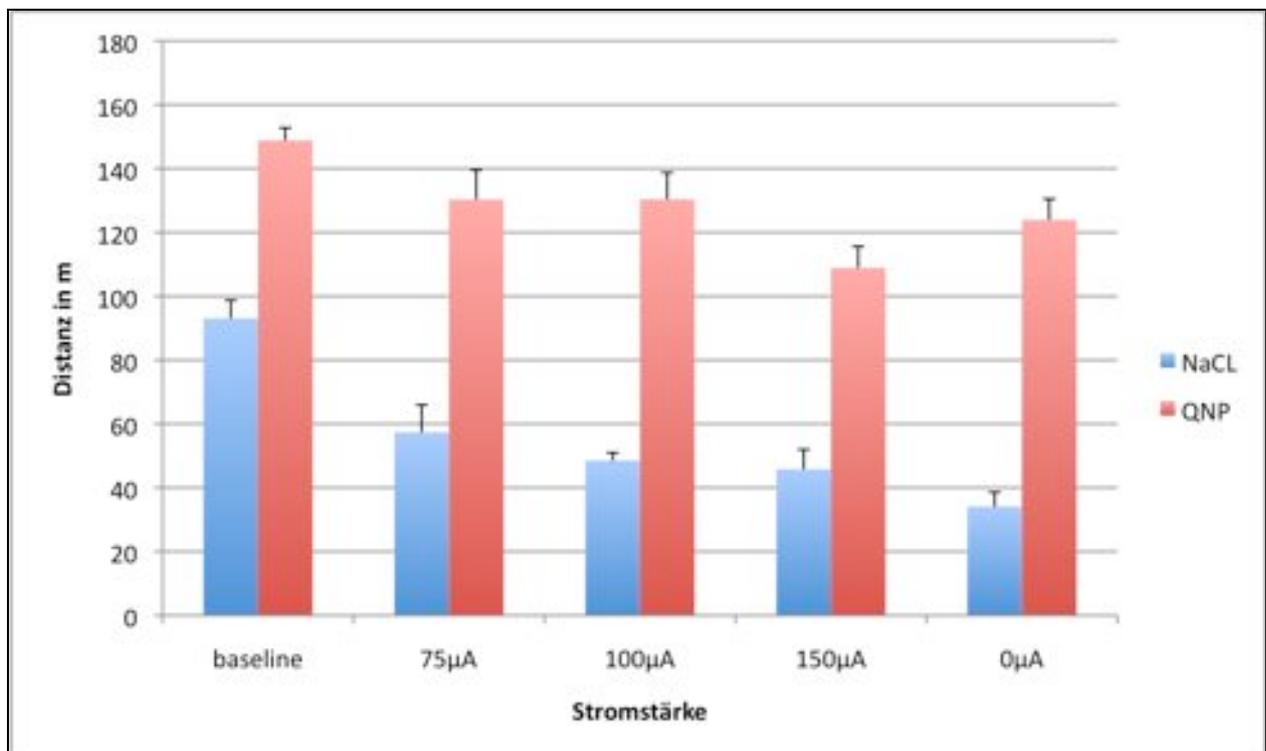


Abbildung 13: Insgesamt zurückgelegte Distanz in Metern in Phase 2 unter Stimulation

## Ergebnisse

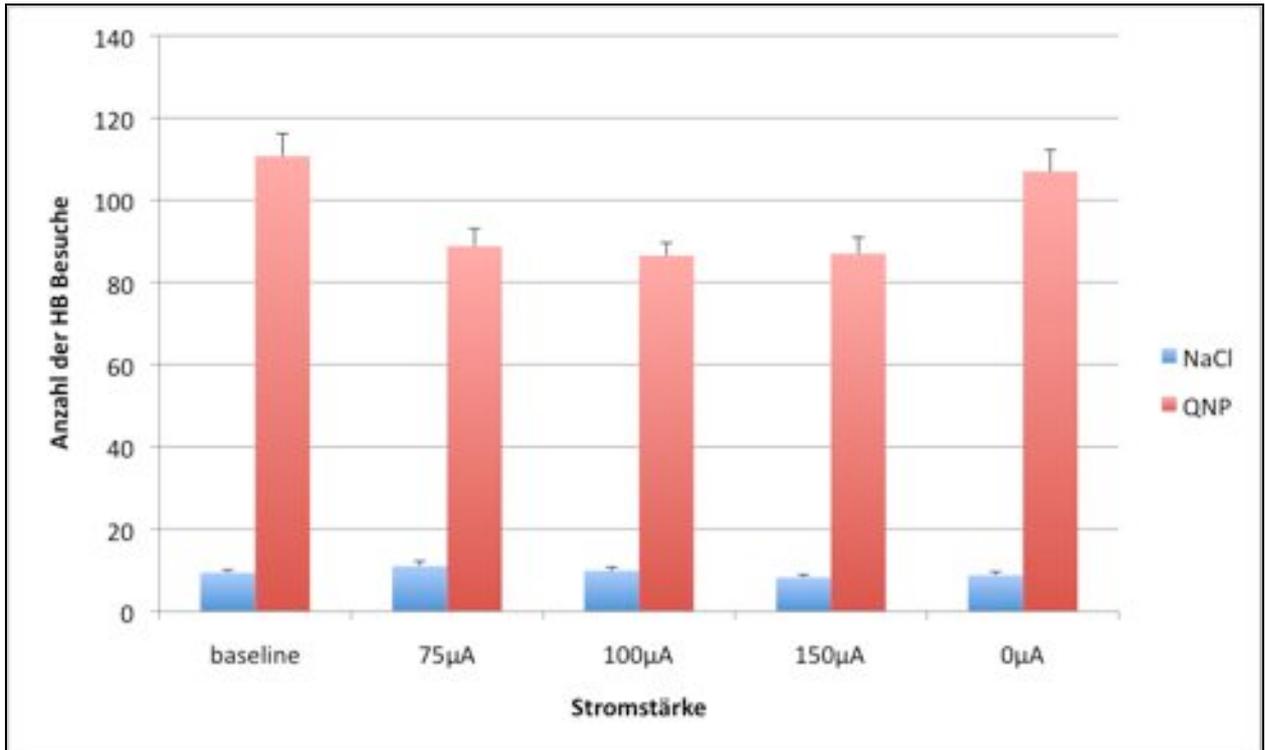


Abbildung 14: Gesamtzahl der Homebase-Besuche in Phase 2 unter Stimulation

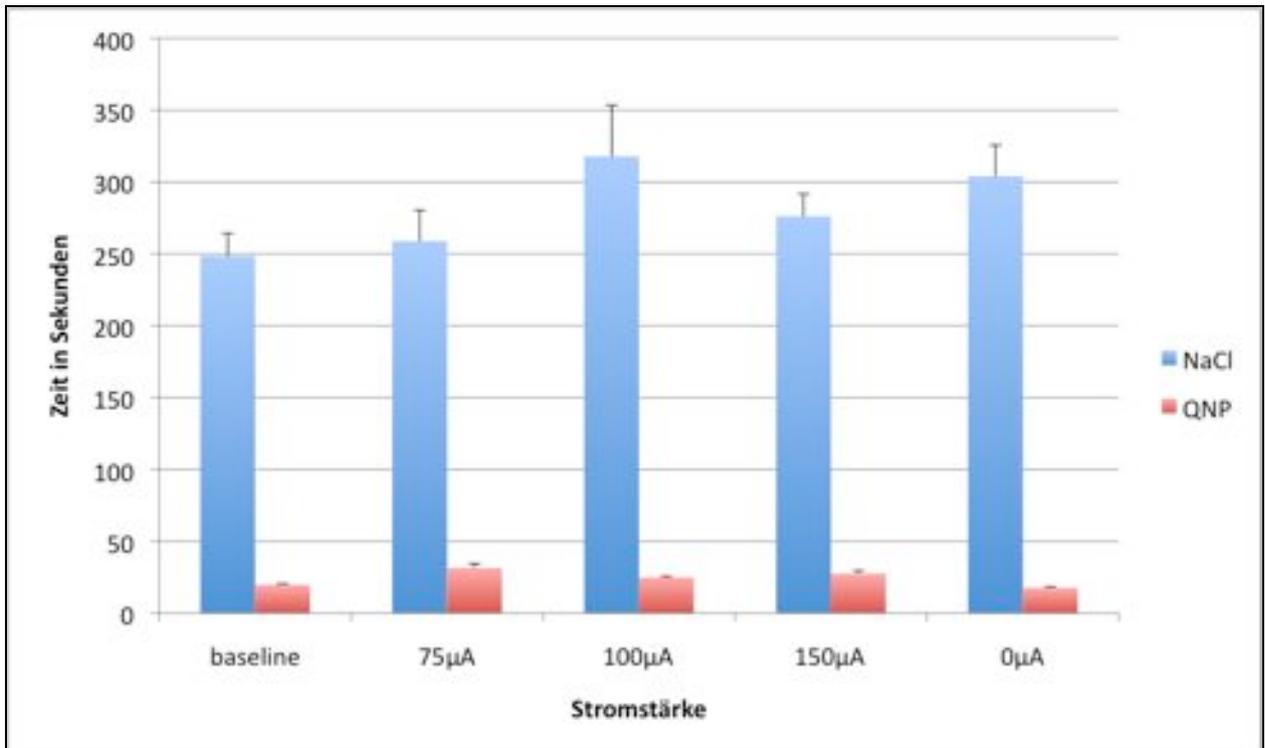


Abbildung 15: Dauer vor erneutem Aufsuchen der Homebase in Phase 2 unter Stimulation

## Ergebnisse

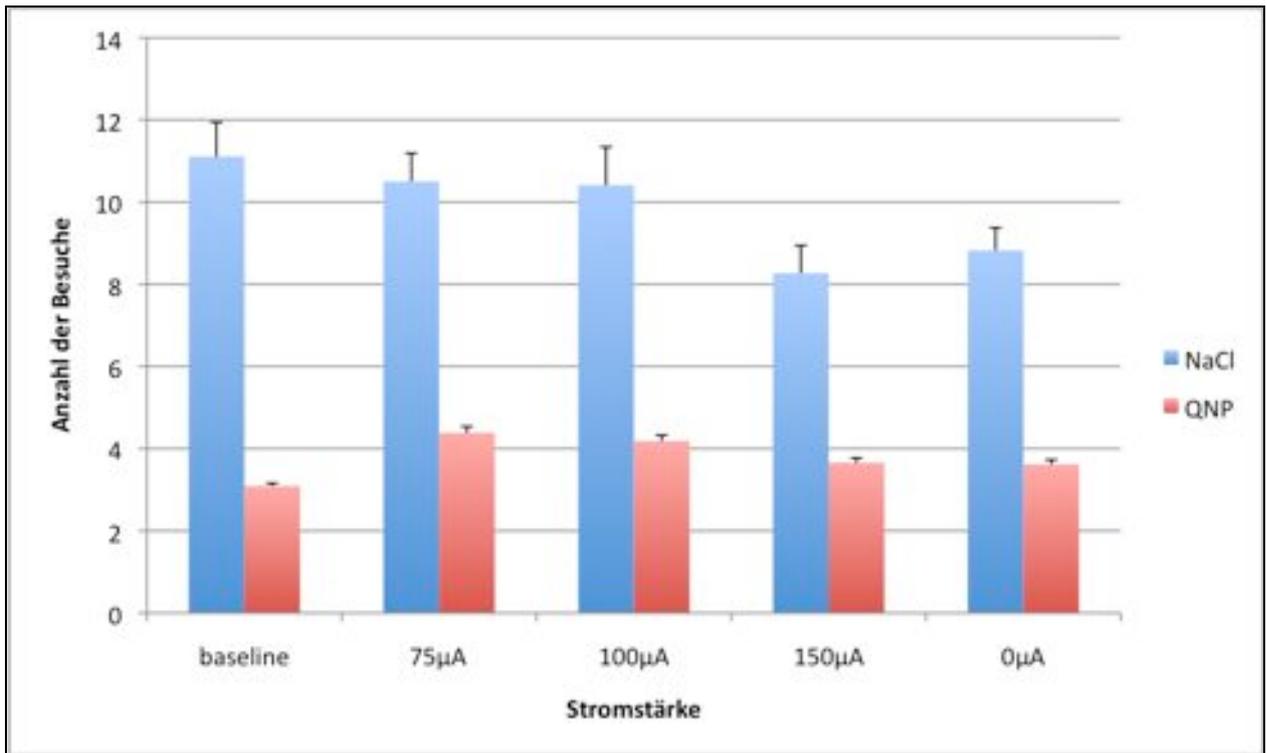


Abbildung 16: Anzahl der Besuche auf anderen Subarealen vor Rückkehr zur Homebase in Phase 2 unter Stimulation

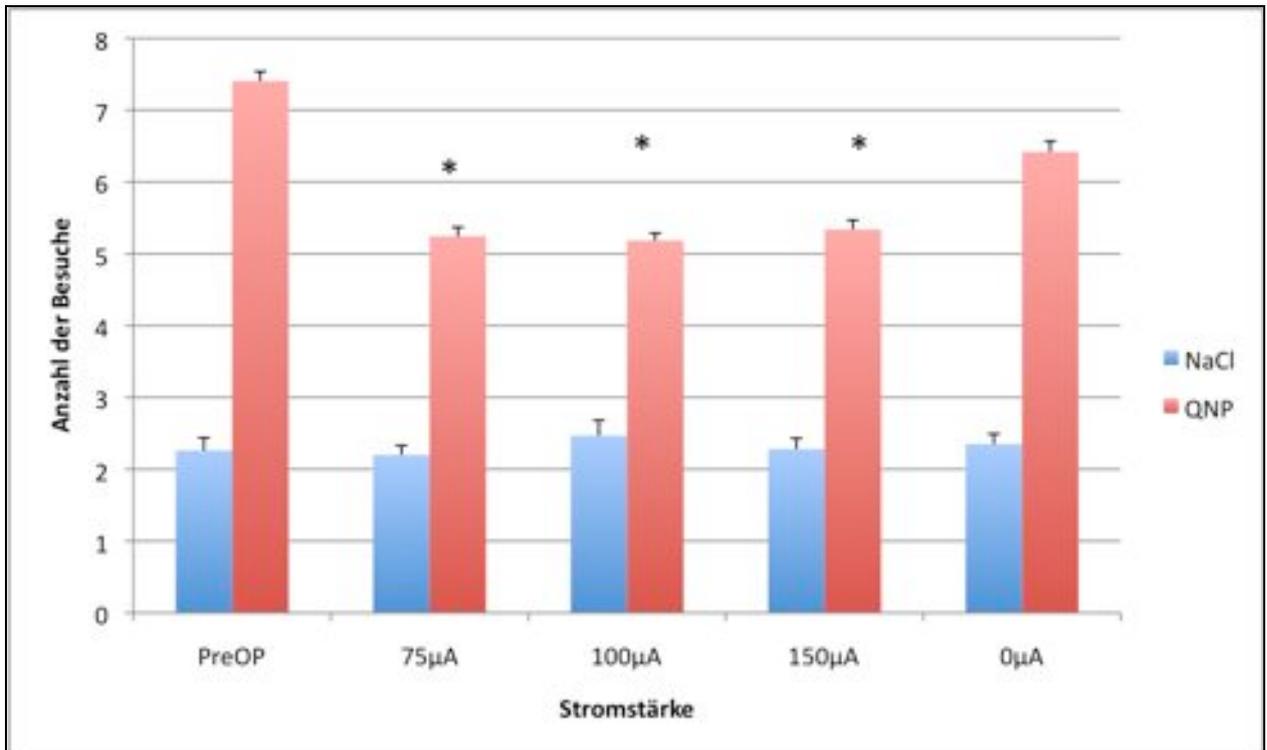


Abbildung 17: Relative Homebase-Besuche in Phase 2 unter Stimulation (\* vs. PreOP/ Remission)

## Ergebnisse

### 3.2.4 Die Auswirkungen von Muskimol auf die Kontrollgruppe

Die Mikroinjektion von Muskimol in den EP der NaCl-vorbehandelten Tiere zeigte keine signifikante Wirkung auf die Lokomotion. Die *insgesamt zurückgelegte Distanz* nahm während der Läufe 10 bis 14 ab (vgl. Tabelle 8). Der Rückgang setzte sich im Remissionslauf 15 weiter fort. Es ließen sich keine signifikanten Veränderungen in den Parametern während der pharmakologischen Inaktivierung erkennen. Die Gesamtzahl der HB-Besuche, die relativen HB-Besuche, die Dauer vor erneutem Aufsuchen der HB und die Anzahl der Besuche vor erneuter Rückkehr zu HB entsprachen während der Läufe 12 bis 14 denen des Ausgangs- und des Remissionslaufes.

**Tabelle 8: Wirkung von Muskimol auf NaCl vorbehandelte Tiere - Lokomotions- und Verhaltensparameter**

<b>MUSKIMOL- bei NaCl-Tieren</b>	<b>Zurückgelegte Distanz (m)</b>	<b>Gesamtzahl der HB-Besuche</b>	<b>Relative HB-Besuche</b>	<b>Zeit vor Rückkehr zur HB (sec)</b>	<b>Besuche vor Rückkehr zur HB</b>
<b>Lauf 10</b>	64,7+/-7,9	7,3+/-0,8	2,7+/-0,3	277,4+/-33,5	8,2+/-0,9
<b>Lauf 12 (0.5ng)</b>	51,4+/-6,7	5,7+/-1,3	2,1+/-0,3	313,8+/-52,1	10,5+/-1,8
<b>Lauf 13 (1ng)</b>	44,7+/-2,6	4,2+/-0,9	1,9+/-0,3	376,7+/-43,6	9,4+/-2,6
<b>Lauf 14 (5ng)</b>	44,6+/-7,9	5,3+/-1,3	2,0+/-0,3	345,5+/-58,2	10,3+/-2,1
<b>Lauf 15 (Remission)</b>	34,3+/-5,7	7,1+/-0,9	2,6+/-0,3	320,6+/-69,9	7,2+/-0,9
<b>ANOVA mit Messwiederholung</b>	F(4,49)=1,97 p = 0,02	F(4,49)=1,95 p = 0,12	F(4,49)=2,11 p = 0,10	F(4,45)=0,63 p = 0,64	F(4,49)=0,99 p = 0,43

### 3.2.5 Die Auswirkungen von Muskimol auf die QNP-vorbehandelten Tiere

Abbildungen 18 bis 22 zeigen die von den mit QNP und mit NaCl vorbehandelten Tieren insgesamt zurückgelegte Distanz und die unterschiedlichen Messparameter für das Zwangsverhalten der Läufe 10 bis 15 unter pharmakologischer Beeinflussung. Lauf 10 dient als Ausgangslauf (Baseline), Lauf 15 als Remissionslauf. Während der Läufe 12 (0,5 ng), 13 (1,0 ng) und 14 (5,0 ng) wurde Muskimol lokal in den EP injiziert. Die Abbildungen machen den Verhaltensunterschied zwischen den Kontrolltieren und den mit Muskimol behandelten Tieren deutlich.

## Ergebnisse

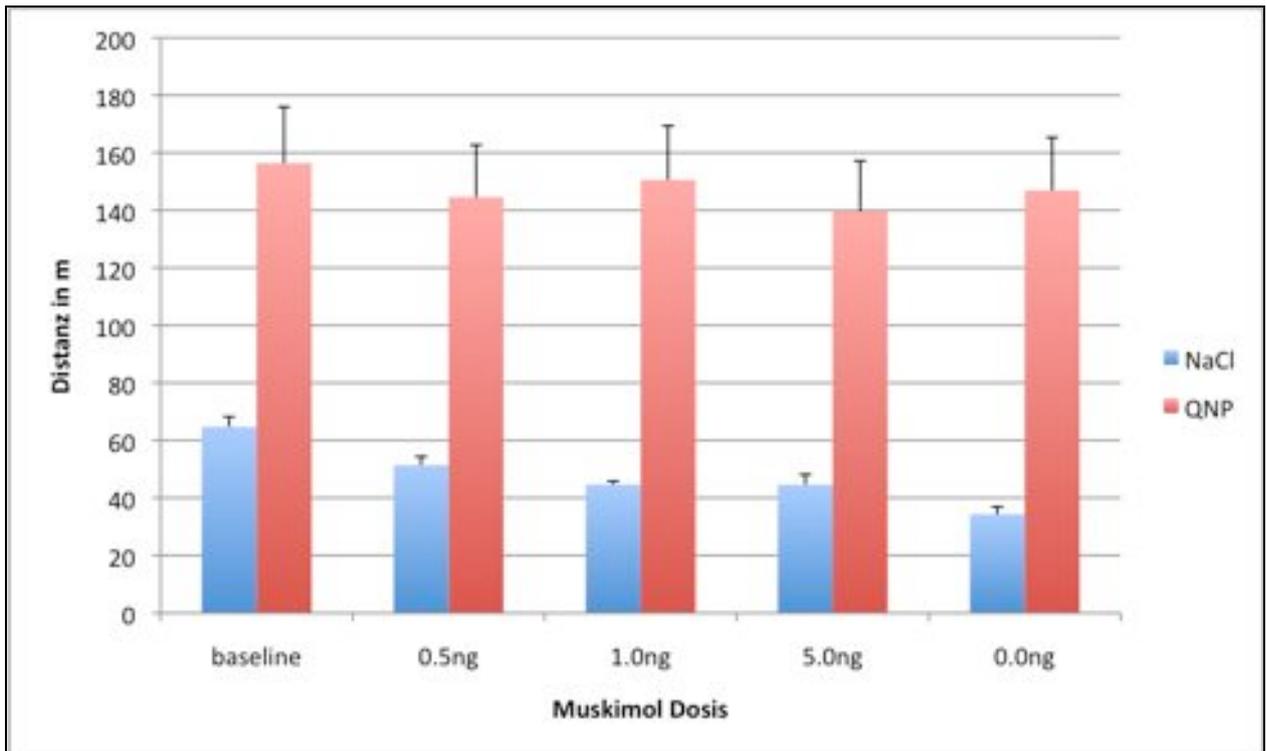


Abbildung 18: Zurückgelegte Distanz in Meter unter Einfluß von Muscimol

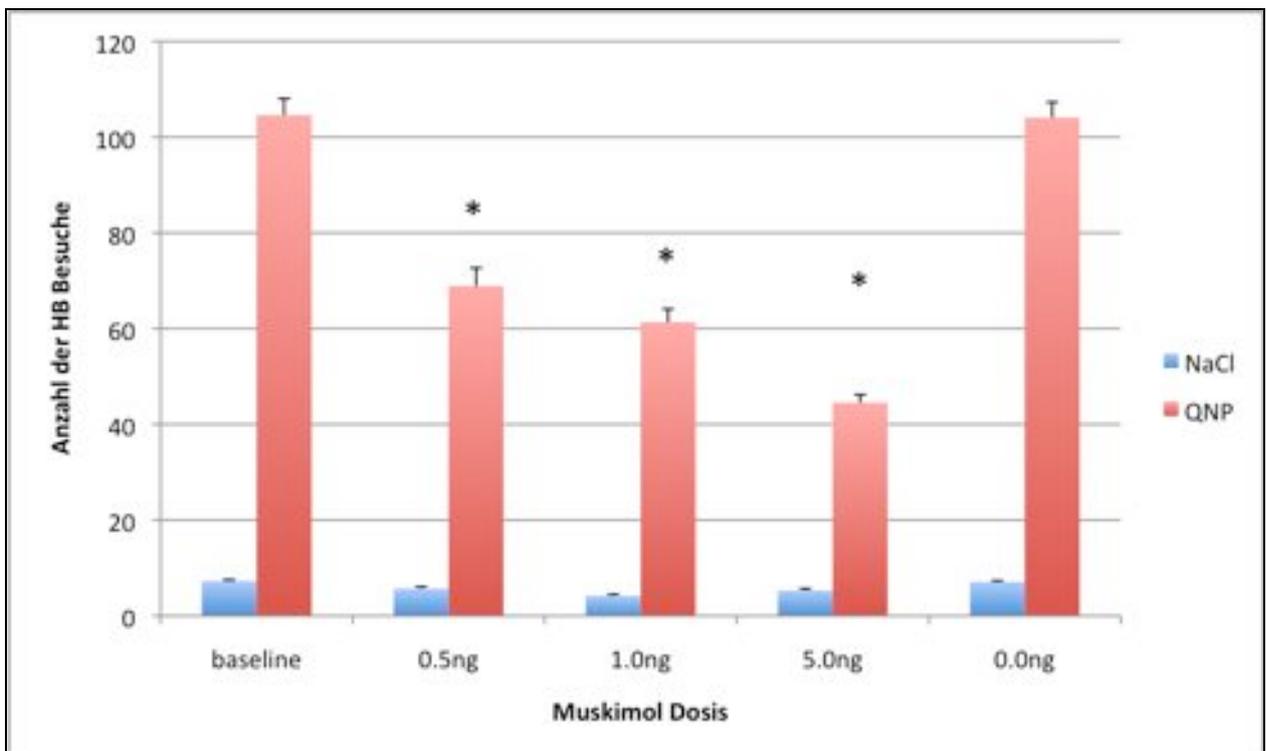


Abbildung 19: Gesamtzahl der Homebase Besuche unter Einfluß von Muscimol (\* vs. PreOP/ Remission)

## Ergebnisse

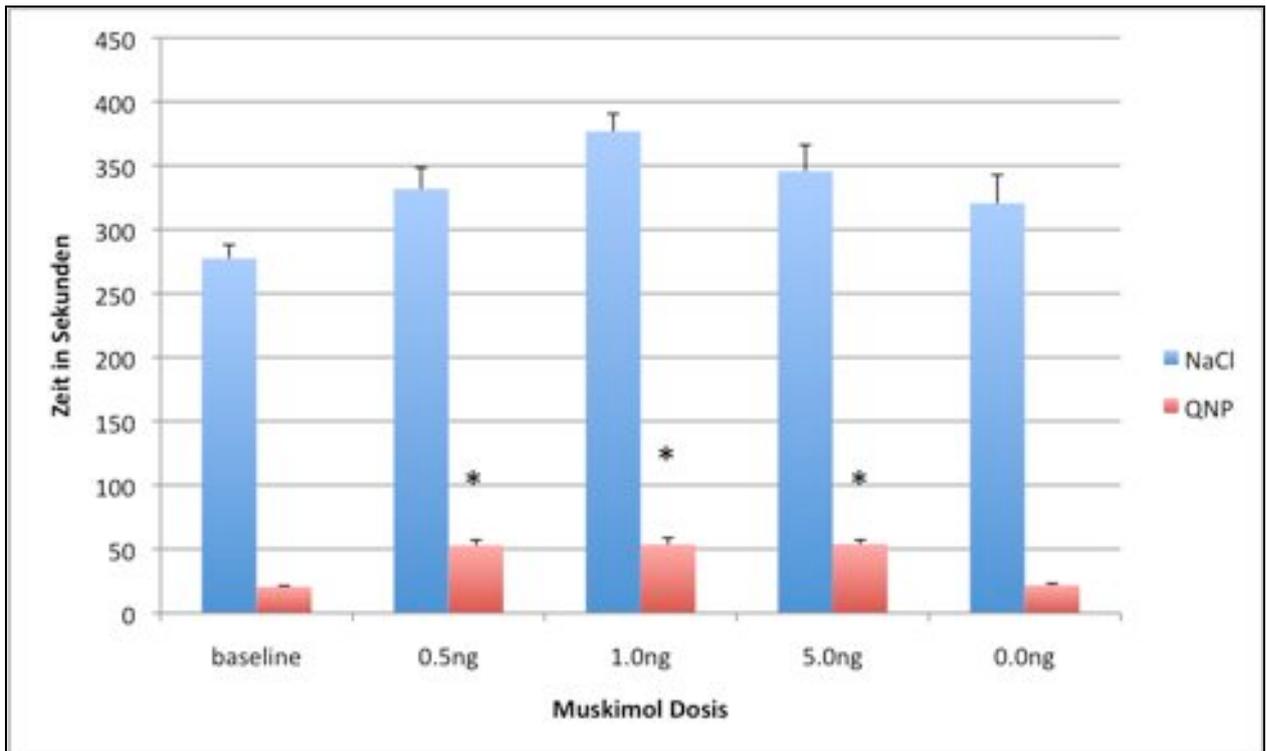


Abbildung 20: Dauer vor erneutem Aufsuchen der Homebase unter Einfluß von Muscimol (\* vs. PreOP/ Remission)

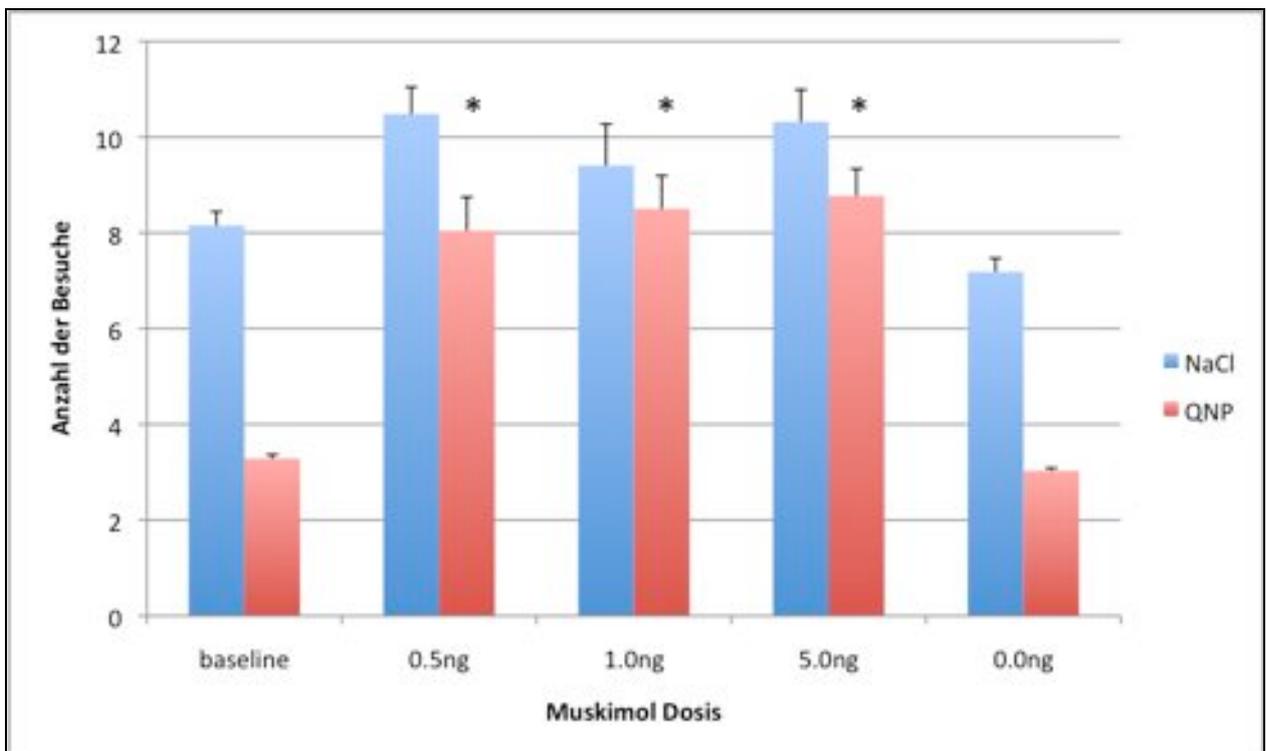


Abbildung 21: Anzahl der Besuche anderer Subareale vor Rückkehr zur Homebase unter Einfluß von Muscimol (\* vs. PreOP/ Remission)

## Ergebnisse

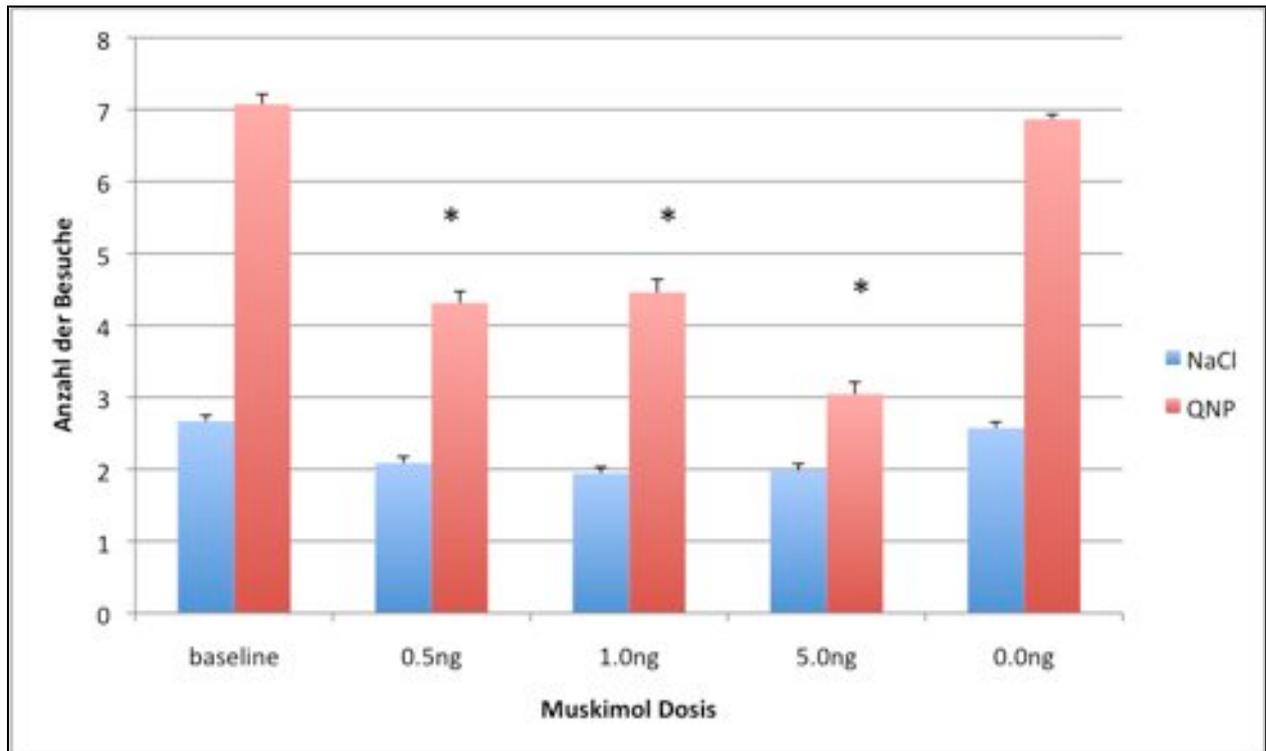


Abbildung 22: Relative Homebase-Besuche unter Muskimol (\* vs. PreOP/ Remission)

Die Injektion von Muskimol in den EP führte bei den QNP-vorbehandelten Tieren zu keiner signifikanten Veränderung der Lokomtion. Die während der Läufe 12 bis 14 durchgeführten Muskimol-Mikroinjektionen unterschiedlich hoher Dosierungen zeigten keine Wirkung auf die zurückgelegte Strecke der Tiere. Die *zurückgelegten Distanzen* entsprachen denen des Ausgangs bzw. des Remissionslaufes ( $F(4,59) = 0,11$ ;  $p = 0,977$ , vgl. Abbildung 18).

Unter pharmakologischer Beeinflussung des EP konnte in allen vier Messparametern eine signifikante Reduzierung der Parameter des zwanghaften Verhaltens beobachtet werden.

Während der Läufe 12 bis 14 kam es unter Muskimol-Applizierung zu einem deutlichen, dosis-abhängigen Rückgang der *insgesamt durchgeführten HB-Besuche* ( $F(4,59) = 9,79$ ,  $p < 0,001$ ; vgl. Abbildung 19). Schon in kleinster Dosierung konnte ein Rückgang von knapp einem Drittel beobachtet werden. Im Lauf 13 besuchten die Tiere ihre HB durchschnittlich halb so häufig wie im Ausgangslauf. In Lauf 14 kam es zu einem Rückgang von fast zwei Dritteln des Ausgangswertes. Die Gesamtzahl der HB-Besuche im Remissionlauf entsprach denen des Ausgangslaufes.

## Ergebnisse

Die *durchschnittliche Dauer vor erneuter Rückkehr zur HB* war signifikant erhöht. Während der Läufe 12 bis 14 verging vor erneuter Rückkehr zu HB in etwa doppelt so viel Zeit wie bei dem Ausgangslauf bzw. dem Remissionslauf ( $F(4,59) = 20,70$ ;  $p = 0,001$ ; vgl. Abbildung 20). Es zeigte sich keine dosisabhängige Wirkung. Die Remissionswerte glichen den Ausgangswerten.

Unter Muskimol-Applizierung des EP konnte eine signifikante Steigerung von *Besuchen anderer Subareale vor Rückkehr zur HB* beobachtet werden. Während der Läufe 12 bis 14 besuchten die Tiere mehr als doppelt so viele andere Subareale vor Rückkehr zu ihrer HB als in Phase 1 bzw. im Vergleich zum Ausgangslauf ( $F(4,59) = 23,8$ ;  $p < 0,001$ ; vgl. Abbildung 21). Die Werte des Remissionslaufs glichen den Werten des Ausgangslaufs. Es konnte keine Abhängigkeit von der Dosierung beobachtet werden.

Unter pharmakologischer Beeinflussung des EP konnte auch ein signifikanter Rückgang der *relativen HB-Besuche* beobachtet werden. Das Verhältnis der beobachteten zu den erwarteten HB-Besuchen lag deutlich unter dem von Kontrolltieren ( $F(4,59) = 16,245$ ,  $p > 0,001$ ; vgl. Abbildung 22). Eine Abhängigkeit der Dosierung war hier nicht zu beobachten, allerdings zeigte die höchste Dosierung den größten Effekt. Die Werte des Remissionslaufs glichen den Werten des Ausgangslaufs.

### 3.2.6 Verhalten der operierten-Gruppen ohne HF-THS oder Muskimol-Injektion

Die NaCl-vorbehandelten Tiere zeigten in der zweiten Versuchsphase keine Verhaltensänderungen gegenüber der 1. Versuchsphase bzw. gegenüber dem 10. Lauf (vgl. Tabelle 9). Insgesamt ließ sich eine Tendenz zum Rückgang der Lokomotion, der Gesamtzahl der HB-Besuche und der Rückkehrzeit beobachten, die nicht signifikant waren. Die QNP-vorbehandelten Tiere zeigten innerhalb der zweiten Versuchsphase keine signifikanten Verhaltensänderungen und Trends (vgl. Tabelle 9).

## Ergebnisse

**Tabelle 9: Operierte Tiere, die weder hochfrequent stimuliert noch pharmakologisch beeinflusst wurden: Lokomotions- und Verhaltensparameter**

<b>NaCl-OP</b>	<b>Zurückgelegte Distanz (m)</b>	<b>Gesamtzahl der HB-Besuche</b>	<b>Relative HB-Besuche</b>	<b>Zeit vor Rückkehr zur HB (sec)</b>	<b>Besuche vor Rückkehr zur HB</b>
<b>Lauf 10</b>	50,3+/-5,4	10,7+/-2,3	2,8+/-0,3	286,4+/-81,0	6,1+/-0,5
<b>Lauf 12</b>	45,8+/-4,3	10,0+/-1,9	2,9+/-0,2	244,2+/-42,6	6,2+/-0,7
<b>Lauf 13</b>	44,5+/-2,3	8,1+/-1,4	2,7+/-0,2	281,3+/-50,7	6,4+/-0,7
<b>Lauf 14</b>	42,4+/-4,8	9,1+/-1,5	2,6+/-0,3	241,1+/-41,7	6,3+/-0,9
<b>Lauf 15</b>	37,5+/-2,3	7,9+/-1,3	2,7+/-0,3	262,0+/-33,7	5,9+/-0,9
<b>ANOVA</b>	F(4,40)=1,67 p=0,18	F(4,40)=1,27 p=0,30	F(4,40)=0,23 p=0,92	F(4,40)=0,30 p=0,88	F(4,40)=0,10 p=0,98
<b>QNP-OP</b>					
<b>Lauf 10</b>	147,7+/-14,6	126,8+/-18,2	7,5+/-0,6	18,6+/-3,5	3,3+/-0,3
<b>Lauf 12</b>	148,5+/-16,6	116,2+/-15,0	7,1+/-0,7	19,1+/-3,1	3,8+/-0,3
<b>Lauf 13</b>	154,3+/-17,9	106,0+/-13,1	6,8+/-0,5	20,5+/-3,0	3,1+/-0,2
<b>Lauf 14</b>	153,4+/-10,1	118,4+/-11,4	6,8+/-0,3	16,6+/-1,5	3,1+/-0,1
<b>Lauf 15</b>	154,1+/-12,8	115,5+/-16,8	7,0+/-0,5	20,1+/-3,6	2,9+/-0,1
<b>ANOVA</b>	F(4,45)=0,09 p=0,98	F(4,45)=0,40 p=0,81	F(4,45)=0,23 p=0,92	F(4,45)=0,35 p=0,85	F(4,45)=1,73 p=0,17

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Auswirkungen der hochfrequenten tiefen Hirnstimulation und der pharmakologischen Beeinflussung des Nucleus Entopeduncularis auf zwanghaftes Verhalten im Quinpirol-Tiermodell für Zwangsstörung (vgl. Tabelle 10). Folgende Hauptergebnisse wurden herausgearbeitet:

(1) Die chronisch intermittierende Applizierung von Quinpirol führte nach fünf Wochen zu einem zwanghaften Verhalten und einer gesteigerten Lokomotion der Ratten.

(2) Die hochfrequente tiefe Hirnstimulation und die pharmakologische Beeinflussung zeigten auf die NaCl-vorbehandelten Tiere keine Wirkung.

(3) Die hochfrequente tiefe Hirnstimulation des EP erbrachte keine generelle Reduktion des zwanghaften Verhaltens. Von den vier das zwanghafte Verhalten beschreibenden Parametern wurde nur der Motorik-unabhängige Parameter *beobachtete-zu-erwartete Homepage-Besuche* (= relative HB-Besuche) signifikant reduziert. Die Effekte der HF-THS zeigten keine Abhängigkeit zur eingesetzten Stromstärke.

(4) Durch pharmakologische Beeinflussung mit Muskimol konnte das zwanghafte Verhalten der Quinpirol-vorbehandelten Tiere dosisunabhängig signifikant reduziert werden.

(5) Sowohl die hochfrequente tiefe Hirnstimulation als auch die pharmakologischen Beeinflussung zeigten nur transient Wirkung.

## Diskussion

**Tabelle 10: Übersicht der Ergebnisse: Effekte der Hochfrequenzstimulation und pharmakologischer Beeinflussung des EP auf vier das zwanghafte Verhalten beschreibende Messparameter und den Messparameter für Lokomotion; Z = Zwang**

	<b>HFS</b>	<b>Muskimol</b>	<i>Aussage der Messgröße zum zwanghaften Verhalten und zur Lokomotion (vgl. Kapitel 4)</i>
<b>Gesamtzahl HB-Besuche</b>	-	↓ (Dosisabhängig)	Z↑: Hohe Anzahl von HB-Besuchen spricht für Zwangsverhalten, lokomotionsabhängig
<b>relative HB-Besuche</b>	↓	↓	Z↑: Hohe Anzahl von relativen HB-Besuchen spricht für Zwangsverhalten, Arithmetik zur Berücksichtigung der Lokomotion, daher lokomotionsunabhängiger Parameter
<b>Zeit vor Rückkehr zur HB</b>	-	↑	Z↓: vergeht wenig Zeit vor erneutem Besuch der HB, spricht dies für Zwangsverhalten, lokomotionsabhängig
<b>Besuche vor Rückkehr zur HB</b>	-	↑	Z↓: werden wenig Areale vor erneuter Rückkehr zu HB besucht, spricht dies für Zwangsverhalten, wenig lokomotionsabhängig
<b>Insgesamt zurückgelegte Distanz</b>	-	-	Beschreibt allein Lokomotion; keine Aussage zum Zwang.

### **4.1 Das Tiermodell**

Tiermodelle sind keine exakten Replika des natürlich auftretenden klinischen Krankheitsbilds beim Menschen. Es ist unmöglich, mit ihnen ein psychiatrisches Krankheitsbild in seiner gesamten Komplexität zu modellieren. Sie können jedoch eine der Krankheit in Ursache, Symptomatikpräsentation und Symptomveränderung unter Behandlung entsprechende Darstellung der klinischen Situation bieten. Die Übertragbarkeit tierexperimentell gewonnener Ergebnisse in die Anwendung am Menschen hängt entscheidend von der Validität der verwendeten Modelle ab. Um die Translation zu gewährleisten, müssen die physiologische Basis, der untersuchte *outcome*-Parameter und das Therapieansprechen zwischen Modell und

## Diskussion

modellierter Gegebenheit vergleichbar sein. Mit einem guten Tiermodell wird eine möglichst hohe Augenschein-, prädiktive und Konstruktvalidität angestrebt.

Die Konstruktvalidität des pharmakologischen QNP-Modells basiert auf der großen Bedeutung des dopaminergen Systems in der Pathophysiologie der Zwangsstörung (Zohar et al. 2000). Das Ansprechen von auf SSRI-therapierefraktären Patienten auf Neuroleptika (McDougle et al. 1994; McDougle et al. 2000), die Prävalenz von Polymorphismen des Dopamin-Rezeptor-Typ 4 Gens bei Patienten mit Zwangsstörungen (Camarena et al. 2007; Billett et al. 1998; Millet et al. 2003) und nicht zuletzt die Entwicklung eines augenscheinlich an Zwangshandlung erinnernden Verhaltens von Ratten nach chronisch-intermittierenden Verabreichung eines Dopamin-Agonisten deuten darauf hin. Die Arbeitsgruppe von De Haas und Westenberg konnte 2010 mit Hilfe von Mikrodialyseverfahren zeigen, dass die chronische Verabreichung des Dopaminagonisten QNP zu einer Desensibilisierung des D2-Autorezeptors und somit zu einem extrazellulären Dopaminanstieg führen könnte. Das unter Quinpirol hervorgerufene neurochemische Ungleichgewicht im Tiermodell könnte insofern Ähnlichkeit mit dem neurochemischen Ungleichgewicht des natürlich vorkommenden Krankheitsbildes beim Menschen haben. Auch wenn das QNP-Modell möglicherweise nicht als ein generelles Modell für *alle* Zwangsstörungen angesehen werden kann, so doch zumindest für einen speziellen Dopamin-vermittelten Subtyp der Zwangsstörung (Mataix-Cols et al. 2004).

Die hohe Augenscheinvalidität des pharmakologischen QNP-Modells basiert auf der phänomenologischen Ähnlichkeit zwischen Modell und modellierter Erkrankung. Ausgehend von der Yale-Brown Obsessive-Compulsive Rating Scale (Y-BOCS), einer Fremdratingskala zur Diagnosesicherung der Zwangsstörung, wird zwanghaftes Kontrollieren mit einer übertriebenen Unschlüssigkeit des Patienten charakterisiert, das Objekt seines Interesses zu verlassen. Patienten mit zwanghaften Verhalten zeigen dementsprechend typische Verhaltensmuster: In ihrem Lebensraum gibt es Orte oder Objekte, welche übertrieben oft aufgesucht werden, öfter als irgendwelche anderen Orte oder Objekte der Umgebung. Es kommt zu einer Steigerung von charakteristischen rituellen Handlungen oder Verhaltensweisen mit dem Objekt, Ort oder Inhalt des Interesses (Zor et al. 2009). Die Zeit, die bis zur erneuten Beschäftigung mit dem Inhalt des Interesses vergeht, ist erheblich verkürzt.

Nach chronisch-intermittierender Verabreichung des Dopaminagonisten D2/D3 Quinpirol zeigen Ratten ein dieses Merkmalen entsprechendes Verhalten: Sie suchen die Homebase (ihren Ort des

## Diskussion

Interesses) im Vergleich mit NaCl-vorbehandelten Tieren, 1. signifikant häufiger, 2. schneller und 3. direkter als andere Subareale auf dem freien Feld auf. Das QNP-Modell stellt in sofern die äußere Form der Zwangsstörung gut dar (Eilam et al. 2005).

Entsprechend führte auch in der vorliegenden Arbeit die chronisch intermittierende Injektion von QNP nach fünf Wochen (10 Injektionen) zu einem zwanghaften Verhalten der Ratten (Szechtman et al. 1998). Die QNP-vorbehandelten Tiere erfüllten die von Szechtman und Kollegen geforderten Kriterien für zwanghaftes Verhalten.

Weitere typische Merkmale von Zwangsstörungen sind, dass sich das charakteristische Verhalten rituell wiederholt und eine Abhängigkeit des zwangsgestörten Verhaltens zur Umgebung besteht. Beides konnte für das QNP-Modell gezeigt werden (Zadicario et al. 2007). Eine detaillierte Analyse der rituellen Verhaltensweisen wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt, da wiederholt gezeigt werden konnte, dass diese sich sehr ähnlich wie die in der vorliegenden Studie untersuchten Parametern verhalten (Szechtman et al. 1998; 2001).

Obwohl das Verhalten der QNP-vorbehandelten Tiere augenscheinlich stark an das Verhalten von an Zwangshandlungen leidenden Patienten erinnert, sagt das Modell wenig über die introspektive Komponente der Zwangsstörung aus. Mit der Beobachtung des Verhaltens lassen sich keine Aussagen über die Motivation der Ratte für ihr Verhalten ableiten. Ob die Tiere einen Zwang empfinden, muss offen bleiben (Szechtman et al. 1998).

Für die prädiktiven Validität des QNP-Modells spricht, dass das QNP-induzierte zwanghafte Verhalten pharmakologisch reduziert werden kann. Der in der Behandlung von Zwangsstörungen eingesetzte Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor Clomipramin führt im Modell zwar nicht zu einer vollständigen Reduzierung der Symptome, jedoch zu einer Verringerung der Symptomausprägung (Szechtman et al. 1998). Auch in der Klinik sprechen nur etwa 50% der Patienten mit Zwangsstörungen auf die Therapie mit Clomipramin an (Osterheider 1995). Weiterhin unterstützen die Befunde zur anti-kompulsiven Wirkung der HF-THS des STN und des NAcc im QNP-Modell (Winter et al. 2008b; Mundt et al. 2009) die prädiktive Validität. Sie entsprechen ebenfalls der in der Klinik gefundenen Situation (Mallet et al. 2008).

## **4.2 Ko-Variable Lokomotion**

Ratten entwickeln unter der chronisch-intermittierenden Verabreichung von QNP nicht nur ein zwanghaftes Verhalten, sondern auch eine gesteigerte Lokomotion. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit, wie schon in früheren Studien beobachtet werden (Culver et al. 2000; Szumlinski et al. 1997; Szechtman et al. 1994b). Das zwanghafte Verhalten der Ratten steht jedoch in direkter Abhängigkeit von der Lokomotion: Ohne Bewegung ist kein Kontrollverhalten möglich. Insofern muss diskutiert werden, ob nicht der Anstieg der Parameter zur Beurteilung der Zwangssyptomatik (Gesamtzahl der HB Besuche, Zeit vor erneuter Rückkehr zur HB und Anzahl der Besuche vor Rückkehr zur HB) allein auf die gesteigerte Lokomotion zurückzuführen ist und gar nicht die Zwanghaftigkeit beschreibt.

Um dieser Auslegung zu begegnen, wurde der arithmetische Parameter *relative HB Besuche* mituntersucht: Die Summe aller von einer Ratte während des gesamten Versuchslaufs eingelegten Besuche wurde durch die Anzahl der aufgesuchten Subareale dividiert, d.h es wurde die durchschnittliche Anzahl der Besuche je Subareal ermittelt (Aufenthaltshäufigkeit/ Areal). Weiter wurde das Verhältnis von beobachteten HB-Besuchen zu der Aufenthaltshäufigkeit/ Areal berechnet (relative HB-Besuche bzw. observed/expected). Das Verhältnis der Anzahl von HB-Besuchen zur durchschnittlichen Aufenthaltshäufigkeit/ Areal ist ein Maß für die Bevorzugung der HB unabhängig von Veränderungen der Lokomotion und beschreibt die Intensität des Zwangverhaltens (Szechtman et al. 1998; Winter et al. 2008c; Mundt et al. 2009).

Vorherige Arbeiten mit dem QNP-Modell konnten zeigen, dass die HF-THS, ohne Effekte auf die Lokomotion zu haben, eine Reduzierung von Zwang hervorrief (Winter et al. 2008b; Mundt et al. 2009). Auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass die Effekte der HF-THS auf zwanghaftes Verhalten lokomotionsunabhängig sind, denn weder die HF-THS noch die pharmakologische Beeinflussung wirkten auf die von den Tieren während eines Versuchslaufs zurückgelegte Gesamtdistanz. Es zeigte sich weder bei QNP- noch bei NaCl-vorbehandelten Tieren eine Wirkung auf die Lokomotion.

### 4.3 HF-THS und zwanghaftes Verhalten

In der vorliegenden Studie erbrachte die HF-THS des EP keine generelle Reduktion des zwanghaften Verhaltens. Von den vier das zwanghafte Verhalten beschreibenden Parametern wurde nur der Motorik-unabhängige Parameter *beobachtete-zu-erwartete HB-Besuche* (= relative HB-Besuche) signifikant reduziert. Die Lokomotion- und Motorik-abhängigen Parameter zeigten unter HF-THS keine Veränderungen. Dieses neue Ergebnis könnte dafür sprechen, dass die HF-THS des EP ausschließlich das Zwangsverhalten der Tiere beeinflusst. Überraschenderweise konnten die vorliegenden Ergebnisse in einem anderen Tiermodell zwanghaften Verhaltens nicht bestätigt werden. Wie einleitend erwähnt, zeigte sich im sogenannten Signal Attenuation Modell (SA) eine generelle Reduktion zwanghaften Verhalten nach hochfrequenter THS des EP (Klavir et al. 2010; Klavir et al. 2009; vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Untersuchte Areale und THS-Parameter (Winter et al. 2010)

Modell	Areal	Effekt	Referenz
<i>SA</i>	STN	↑↑↑	Klavir et al. 2009
	GP	↑↑↑	Klavir et al. 2010
	EP	↑↑↑	
<i>QNP</i>	STN	↑↑↑	Winter et al. 2008c
	NAcc – shell	↑↑↑	Mundt et al. 2009
	NAcc – core	↑↑	
	GP	-	Djodari et al. 2011
	EP	↑	vorliegende Arbeit
<i>SIP</i>	NAcc	↑↑	van Kuyck et al. 2008
	MD	↑↑	
	BNST	↑↑	

Das Signal Attenuation Modell basiert auf der Theorie, das Zwang aus dem Unvermögen resultiert, eine Handlung nach erfolgreicher Beendigung dieser zu unterbinden (gestörter response-feedback). Im Modell wird Zwang bei Ratten induziert, indem ein externes Signal, das Erfolg (Belohnung) einer Handlung anzeigt, abgeschwächt wird: Ratten werden konditioniert, eine Taste zum Auslösen einer Futterbelohnung zu drücken. Der Tastendruck löst gleichzeitig ein Licht- und Tonsignal aus. Die Signale zeigen an, dass die Handlung erfolgreich war. Im nächsten Schritt wird das Licht-/ Ton Signal „Handlung war erfolgreich“ abgeschwächt, indem es allein, ohne Belohnung präsentiert wird (signal attenuation). Im letzten Schritt löst der Tastendruck das Signal aus, ohne dass eine Futterbelohnung eintritt. Bei gestörtem „response-

feedback“ zeigt sich nun zwanghaftes Tastendrücken. Die Tiere betätigen exzessiv die Taste, ohne die Futterbelohnung einzufordern; das induzierte exzessive Verhalten ist „sinnlos“ (Joel 2006).

In diesem reinen Verhaltensmodell wird Zwang ohne die Anwendung pharmakologischer Manipulation hervorgerufen. Sowohl eine Störung im Serotonin- als auch im Dopamin-System könnte hier der Grund für das Auftreten des zwanghaften Verhaltens sein. Es ist auf jeden Fall von einem anderen pathophysiologischen Konstrukt auszugehen als beim QNP-Modell. Auch die Symptompräsentation der unsinnigen und exzessiven Hebelbetätigung unterscheidet sich von der im QNP-Modell gezeigten Symptomatik der exzessiven HB-Besuche. Schließlich unterscheiden sich die Modelle in der prädiktiven Validität. Die im SA-Modell entwickelte Zwangsstörung zeigte eine höhere Responsivität auf Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Joel 2006).

Das QNP- und das SA-Modell sind jedoch beide valide Modelle zwanghaften Verhaltens der Ratte. Das Auffinden scheinbar widersprüchlicher Effekte könnte darauf hindeuten, dass die zwei Tiermodelle unterschiedliche Subtypen der Zwangsstörung darstellen, die unterschiedlich sensibel auf die untersuchte Modulation reagieren.

Sicherlich bleibt zu diskutieren, ob in der vorliegenden Untersuchung die Stimulationsstärke nicht ausreichend war, um auch im QNP-Modell einen generellen anti-kompulsiven Effekt zu beobachten. Vorliegend wurde mit 75  $\mu$ A, 100  $\mu$ A und 150  $\mu$ A stimuliert. Die gefundenen Effekte waren für alle verwendeten Stimulationsparameter identisch. In Arbeiten von van Kuyck und Kollegen wurden erst bei Werten  $> 200 \mu$ A anti-kompulsive Effekte erreicht, wobei es jedoch auch zu unerwünschten unspezifischen Effekten, insbesondere einer allgemeinen Abnahme des explorativen Verhaltens kam (van Kuyck et al. 2007). In der vorliegenden Arbeit hatte die Erhöhung der Stromstärke keinen Einfluss auf die Wirkung der HF-THS. Diese mangelnde Abhängigkeit von der Stromstärke spricht gegen die Annahme, dass höhere Stromstärken gegebenenfalls einen anti-kompulsiven Effekt haben könnten. Vielmehr ist die vergleichsweise geringe für das Erlangen des Effektes erforderliche Stromstärke ein Indiz für die Eignung des stimulierten Areals als therapeutische Zielstruktur. Ist nur eine geringe Stromstärke für die gewünschte Wirkung erforderlich, so spricht dies außerdem für die Qualität der Elektrodenplatzierung.

Die Stromstärke steht in direkter Beziehung zu dem Stimulationsradius (Perlmutter et al. 2006); die Wahrscheinlichkeit, dass umliegende Areale unbeabsichtigt mitstimuliert werden, ist bei höherer Stromstärke wahrscheinlicher (McIntyre et al. 2004a). Entsprechend führten auch in Vorstudien dieser Arbeit höhere Stromstärken zu Einschränkungen der Lokomotion und somit zu nicht auswertbaren Daten. Zudem muss bei höheren Stromstärken von Gewebe schädigenden Effekten ausgegangen werden (Harnack et al. 2004).

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Stimulationsparameter entsprachen denen früherer Studien zu Effekten von HF-THS bei Ratten (Meissner et al. 2003; Baunez et al. 2007; Benazzouz et al. 1995; Salin et al. 2002; Windels et al. 2003) und sind mit denen in der Klinik gebräuchlichen Parametern vergleichbar (Moro et al. 2002; Hamani et al. 2010b). Die Ladungsdichte der verwendeten Elektroden dürfte denen in der Klinik verwendeten, entsprechen (Shin et al. 2007). Stromstärken bis 150  $\mu\text{A}$  konnten bei nicht relevanter Gewebeschädigung eine deutliche biochemische Wirkung hervorrufen (Harnack et al. 2004). Mit den gewählten Parametern konnte die therapeutische Relevanz des EP im Vergleich zu den zuvor untersuchten Arealen bewerten werden (Mundt et al. 2009; Winter et al. 2008a/c; Klavir et al. 2009).

#### **4.4 Pharmakologische Inaktivierung und zwanghaftes Verhalten**

Das zwanghafte Verhalten der QNP-vorbehandelten Tiere wurde durch pharmakologische Manipulation mittels Muskimol dosisunabhängig signifikant reduziert. Dies zeigt eine grundsätzliche pathophysiologische und therapeutische Relevanz des EP.

Der EP ist eine sehr kleine Struktur. Er liegt eingebettet in die interne Kapsel und ist dem lateralen Thalamus und der Zona incerta benachbart (vgl. Abbildung 23). Sowohl bei der Stimulation als auch bei der pharmakologischen Manipulation des EP muss davon ausgegangen werden, dass nicht dieser ausschließlich beeinflusst wird, sondern benachbarte Strukturen mitbeeinflusst werden könnten. Während bei der HF-THS durch Einflussnahme auf die Stromstärke gezielt auf den Wirkradius der Stimulation Einfluss genommen werden kann, dürfte bei der pharmakologischen Manipulation eine begrenzte Einflussnahme des Zielareals schwerer fallen. Durch Diffusion des Pharmakons könnte es zur Ausbreitung in angrenzende Gebiete und zur Einflussnahme auf deren Funktionen kommen. Entsprechend konnten bei Untersuchungen zum STN eine durch Diffusion in die Zona incerta ausgelöste Hypolokomotion beobachtet werden (Winter et al. 2008c).

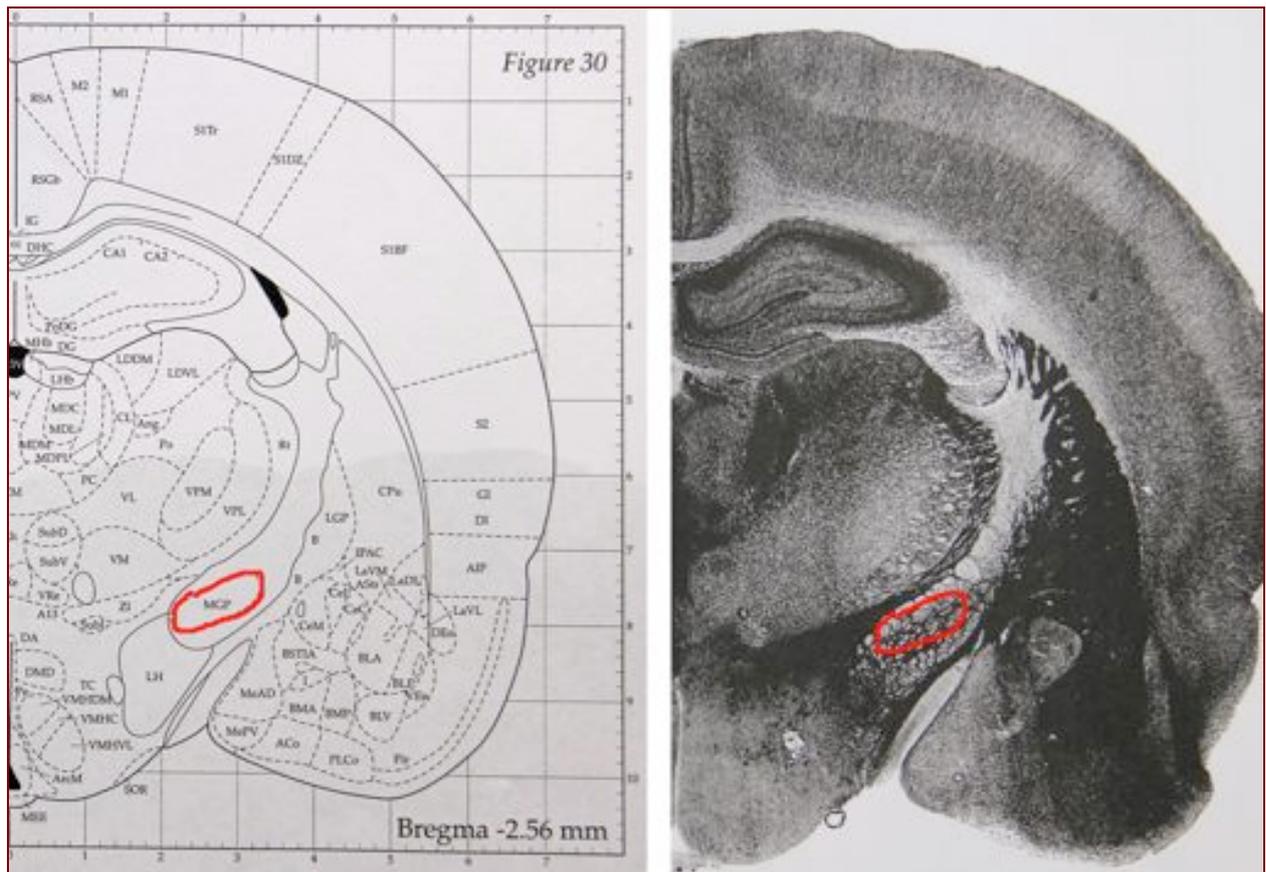


Abbildung 23: Schematische Darstellung und histologischer Schnitt des Rattenhirns; hier Medialer Globus Pallidus (= MGP = EP) und seine umliegenden Strukturen (Paxinos & Watson 1998); ZI = Zona incerta, LGP = Lateraler Globus Pallidus, LH = Lateraler Thalamus

Die unterschiedlichen Auswirkungen der pharmakologischen Manipulation und der HF-THS des EP lassen vermuten, dass den beiden Modulationen auch unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen:

Der Effekt eines lokal applizierten hochfrequenten Stroms ist von den physiologischen Eigenschaften des umgebenden Gewebes abhängig. Bezogen auf die neuronalen Elemente – myelinisierte Axone, Somata und Dendriten – hängt der Effekt von der nicht-linearen Beziehung zwischen Stimulationsdauer (= Pulsweite) und Amplitude (= Voltage oder Strom) ab. Die Chronaxiezeit (minimale Zeitspanne, die bei Verwendung von 50 % der Intensität, die zu einer Schwellenantwort führt, erforderlich ist, um ein neuronales Element anzuregen) myelinisierter Axone ist wesentlich geringer als die von Dendriten oder Somata. Dies bedeutet, dass bei der Verwendung üblicher THS-Parameter eher von einer Aktivierung efferenter Axone als von einer Aktivierung der Somata auszugehen ist (Ranck 1975; McIntyre et al. 2004b; Holsheimer et al. 2000).

## Diskussion

Als mögliche Mechanismen, die dem klinischen Effekt der HF-THS zu Grunde liegen, werden zwei Theorien diskutiert.

Die erste Theorie besagt, dass THS lokal die Aktivität stimulierter Neurone unterdrückt. Sie basiert auf Beobachtungen, die zeigen, dass funktionell durch THS das gleiche Ergebnis erzielt wird wie durch pharmakologische Inhibition oder einer Läsion innerhalb der stimulierten Zielregion (Baunez et al. 2007; Darbaky et al. 2003; Levy et al. 2001; Winter et al. 2008b). Nach Datenlage wird dieser Effekt der THS durch Aktivierung von Axonen inhibitorischer Afferenzen, präsynaptische Unterdrückung von Endungen exzitatorischer Afferenzen und/ oder Depolarisations-induzierter Blockade von Ionenkanälen der Somata in unmittelbarer Umgebung zum aktiven Elektrodenkontakt induziert (Dostrovsky et al. 2000; Beurrier et al. 2001).

In der vorliegenden Arbeit weisen pharmakologische Inhibierung und die HF-THS unterschiedliche Effekte auf. Die HFS kann somit nicht mit einer einfachen Hemmung des stimulierten Areals erklärt werden. Es müssen andere Mechanismen vorliegen.

Die zweite Theorie nimmt an, dass THS eine neue Aktivität innerhalb des dazu assoziierten Netzwerks initiiert. Sie geht von der Vorstellung aus, dass eine durch HFS hervorgerufene elektrische Aktivität an einem bestimmten Punkt innerhalb eines Netzwerkes in dieses eingespeist wird und sich innerhalb dessen ausbreitet.

Die zwei Ansätze zur Wirkweise der THS – lokale Hemmung einerseits und Initiierung eines neuen Erregungsmusters andererseits – scheinen zunächst widersprüchlich. Sie müssen sich allerdings nicht gegenseitig ausschließen. In Computersimulationen konnte gezeigt werden, dass unter THS-Bedingungen eine Abkopplung somatischer von axonaler Aktivität generell möglich ist. Daraus würde eine Hemmung lokaler neuronaler Elemente, bei gleichzeitiger Initiierung hochfrequenter Erregungsweiterleitungen über efferente Neurone resultieren (McIntyre et al. 2004c).

Damit ließen sich die – trotz Abweichungen – doch ähnlichen Ergebnisse der pharmakologischen Manipulation und der HFS des EP erklären. In beiden Fällen konnte eine Reduzierung des zwanghaften Verhaltens bei ausbleibender Wirkung auf die Lokomotion beobachtet werden. Die HF-THS könnte eine Hemmung der Neurone gemäß der ersten Theorie verursacht haben und deswegen ähnliche Wirkungen wie die pharmakologische Inhibition

zeigen. Gleichzeitig könnte die HF-THS aber auch noch modulierend auf das neuronale Netzwerk gewirkt haben – und deswegen von den Wirkungen von Muskimol abweichen.

Bemerkenswert bleibt, dass die hier erhobenen Ergebnisse einer differentiellen Wirkung der HF-THS und pharmakologischen Inaktivierung früherer Ergebnisse widersprechen (vgl. Tabelle 11). Bislang wurden grundsätzlich ähnliche Ergebnisse bei HF-THS und pharmakologischen Inaktivierung beschrieben (Winter et al. 2008c; Klavir et al. 2009). Allerdings konnten auch schon unterschiedliche Ergebnisse bei der Untersuchung der HF-THS des *GP* gezeigt werden. Während unter HF-THS im SA-Modell eine Verringerung des Zwangsverhaltens beobachtet werden konnte (Klavir et al. 2010), zeigte sich im QNP-Modell unter HFS kein Effekt auf das zwanghafte Verhalten (Djodari-Irani et al. 2011). Dagegen erbrachte die pharmakologische Inhibierung in beiden Tiermodellen das gleiche Ergebnis: Es kam zu einem Rückgang des zwanghaften Verhaltens. In Zusammenschau lassen die Ergebnisse der unterschiedlichen Arbeiten vermuten, dass sowohl Wirkungsweise der THS als auch der pharmakologischen Inaktivierung von der Zielregion und den umliegenden Strukturen abhängen.

### **4.5 Spezifität der Ergebnisse**

Weder die HF-THS noch die pharmakologische Inhibition zeigten Wirkung auf die NaCl-vorbehandelten Tiere. Im Gegensatz dazu konnten sowohl unter HF-THS als auch unter pharmakologischer Inhibierung des EP Verhaltensveränderungen bei den zwanghaften Tieren beobachtet werden.

Die HF-THS zeigte eine nur vorübergehende Wirkung. Die während der Läufe 12 bis 14 unter Stimulation hervorgerufenen Verhaltenveränderungen traten im Remissionslauf ohne Stimulation nicht mehr auf. In Untersuchungen zu Effekten der THS des Nucleus Subthalamicus wurde mit Hilfe der Amperometrie das mit der synaptischen Transmission assoziierte Dopaminpotential analysiert. Hierin konnte gezeigt werden, dass die Effekte zwar grundsätzlich transient sind, sie den Zeitraum der aktiven Stimualtion jedoch deutlich überdauern (Lee et al. 2006). Auch Untersuchungen mittels Mikrodialyse bestätigten, dass noch bis 180 Minuten nach der Stimulation erhöhte extrazelluläre Dopaminkonzentrationen zu beobachten waren (Meissner et al. 2003).

Der Effekt der pharmakologischen Inhibition war ebenso nur von transienter Wirkung. Die Ergebnisse der Remissionsläufe entsprachen nahezu denen der Ausgangsläufe. Drei Tage nach der letzten pharmakologischen Inhibition konnten keine durch Muskimol-Applizierung hervorgerufenen Verhaltensveränderungen mehr beobachtet werden.

In vorangegangenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die während der Läufe 12 bis 14 beobachteten Verhaltensweisen nicht auf Nachwirkungen der für die Implantation der Elektroden bzw. der Führungskanäle notwendigen Operationen zurückzuführen sind (Winter et al. 2008c). Es kann davon ausgegangen werden, dass Gewebeschäden und Entzündungsprozesse sieben Tage post OP nicht mehr vorliegen (Baunez et al. 2007; Bressand et al. 2002). Dafür spricht, dass in allen untersuchten Parametern die Werte des Remissionslaufs denen des Ausgangslaufs (Baseline) glichen.

### **4.6 Einordnung der Ergebnisse**

Die in dieser Studie erarbeiteten Ergebnisse ergänzen die in vorherigen Studien gewonnenen Daten. Verschiedene Nuclei wurden mit jeweils gleichen Stromstärken hochfrequent stimuliert. Dabei wurden die Wirkungen der HF-THS auf das zwanghafte Verhalten mit Hilfe unterschiedlicher Tiermodelle analysiert (vgl. Tabelle 11).

Für die Untersuchung der Auswirkung hochfrequenter THS auf zwanghaftes Verhalten dienten bislang hauptsächlich die drei beschriebenen Rattenmodellen. (1) Das Signal Attenuation (SA) Modell, das bei Ratten zu einer exzessiven Ausübung einer bestimmten Handlung ohne Belohnungseinforderung führt, (2) das Schedule-Induced Polydipsia (SIP) Modell, das durch intermittierende Futtergabe in futterdeprivierten Ratten zu exzessives Trinkverhalten resultiert und (3) das in dieser Arbeit verwendete Quinpirol-Modell.

Mit Hilfe dieser Rattenmodelle wurden der Nucleus Subthalamicus (STN) (Winter et al. 2008c; Klavir et al. 2009), der Nucleus Accumbens (NAcc) (Mundt et al. 2009), der Mediodorsale Thalamus (MD) und der Bed Nucleus der Stria Terminalis (BDST) (van Kuyck et al. 2008) untersucht. In allen Arealen konnte bei Stimulation eine antikompulsive Wirkung gezeigt werden. Diese unterschied sich jedoch in Ausprägung und Spezifität.

Die Wirkungen der HF-THS des STN auf zwanghaftes Verhalten wurden im SA und im QNP-Modell untersucht. In beiden Modellen führte die Stimulation des STN bei einer Stromstärke von

100  $\mu\text{A}$  zu einer spezifischen Reduktion des zwanghaften Verhaltens, ohne gleichzeitig andere Modell-immanente Verhaltensparameter zu beeinflussen (Winter et al. 2008c; Klavir et al. 2009).

Die Auswirkungen der THS des NAcc auf zwanghaftes Verhalten wurden sowohl im QNP- als auch im SIP-Modell untersucht. Im QNP-Modell führte die hochfrequente THS nur bei einer Stromstärke von 100  $\mu\text{A}$  zu einer spezifischen Reduktion zwanghaften Verhaltens. Bei niedrigeren oder höheren Stromstärken zeigte sich kein oder nur ein unspezifischer Effekt (Mundt et al. 2009). Im SIP-Modell führte die hochfrequente THS des NAcc bei Stromstärken zwischen 200 und 500  $\mu\text{A}$  (nicht jedoch bei 100  $\mu\text{A}$ ) zu einer Reduktion zwanghaften Verhaltens. Da jedoch gleichzeitig eine Reduktion des allgemeinen explorativen Verhaltens eintrat, muss diese als unspezifisch gewertet werden (van Kuyck et al. 2008).

Die Auswirkungen der HF-THS des MD und des BNST auf zwanghaftes Verhalten wurden jeweils nur im SIP-Modell untersucht (van Kuyck et al. 2008). Hierbei führte jeweils die hochfrequente THS bei Stromstärken zwischen 200 und 500  $\mu\text{A}$  (nicht jedoch bei 100  $\mu\text{A}$ ) zu einer unspezifischen Reduktion zwanghaften Verhaltens.

### **4.7 Der EP als mögliche neurochirurgische Zielstruktur**

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die HF-THS des EP dem zwanghaften Verhalten entgegenwirkt.

Der EP (= GPi beim Mensch) ist Teil des Basalganglien-Thalamo-Kortikalen Regelkreises und einer der Ausgangsstrukturen im Verschaltungssystem der Basalganglien. Die Aktivität des EP bestimmt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Handlungsmusters bzw. eines Verhaltens. Je höher die Aktivität der inhibitorischen Projektionen des EP zum Thalamus, desto geringer die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Verhaltens. Entsprechend dem Verschaltungssystem der Basalganglien unterliegt die Aktivität des EP der Balance von inhibitorischen Projektionen des Striatums und exzitatorischen Projektionen des STN.

Da die HF-THS eines Nucleus am wahrscheinlichsten eine lokale Hemmung der Neurone bei gleichzeitiger Aktivierung der Projektionen hervorruft (Hahn et al. 2008), ist bei der HFS des EP eine gesteigerte Aktivität der Projektionen zum Thalamus zu erwarten, die das Auftreten eines

## Diskussion

Handlungsmusters inhibieren. Dementsprechend konnte in der vorliegenden Arbeit eine Reduzierung zwanghaften Verhaltens unter HFS des EP beobachtet werden.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Beobachtungen früherer Studien zur HFS des STN. Der STN steht in direkter Verbindung zum EP. Gemäß dem Verschaltungssystem der Basalganglien wäre bei der Stimulation des STN neben der Hemmung der lokalen Neurone eine gleichzeitige Aktivierung der exzitatorischen Projektionen zum EP zu erwarten. Dementsprechend konnten im SA- und im QNP-Tiermodell unter HFS des STN ein Rückgang der Zwangssymptome beobachtet werden (Klavir et al. 2009; Winter et al. 2008c).

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse lassen den EP als eine potentielle Zielstruktur für die HF-THS erscheinen. Ein Effekt der HFS konnte einzig in dem Parameter *relative HB-Besuche* gefunden werden. Dieser Parameter erlaubt die Beurteilung von Verhaltensveränderungen unabhängig von Veränderungen der Lokomotion. Er könnte somit als der das zwanghafte Verhalten am sensibelsten beschreibende Parameter angesehen werden. Möglicherweise wirkt die HFS des EP gezielt den Mechanismen entgegen, die für zwanghaftes Verhalten verantwortlich sind.

Ergebnisse von Klavir und Kollegen, die unter HF-THS des EP im SA-Modell eine Hemmung des zwanghaften Verhaltens aufzeigen, stehen zu den hier präsentierten Ergebnissen im Einklang und unterstreichen die Bedeutung des EP.

## 5 Ausblick

Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung des Nucleus Entopeduncularis, als Teil des Basalganglien-Thalamo-Kortikalen Regelkreises, in der Pathophysiologie der Zwangsstörung (Saxena et al. 1998; Rauch et al. 2006). Nur eine direkte Messung der unter HF-THS des EP hervorgerufenen Effekte könnte die neuronalen Mechanismen aufdecken, die den Verhaltensänderungen zu Grunde liegen.

Die vorgestellten Ergebnisse deuten darauf hin, dass die hochfrequente tiefe Hirnstimulation des Nucleus Entopeduncularis eine das zwanghafte Verhalten lindernde Wirkung hat. Der EP könnte in sofern eine geeignete Zielstruktur zur Therapie der Zwangsstörung mittels HF-THS darstellen.

Abschließend muss betont werden, dass die in einem Tiermodell gewonnenen Erkenntnisse nur eingeschränkt und mit höchster Vorsicht auf die klinische Anwendung übertragen werden können. Die hier präsentierten Ergebnisse erhöhen allerdings die Wahrscheinlichkeit, dass HF-THS des EP lindernd auf die Symptomatik von an Zwangsstörungen leidender Patienten wirken könnte.

## 6 Zusammenfassung

Die Zwangserkrankung ist eine der häufigsten und am stärksten einschränkenden der psychiatrischen Erkrankungen weltweit. Bislang wurde sie vor allem medikamentös und verhaltenstherapeutisch behandelt. Bis zu 30% der Patienten sprechen jedoch nicht auf diese gegenwärtige Standardtherapie an. Obwohl die Pathogenese der Erkrankung weitgehend unklar bleibt, weisen Phänomenologie, Epidemiologie, medikamentöse Therapieansätze, wie auch bildgebende und funktionelle Studien auf eine Dysfunktion neuronaler Regelkreise hin.

Aus der Therapie neurologischer Erkrankungen ist bekannt, dass neurochirurgische Eingriffe in diese neuronalen Kreisläufe klinische Symptome reduzieren können. Das hierfür ursprünglich gebräuchliche irreversible Verfahren der Ablation wurde in den letzten Jahren durch die reversible und regulierbare hochfrequente tiefe Hirnstimulation abgelöst.

Inzwischen wird die hochfrequente tiefe Hirnstimulation auch für therapierefraktäre *psychiatrische* Erkrankungen eingesetzt, seit 1999 auch für Zwangsstörungen. Bisherige Untersuchungen zeigten jedoch, dass optimale Zielgebiete noch nicht sicher definiert sind und verdeutlichen, dass noch Bedarf besteht am Auffinden und der Analyse möglicher Stimulations-Zielregionen und von Parametern zur Verbesserung der Behandlung von Zwangsstörungen. Sowohl Überlegungen zur Pathogenese der Zwangsstörung als auch verhaltensexperimentell gewonnene Ergebnisse und klinische Fallberichte sprechen für die besondere Relevanz des Nucleus Entopeduncularis (Äquivalent zum humanen Globus Pallidus internus) in der Pathophysiologie der Erkrankung.

Mit dem Ziel, die ätiopathologische Rolle des Nucleus Entopeduncularis bei der Zwangsstörung zu untersuchen, wurde dieser in der vorliegenden Arbeit pharmakologisch manipuliert und bilateral hochfrequent stimuliert, und die Einflüsse auf Kontrollzwang im Quinpirol-Tiermodell wurden analysiert. Im Weiteren sollten Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden Mechanismen der hochfrequenten tiefen Hirnstimulation gezogen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die hochfrequente tiefe Hirnstimulation des Nucleus Entopeduncularis keine *generelle* Reduktion des zwanghaften Verhaltens brachte, sondern nur der Motorik-unabhängige Parameter signifikant reduziert wurde. Im Gegensatz dazu konnte die

## Zusammenfassung

pharmakologische Beeinflussung mit Muskimol das zwanghafte Verhalten der Tiere generell signifikant reduzieren.

Diese neuen Ergebnisse könnten dafür sprechen, dass die Stimulation des Nucleus Entopeduncularis selektiv die Symptome der Zwangsstörung reduziert, ohne Einfluss auf die Motorik zu nehmen. Die unterschiedlichen Effekte zwischen pharmakologischer Manipulation und Stimulation deuten im Weiteren darauf hin, dass die Stimulation eines Areals nicht mit einer einfachen Hemmung erklärt werden kann.

Der Nucleus Entopeduncularis empfiehlt sich tierexperimentell als mögliches Zielgebiet bei der Behandlung von Zwangssymptomen. Die Mechanismen der hochfrequenten tiefen Hirnstimulation bedürfen weiterer Forschung.

## 7 Literaturverzeichnis

- Abelson, J.L. et al., 2005. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 57(5), 510-516.
- Allendes, F.E., Lozano, A.M. & Hutchison, W.D., 2008. Attenuation of long-term depression in human striatum after anterior capsulotomy. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 86(4), 224-230.
- Amat, J.A. et al., 2006. Increased number of subcortical hyperintensities on MRI in children and adolescents with Tourette's syndrome, obsessive-compulsive disorder, and attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 163(6), 1106-1108.
- Anderson, D. & Ahmed, A., 2003. Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. Case report. *Journal of Neurosurgery*, 98(5), 1104-1108.
- Angst, J. et al., 2004. Obsessive-compulsive severity spectrum in the community: prevalence, comorbidity, and course. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254(3), 156-164.
- Aouizerate, B. et al., 2009. Distinct striatal targets in treating obsessive-compulsive disorder and major depression. *Journal of Neurosurgery*, 111(4), 775-779.
- Aouizerate, B. et al., 2004. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *Journal of Neurosurgery*, 101(4), 682-686.
- Baunez, C. & Robbins, T.W., 1999. Effects of transient inactivation of the subthalamic nucleus by local muscimol and APV infusions on performance on the five-choice serial reaction time task in rats. *Psychopharmacology*, 141(1), 57-65.
- Baunez, C. et al., 2007. Bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on attentional performance: transient deleterious effects and enhanced motivation in both intact and parkinsonian rats. *The European Journal of Neuroscience*, 25(4), 1187-1194.
- Baunez, C. et al., 2005. The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nature Neuroscience*, 8(4), 484-489.
- Benazzouz, A. et al., 1995. Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neuroscience Letters*, 189(2), 77-80.
- Beurrier, C. et al., 2001. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *Journal of Neurophysiology*, 85(4), 1351-1356.
- Bewernick, B.H. et al., 2010. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 67(2), 110-116.

## Literaturverzeichnis

- Billett, E.A. et al., 1998. Investigation of dopamine system genes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Genetics*, 8(3), 163-169.
- Bressand, K. et al., 2002. Superior colliculus firing changes after lesion or electrical stimulation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain Research*, 943(1), 93-100.
- Camarena, B. et al., 2007. Association study between the dopamine receptor D(4) gene and obsessive-compulsive disorder. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 17(6-7), 406-409.
- Cosyns, P., Gabriels, L. & Nuttin, B., 2003. Deep brain stimulation in treatment refractory obsessive compulsive disorder. *Verhandelingen - Koninklijke Academie Voor Geneeskunde Van België*, 65(6), 385-399; discussion 399-400.
- Culver, K.E., Rosenfeld, J.M. & Szechtman, H., 2000. A switch mechanism between locomotion and mouthing implicated in sensitization to quinpirole in rats. *Psychopharmacology*, 151(2-3), 202-210.
- Darbaky, Y. et al., 2003. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus has beneficial antiparkinsonian effects on motor functions in rats, but less efficiency in a choice reaction time task. *The European Journal of Neuroscience*, 18(4), 951-956.
- Demirkol, A. et al., 1999. Bilateral globus pallidus lesions in a patient with Tourette syndrome and related disorders. *Biological Psychiatry*, 46(6), 863-867.
- Deuschl, G. et al., 2006. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 355(9), 896-908.
- Dostrovsky, J.O. et al., 2000. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *Journal of Neurophysiology*, 84(1), 570-574.
- Eilam, D. & Golani, I., 1989. Home base behavior of rats (*Rattus norvegicus*) exploring a novel environment. *Behavioural Brain Research*, 34(3), 199-211.
- Eilam, D. & Szechtman, H., 2005. Psychostimulant-induced behavior as an animal model of obsessive-compulsive disorder: an ethological approach to the form of compulsive rituals. *CNS Spectrums*, 10(3), 191-202.
- Einat, H. et al., 1996. Associational and nonassociational mechanisms in locomotor sensitization to the dopamine agonist quinpirole. *Psychopharmacology*, 127(2), 95-101.
- Einat, H. & Szechtman, H., 1993. Longlasting consequences of chronic treatment with the dopamine agonist quinpirole for the undrugged behavior of rats. *Behavioural Brain Research*, 54(1), 35-41.
- Fontaine, D. et al., 2004. Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. Case report. *Journal of Neurosurgery*, 100(6), 1084-1086.

## Literaturverzeichnis

- Gabriëls, L. et al., 2003. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107(4), 275-282.
- Giedd, J.N. et al., 2000. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *The American Journal of Psychiatry*, 157(2), 281-283.
- Goodman, W.K. & Lydiard, R.B., 2007. Recognition and treatment of obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(12), e30.
- Graybiel, A.M., 2005. The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(6), 638-644.
- Greenberg, B.D. et al., 2010. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Molecular Psychiatry*, 15(1), 64-79.
- Greenberg, B.D., Askland, K.D. & Carpenter, L.L., 2008. The evolution of deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 13, 4638-4648.
- Hahn, P.J. et al., 2008. Pallidal burst activity during therapeutic deep brain stimulation. *Experimental Neurology*, 211(1), 243-251.
- Hamani, C., Diwan, M., Isabella, S. et al., 2010b. Effects of different stimulation parameters on the antidepressant-like response of medial prefrontal cortex deep brain stimulation in rats. *Journal of Psychiatric Research*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20096858>.
- Hamani, C., Diwan, M., Macedo, C.E. et al., 2010(1). Antidepressant-like effects of medial prefrontal cortex deep brain stimulation in rats. *Biological Psychiatry*, 67(2), 117-124.
- Harnack, D. et al., 2004. The effects of electrode material, charge density and stimulation duration on the safety of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats. *Journal of Neuroscience Methods*, 138(1-2), 207-216.
- Holsheimer, J. et al., 2000. Identification of the target neuronal elements in electrical deep brain stimulation. *The European Journal of Neuroscience*, 12(12), 4573-4577.
- Huff, W. et al., 2010. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 112(2), 137-143.
- Husted, D.S. & Shapira, N.A., 2004. A review of the treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: from medicine to deep brain stimulation. *CNS Spectrums*, 9(11), 833-847.
- Huyser, C. et al., 2009. Paediatric obsessive-compulsive disorder, a neurodevelopmental disorder? Evidence from neuroimaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(6), 818-830.

## Literaturverzeichnis

- Joel, D., 2006. Current animal models of obsessive compulsive disorder: a critical review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30(3), 374-388.
- Klavir, O. et al., 2009. High frequency stimulation and pharmacological inactivation of the subthalamic nucleus reduces 'compulsive' lever-pressing in rats. *Experimental Neurology*, 215(1), 101-109.
- Klavir, O., Winter, C. & Joel, D., 2010. High but not low frequency stimulation of both the globus pallidus and the entopeduncular nucleus reduces 'compulsive' lever-pressing in rats. *Behavioural Brain Research*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20654653>.
- Kuhn, J. et al., 2010. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(7), 105-113.
- Kupsch, A. et al., 2006. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *The New England Journal of Medicine*, 355(19), 1978-1990.
- van Kuyck, K. et al., 2007. Behavioural and physiological effects of electrical stimulation in the nucleus accumbens: a review. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 97(Pt 2), 375-391.
- van Kuyck, K. et al., 2008. Comparative study of the effects of electrical stimulation in the nucleus accumbens, the mediodorsal thalamic nucleus and the bed nucleus of the stria terminalis in rats with schedule-induced polydipsia. *Brain Research*, 1201, 93-99.
- Lakhan, S.E. & Callaway, E., 2010. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. *BMC Research Notes*, 3, 60.
- Lee, K.H. et al., 2006. Dopamine efflux in the rat striatum evoked by electrical stimulation of the subthalamic nucleus: potential mechanism of action in Parkinson's disease. *The European Journal of Neuroscience*, 23(4), 1005-1014.
- Levy, R. et al., 2001. Effects of apomorphine on subthalamic nucleus and globus pallidus internus neurons in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurophysiology*, 86(1), 249-260.
- Lipsman, N., Neimat, J.S. & Lozano, A.M., 2007. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: the search for a valid target. *Neurosurgery*, 61(1), 1-11; discussion 11-13.
- Lopez, A.D. & Murray, C.C., 1998. The global burden of disease, 1990-2020. *Nature Medicine*, 4(11), 1241-1243.
- Mallet, L. et al., 2002. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet*, 360(9342), 1302-1304.
- Mallet, L. et al., 2008. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *The New England Journal of Medicine*, 359(20), 2121-2134.

## Literaturverzeichnis

- Mataix-Cols, D. et al., 2004. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 61(6), 564-576.
- Mayberg, H.S. et al., 2005. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45(5), 651-660.
- McCracken, C.B. & Grace, A.A., 2009. Nucleus accumbens deep brain stimulation produces region-specific alterations in local field potential oscillations and evoked responses in vivo. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(16), 5354-5363.
- McDougle, C.J. et al., 2000. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57(8), 794-801.
- McDougle, C.J. et al., 1994. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Archives of General Psychiatry*, 51(4), 302-308.
- McIntyre, C.C., Mori, S. et al., 2004a. Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(3), 589-595.
- McIntyre, C.C., Savasta, M., Kerkerian-Le Goff, L. et al., 2004b. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(6), 1239-1248.
- McIntyre, C.C., Savasta, M., Walter, B.L. et al., 2004c. How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 21(1), 40-50.
- Meissner, W. et al., 2003. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus enhances striatal dopamine release and metabolism in rats. *Journal of Neurochemistry*, 85(3), 601-609.
- Millet, B. et al., 2003. Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 116B(1), 55-59.
- Moro, E. et al., 2002. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology*, 59(5), 706-713.
- Müller, U.J. et al., 2009. Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation of nucleus accumbens: first experience with three cases. *Pharmacopsychiatry*, 42(6), 288-291.

## Literaturverzeichnis

- Mundt, A. et al., 2009. High-frequency stimulation of the nucleus accumbens core and shell reduces quinpirole-induced compulsive checking in rats. *The European Journal of Neuroscience*, 29(12), 2401-2412.
- Nuttin, B. et al., 1999. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet*, 354(9189), 1526.
- Nuttin, B.J. et al., 2008. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery*, 62(6 Suppl 3), 966-977.
- Okun, M.S. et al., 2007. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(3), 310-314.
- Osterheider, M., 1995. Trends in drug therapy of obsessive-compulsive disorders. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*, 63 (1), 23-27.
- Paxinos, G. & Watson, C., 1998. *The Rat Brain - In Stereotaxic Coordinates* 4. Aufl., San Diego: Academic Press.
- Perlmutter, J.S. & Mink, J.W., 2006. Deep brain stimulation. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 229-257.
- Pinto, A. et al., 2006. The Brown Longitudinal Obsessive Compulsive Study: clinical features and symptoms of the sample at intake. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(5), 703-711.
- Ranck, J.B., 1975. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Research*, 98(3), 417-440.
- Rasmussen, S.A. & Eisen, J.L., 1992. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 15(4), 743-758.
- Rauch, S.L. et al., 2006. A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neurosurgery*, 104(4), 558-565.
- Rodrigo Escalona, P. et al., 1997. Obsessive-compulsive disorder following bilateral globus pallidus infarction. *Biological Psychiatry*, 42(5), 410-412.
- Salin, P. et al., 2002. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus selectively reverses dopamine denervation-induced cellular defects in the output structures of the basal ganglia in the rat. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(12), 5137-5148.
- Saxena, S. et al., 1998. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, (35), 26-37.
- Saxena, S. & Rauch, S.L., 2000. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 23(3), 563-586.

- Saxena, S., 2008. Neurobiology and treatment of compulsive hoarding. *CNS Spectrums*, 13(9 Suppl 14), 29-36.
- Schuurman, P.R. et al., 2008. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(8), 1146-1153.
- Shin, D.S. et al., 2007. High frequency stimulation or elevated K<sup>+</sup> depresses neuronal activity in the rat entopeduncular nucleus. *Neuroscience*, 149(1), 68-86.
- Sturm, V. et al., 2003. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26(4), 293-299.
- Szechtman, H. et al., 1994(2). Effects of dose and interdose interval on locomotor sensitization to the dopamine agonist quinpirole. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 48(4), 921-928.
- Szechtman, H. et al., 2001. Compulsive checking behavior of quinpirole-sensitized rats as an animal model of Obsessive-Compulsive Disorder(OCD): form and control. *BMC Neuroscience*, 2, 4.
- Szechtman, H., Sulis, W. & Eilam, D., 1998. Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: a potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behavioral Neuroscience*, 112(6), 1475-1485.
- Szechtman, H. et al., 1994(1). Dynamics of behavioral sensitization induced by the dopamine agonist quinpirole and a proposed central energy control mechanism. *Psychopharmacology*, 115(1-2), 95-104.
- Szumliński, K.K. et al., 1997. Locomotor sensitization to quinpirole: environment-modulated increase in efficacy and context-dependent increase in potency. *Psychopharmacology*, 134(2), 193-200.
- Van Laere, K. et al., 2006. Metabolic imaging of anterior capsular stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder: a key role for the subgenual anterior cingulate and ventral striatum. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 47(5), 740-747.
- Windels, F. et al., 2003. Influence of the frequency parameter on extracellular glutamate and gamma-aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in rats. *Journal of Neuroscience Research*, 72(2), 259-267.
- Winter, C., Harnack, D. & Kupsch, A., 2010. [Deep brain stimulation for neurological and psychiatric diseases: animal experiments on effect and mechanisms]. *Der Nervenarzt*, 81(6), 711-718.
- Winter, C., Flash, S. et al., 2008a. The role of the subthalamic nucleus in 'compulsive' behavior in rats. *The European Journal of Neuroscience*, 27(8), 1902-1911.

## Literaturverzeichnis

- Winter, C., Lemke, C. et al., 2008b. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus modulates neurotransmission in limbic brain regions of the rat. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 185(3), 497-507.
- Winter, C., Mundt, A. et al., 2008c. High frequency stimulation and temporary inactivation of the subthalamic nucleus reduce quinpirole-induced compulsive checking behavior in rats. *Experimental Neurology*, 210(1), 217-228.
- Zadicario, P., Ronen, S. & Eilam, D., 2007. Modulation of quinpirole-induced compulsive-like behavior in rats by environmental changes: implications for OCD rituals and for exploration and navigation. *BMC Neuroscience*, 8, 23.
- Zohar, J. et al., 2000. Obsessive compulsive disorder: serotonin and beyond. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 1(2), 92-100.
- Zor, R. et al., 2009. Turning order into chaos through repetition and addition of elementary acts in obsessive-compulsive disorder (OCD). *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 10(4 Pt 2), 480-487.

## Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Klinische Studien mit Zielarealen der HF-THS bei Zwangsstörungen.....	11
Tabelle 2: Zielareale der Tiermodelle .....	13
Tabelle 3: Gruppen der Phase 1.....	17
Tabelle 4: Stimulationsparameter.....	24
Tabelle 5: Dosierung von Muskimol.....	25
Tabelle 6: Anzahl der in dem Versuch untersuchten Tiere .....	27
Tabelle 7: Laufstrecke und Verhalten der NaCl-vorbehandelten Kontrolltiere unter HFS.....	33
Tabelle 8: Wirkung von Muskimol auf NaCl vorbehandelte Tiere.....	37
Tabelle 9: Operierte Tiere, die weder stimuliert noch pharmakologisch beeinflusst wurden.....	42
Tabelle 10: Übersicht der Ergebnisse.....	44
Tabelle 11: Untersuchte Areale und THS-Parameter.....	48

## Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Das offene Feld .....	18
Abbildung 2: Aufteilung der Gruppen in Phase 1 und Phase 2.....	20
Abbildung 3: Schema der implantierten Elektrode .....	20
Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf eines Versuchszyklus.....	21
Abbildung 5: Stimulations- und Aufnahmevorrichtung.....	24
Abbildung 6: Positionen der Elektroden und der Führungskanäle.....	28
Abbildung 7: Elektrodeneinstich in Position.....	29
Abbildung 8: Gesamtzahl der Homepage-Besuche in Phase 1.....	30
Abbildung 9: Relative Homepage-Besuche in Phase 1 .....	31
Abbildung 10: Dauer vor erneuter Rückkehr zur Homepage in Phase 1.....	31
Abbildung 11: Besuche anderer Subareale vor Rückkehr zur Homepage in Phase 1 .....	32
Abbildung 12: In Lauf 10 zurückgelegte Gesamtdistanz in Meter .....	32
Abbildung 13: Insgesamt zurückgelegte Distanz in Metern in Phase 2 unter Stimulation .....	34
Abbildung 14: Gesamtzahl der Homepage-Besuche in Phase 2 unter Stimulation.....	35
Abbildung 15: Dauer vor erneutem Aufsuchen der Homepage in Phase 2 unter Stimulation .....	35
Abbildung 16: Besuche anderer Subareale vor Rückkehr zur HB in Phase 2 unter Stimulation..	36
Abbildung 17: Relative Homepage-Besuche in Phase 2 unter Stimulation .....	36
Abbildung 18: Zurückgelegte Distanz in Meter unter Einfluß von Muskimol .....	38
Abbildung 19: Gesamtzahl der Homepage Besuche unter Einfluß von Muskimol.....	38
Abbildung 20: Dauer vor erneutem Aufsuchen der Homepage unter Einfluß von Muskimol.....	39
Abbildung 21: Besuche anderer Subareale vor Rückkehr zur HB unter Einfluß von Muskimol ..	39
Abbildung 22: Relative Homepage-Besuche unter Muskimol (* vs. PreOP/ Remission) .....	40
Abbildung 23: Schematische Darstellung und histologischer Schnitt des Rattenhirn .....	51

## Danksagung

Meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Christine Winter danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die hervorragende Betreuung und Unterstützung während aller Phasen meiner Dissertationsarbeit.

Frau Anaïs Djodari-Irani danke ich für die umfangreiche und geduldige Einarbeitung in die Arbeitsabläufe des Labors, sowie für die Hilfe und die Unterstützung beim Erlernen von Fertigkeiten zur Bewältigung des stereotaktischen Operierens. Die uneingeschränkte Hilfsbereitschaft empfand ich als grossen Beitrag zu dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Rudolf Morgenstern danke ich für die Bereitstellung der labor- und gerätetechnischen Ausstattung, die zur Durchführung meiner experimentellen Versuche diente.

Danken möchte ich im Besonderen Frau Renate Winter und Frau Christine Kölske, die mir bei meiner täglichen Arbeit im Labor zu jeder Zeit bei der technischen Umsetzung, dem Umgang mit den Versuchstieren und der Anfertigung der histologischen Präparate eine sehr grosse Hilfe und seelische Unterstützung waren.

Danken möchte ich Frau Bettina Röder für ihre spontanen und kreativen Ideen zu Apparaturen, die bei der Umgehung unvorhergesehener Schwierigkeiten mit der Stimulationsvorrichtung eine große Hilfe waren.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Reinhard Sohr, Frau Julia Klein, Frau Melanie Rönneke und bei meinen Mitdoktoranten für die Schaffung einer angenehmen Arbeitsatmosphäre und die schöne Zeit in der Dorotheenstrasse.

Bei meiner Familie bedanke ich mich für das Interesse sich mit meiner Arbeit auseinander gesetzt zu haben und für die Nachfragen, Anregungen und den Zuspruch. Für wertvolle Ratschläge, die Ermutigungen im rechten Moment und das Korrekturlesen möchte ich auch Katja, Andrea und Martin danken. Danke Anne für T.! Danke Sven für das Laufen am Morgen. Bei Alexandra, Patrick und Gesine bedanke ich mich für vieles, unter anderem für die Besuche und die Aufmunterungen im Labor.

Für das vorab kritische Lesen der Arbeit danke ich ganz besonders Herrn Prof. Dr. Hobe Schröder.

## **Erklärung**

Ich, Johann Banzhaf, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkungen der tiefen Hirnstimulation des Nucleus Entopeduncularis auf zwanghaftes Verhalten im Quinpirol-Tiermodell für Zwangskrankheit“ 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.

Berlin, den 08.01.2011

## **Lebenslauf**

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

## Publikationsliste

Djodari-Irani, Anaïs, Julia Klein, Johann Banzhaf, Daphna Joel, Andreas Heinz, Daniel Harnack, Tobias Lagemann, et al. 2011. Activity modulation of the Globus pallidus and the Nucleus entopeduncularis affects compulsive checking in rats. *Behavioural Brain Research* (Januar 7). doi:10.1016/j.bbr.2010.12.036.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219934>.