

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

DISSERTATION

Quantitative Bestimmung der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin, Glutamat und γ -Aminobuttersäure im Zwangsmodell der Maus

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Helge Ascan Schaper
aus Ostfildern-Ruit

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. G. Juckel
2. Prof. Dr. med. A.-K. Braun
3. Prof. Dr. rer. nat. N. Kathmann

Datum der Promotion:

21.11.2008

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1.	Historischer Hintergrund	5
1.2.	Symptome der Zwangsstörung	6
1.3.	Diagnostische Kriterien der Zwangsstörung	7
1.4.	Epidemiologie und Genetik der Zwangsstörung	8
1.5.	Verlauf und Komorbidität der Zwangsstörung	9
1.6.	Psychologische Modelle der Zwangsstörung einschließlich neuro- psychologischer Befunde	10
1.7.	Das neurobiologische Modell der Zwangsstörung	10
1.8.	Therapie der Zwangsstörung	12
1.9.	Neuroanatomie der untersuchten Hirnregionen und deren Beteiligung an der Zwangsstörung	13
1.9.1.	Der mediale präfrontale Cortex	13
1.9.2.	Der Nucleus caudatus	14
1.9.3.	Der Nucleus accumbens	14
1.9.4.	Das Globus pallidus	15
1.9.5.	Die Amygdala	15
1.9.6.	Der Hippocampus	16
1.9.7.	Das ventrale tegmentale Areal und die Substantia nigra	17
1.10.	Neurochemie	17
1.10.1.	Serotonin	17
1.10.1.1.	Das serotonerge System	18
1.10.1.2.	Veränderungen des serotonergen Systems bei Zwangsstörung	18
1.10.2.	Dopamin	19
1.10.2.1.	Das dopaminerge System	20
1.10.2.2.	Veränderungen des dopaminergen Systems bei Zwangsstörung	21
1.10.3.	Glutamat	22
1.10.3.1.	Das glutamaterge System	22
1.10.3.2.	Veränderungen des glutamatergen Systems bei Zwangsstörung	22
1.10.4.	γ -Aminobuttersäure (GABA)	23

1.10.4.1. Das GABAerge System	24
1.10.4.2. Veränderungen des GABAergen Systems bei Zwangsstörung	24
1.11. Tiermodelle menschlichen Verhaltens	24
1.12. Anforderungen an Tiermodelle menschlichen Verhaltens	25
1.13. Tiermodelle der Zwangsstörung	26
1.13.1. Verhaltensmodelle	26
1.13.2. Pharmakologische Modelle	27
1.13.3. Genetische Modelle	28
1.14. Bidirektionale Selektion von Hausmäusen hinsichtlich thermoregulatorischem Nestbauverhalten	29
1.15. Ein neues mögliches genetisches Mausmodell der Zwangsstörung	31
1.16. Zielsetzung der Arbeit	32
2. Material und Methoden	34
2.1. Versuchstiere und Haltungsbedingungen	34
2.2. Verwendete Substanzen und die Laufmittelzusammensetzung der High Performance Liquid Chromatography (HPLC)	35
2.2.1. Verwendete Substanzen	35
2.2.2. Laufmittelzusammensetzung der High Performance Liquid Chromatography (HPLC) zur Bestimmung der Indolamine und Katecholamine	36
2.2.3. Lösungen und Laufmittelzusammensetzung der High Performance Liquid Chromatography (HPLC) zur Bestimmung der Aminosäuren	36
2.3. Gewinnung der Gehirne	37
2.4. Präparation des Hirngewebes	37
2.5. Histologische Färbung der verifizierenden Hirnschnitte	39
2.6. Homogenisation der Gewebeproben	40
2.7. Zentrifugieren des Homogenisats	40
2.8. Proteinbestimmung nach Lowry	40
2.9. High Performance Liquid Chromatography (HPLC)	41
2.9.1. Bestimmung der Indolamine und Katecholamine mittels High Performance Liquid Chromatography (HPLC) und elektrochemischer Detektion	42

2.9.2.	Bestimmung der Aminosäuren mittels High Performance Liquid Chromatography (HPLC) und Fluoreszenzdetektion	43
2.10.	Statistik	44
3.	Ergebnisse	45
3.1.	Serotonin und Dopamin im medialen präfrontalen Cortex	45
3.2.	Serotonin und Dopamin im Nucleus caudatus	46
3.3.	Serotonin und Dopamin im Nucleus accumbens	47
3.4.	Serotonin und Dopamin im Globus pallidus	48
3.5.	Serotonin und Dopamin im Hippocampus	49
3.6.	Serotonin und Dopamin in der Amygdala	50
3.7.	Serotonin und Dopamin im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra	51
3.8.	Glutamat und GABA im medialen präfrontalen Cortex	52
3.9.	Glutamat und GABA im Nucleus caudatus	53
3.10.	Glutamat und GABA im Nucleus accumbens	54
3.11.	Glutamat und GABA im Globus pallidus	55
3.12.	Glutamat und GABA im Hippocampus	56
3.13.	Glutamat und GABA in der Amygdala	57
3.14.	Glutamat und GABA im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra	58
4.	Diskussion	60
4.1.	Serotonin und Dopamin im medialen präfrontalen Cortex	60
4.2.	Serotonin und Dopamin im Nucleus caudatus	62
4.3.	Serotonin und Dopamin im Nucleus accumbens	63
4.4.	Serotonin und Dopamin im Globus pallidus	64
4.5.	Serotonin und Dopamin im Hippocampus	65
4.6.	Serotonin und Dopamin in der Amygdala	65
4.7.	Serotonin und Dopamin im ventralen tegmentalen Areal und der Substantia nigra	66

4.8.	Glutamat und GABA im medialen präfrontalen Cortex	67
4.9.	Glutamat und GABA im Nucleus caudatus	69
4.10.	Glutamat und GABA im Nucleus accumbens	70
4.11.	Glutamat und GABA im Globus pallidus	70
4.12.	Glutamat und GABA im Hippocampus	71
4.13.	Glutamat und GABA in der Amygdala	72
4.14.	Glutamat und GABA im ventralen tegmental Areal und in der Substantia nigra	73
4.15.	Kritische Beurteilung der angewandten Methoden	74
4.16.	Etablierung eines neuen genetischen Mausmodells der Zwangsstörung	75
4.17.	Zukünftige Ansätze und Aussichten einschließlich abschließender Bemerkungen	78
5.	Zusammenfassung	81
6.	Literaturverzeichnis	83
7.	Anhang	109
7.1.	Verzeichnis der Abbildungen	109
7.2.	Verzeichnis der Tabellen	111
7.3.	Verzeichnis der Abkürzungen	113
	Danksagung	115
	Lebenslauf	116
	Erklärung	117

1. Einleitung

1.1. Historischer Hintergrund

„Zwangsphänomene“ als eigenständige Krankheit wurden erstmals von dem französischen Psychiater Jean Esquirol (1834) beschrieben. Diese wurden zunächst als Folge eines depressiven Leidens verstanden, bis Sigmund Freud (1894) ungefähr ein halbes Jahrhundert später ein psychologisches Modell zur Entstehung der Zwangssymptome entwickelte und dieser seelischen Erkrankung den Namen „Zwangsneurose“ verlieh. Gegensätzlich zu Freud führte Tuke (1894) bereits im gleichen Jahr in einem rein biologischen Ansatz die Krankheit auf eine Störung der Großhirnrinde zurück. Wenige Jahre später beschrieb Karl Jaspers (1912) die Psychopathologie der Zwangsstörung in seiner „Allgemeinen Psychopathologie“ in einer Art und Weise, wie sie letztendlich heute noch immer Gültigkeit besitzt:

„ Der Zwangskranke wird verfolgt von Vorstellungen, die ihm nicht nur fremd, sondern unsinnig erscheinen und denen er doch folgen muß, als ob sie wahr seien. Tut er es nicht, so befällt ihn grenzenlose Angst. Der Kranke z.B. muß etwas tun, sonst stirbt eine Person oder es geschieht ein Unheil. Es ist, als ob sein Tun und Denken magisch das Geschehen verhindere oder bewirke. Er baut seine Gedanken zu einem System von Bedeutungen, seine Handlungen zu einem System von Zeremonien und Riten aus. Aber jede Ausführung hinterlässt den Zweifel, ob er es auch richtig, auch vollständig macht. Der Zweifel zwingt ihn, von vorne anzufangen“.

In den letzten Jahrzehnten wurden die operationalisierten Diagnosesysteme DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychiatrischer Störungen, 4. Revision, APA 1994, Saß et al. 1996) und ICD-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandte Gesundheitsprobleme der Weltgesundheitsorganisation, 10. Revision, WHO 1993, Dilling et al. 1994) entwickelt, in die auch die Zwangsstörung (engl.: obsessive compulsive disorder, OCD) Eingang gefunden hat. Die im Zuge dessen weitestgehende Vereinheitlichung der Definition der Erkrankung brachte große Vorteile insbesondere hinsichtlich der Erforschung möglicher Ursachen mit sich.

1.2. Symptome der Zwangsstörung

Leitsymptome der Zwangsstörung sind Zwangsgedanken (engl.: obsessions) und Zwangshandlungen (engl.: compulsions; Niedermeier und Zaudig 2002).

Zwangsdanken (Zwangsgedanken) wurde von der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP 1995) wie folgt definiert:

- Immer wieder sich gegen inneren Widerstand aufdrängende Gedanken oder Vorstellungen, die als unsinnig erlebt werden. Sie lassen sich vom Patienten nicht oder nur schwer unterbinden.
- Als assoziierte Begriffe für Zwangsdanken gelten Zwangsideen, -gedanken, -vorstellungen, -erinnerungen, -fragen, -grübeln, -befürchtungen. In der Regel werden Zwangsgedanken von den Betroffenen als unsinnig und quälend beschrieben, wobei sich jedoch fließende Übergänge zur erlebten Sinnhaftigkeit solcher Gedanken finden.

Einen guten Überblick über den Inhalt von Zwangsgedanken ermöglicht das wohl derzeit gebräuchlichste Fremdratingverfahren für die Erkrankung Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; Goodman et al. 1989). So beziehen sich diese häufig auf Themen aggressiver und sexueller Natur, das Sammeln und Aufbewahren von Gegenständen, Religion, Inhalte, die ein schlechtes Gewissen erzeugen, auf Symmetrie und Genauigkeit, auf den eigenen Körper sowie verschiedene andere Dinge.

Die Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP 1995) definierte ferner Zwangshandlungen folgendermaßen:

- Zwangshandlungen müssen aufgrund von Zwangsimpulsen oder Zwangsgedanken immer wieder gegen inneren Widerstand ausgeführt werden und lassen sich von Patienten nicht oder nur schwer unterbinden, obwohl sie als unsinnig erlebt werden.

Wird dem Zwang nicht nachgegeben und eine Zwangshandlung nicht ausgeführt, so entsteht zumeist ansteigende innere Anspannung und Angst (Niedermeier und Zaudig 2002). Zwangshandlungen stehen in engem Zusammenhang mit den, ihnen zumeist vorausgehenden, Zwangsgedanken. Dementsprechend findet man häufig Wasch-, Kontroll-, Sammel- und Berührungszwänge sowie Wiederholungszwänge.

Neben Zwangsgedanken und Zwangshandlungen imponieren bei Betroffenen des Weiteren formale Denkstörungen, häufig eine motorische Verlangsamung, Angst, Anspannung, Verzweiflung und Unruhe.

1.3. Diagnostische Kriterien der Zwangsstörung

Im DSM-IV (APA 1994, Saß et al. 1996) wird die Zwangsstörung im Kapitel „Angststörungen“ geführt, in der ICD-10 (WHO 1993, Dilling et al. 1994) findet man sie im Kapitel „Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen“. In beiden operationalisierten Diagnosesystemen werden Zwangsgedanken und Zwangshandlungen sowie Mischtypen beschrieben, wobei letztere in der ICD-10 eigene diagnostische Kriterien darstellen.

Tabelle 1.1.: Diagnosekriterien der Zwangsstörung (300.3) nach dem DSM-IV (Zaudig und Niedermeier 2002).

A Entweder Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen

Zwangsgedanken (1. - 4. müssen vorliegen):

1. Wiederkehrende und anhaltende Gedanken, Impulse oder Vorstellungen, die als aufdringlich und unangemessen empfunden werden und ausgeprägte Angst und großes Unbehagen hervorrufen.
2. Die Gedankenimpulse oder Vorstellungen sind nicht nur übertriebene Sorgen über reale Lebensprobleme.
3. Die Person versucht diese Gedankenimpulse oder Vorstellung zu ignorieren oder zu unterdrücken oder sie mit Hilfe anderer Gedanken oder mit Tätigkeiten zu neutralisieren.
4. Die Person erkennt, dass die Zwangsgedanken, -impulse oder -vorstellungen eigene Gedanken darstellen.

Zwangshandlungen (1. und 2. müssen erfüllt sein):

1. Wiederholte Verhaltensweisen (Waschen, Ordnen, Kontrollieren) oder gedankliche Handlungen (Beten, Zählen, Wörter Wiederholen), zu denen sich die Person gezwungen fühlt.
2. Die Verhaltensweisen oder gedanklichen Handlungen dienen dazu, Unwohlsein oder Angst zu verhindern oder zu reduzieren oder gefürchteten Ereignissen und der Situation vorzubeugen.

B Die Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen werden von Betroffenen als übertrieben oder unbegründet angesehen.

C Die Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen verursachen eine erhebliche psychosoziale Beeinträchtigung und sind zeitaufwendig (mehr als 1 Stunde pro Tag).

D Andere psychische Störungen müssen ausgeschlossen werden.

E Medizinische Krankheitsfaktoren und Drogen sowie Medikamente müssen als Verursachung der Zwangsstörung ebenfalls ausgeschlossen werden.

Zu spezifizieren ist ferner: „Mit wenig Einsicht“: die Person ist nicht in der Lage, die Zwangsgedanken und Zwangshandlungen als übermäßig oder unbegründet anzusehen.

Tabelle 1.2.: Diagnosekriterien der Zwangsstörung (F 42) nach der ICD-10 (Zaudig und Niedermeier 2002).

A	Zwangsgedanken und / oder Zwangshandlungen bestehen mindestens 2 Wochen lang.
B	Zwangsgedanken / -handlungen erfüllen die Punkte 1. - 4.:
1.	Zwangsgedanken / -handlungen werden als eigene Gedanken / Handlungen angesehen und nicht als von anderen Personen oder Einflüssen eingegeben.
2.	Sie wiederholen sich dauernd, werden als unangenehm empfunden und meist als übertrieben oder unsinnig anerkannt.
3.	Die Betroffenen versuchen, Widerstand zu leisten.
4.	Die Ausführung eines / einer Zwangsgedankens / Zwangshandlung ist unangenehm.
C	Die Zwangsgedanken / -handlungen führen zu einer massiven psychosozialen Beeinträchtigung.
D	Häufigste Ausschlusskriterien stellen die Schizophrenie und die affektiven Störungen dar.

Aus den obigen tabellarischen Darstellungen wird ersichtlich, dass das DSM-IV und die ICD-10 sich nicht nur in der Zuordnung der Zwangsstörung zu einer Krankheitsgruppe unterscheiden, sondern auch insbesondere unterschiedliche Zeitkriterien für die Diagnosestellung verwenden.

1.4. Epidemiologie und Genetik der Zwangsstörung

Bis zum Ende der 80iger Jahre des vorherigen Jahrhunderts ging man von der Zwangsstörung als einer eher seltenen Erkrankung aus (Zaudig 2002). Erst die „Epidemiologic-Catchment-Area“-Studie des nationalen Instituts für seelische Gesundheit in den USA, bei der 18 000 Personen in fünf Bundesstaaten untersucht wurden, erbrachte eine Lebenszeitprävalenz von ungefähr 2,5% (Karno et al. 1988). Man geht heutzutage von einer Prävalenz von 2-3% in der Gesamtbevölkerung aus, was die Zwangsstörung zu einer der häufigsten neuro-psychiatrischen Erkrankungen überhaupt macht. Frauen scheinen häufiger als Männer betroffen zu sein (Horwath und Weissman 2000). Dem Alter der Erstmanifestation scheint ein bimodales Verteilungsmuster zugrunde zu liegen mit einem ersten Gipfel in der frühen Adoleszenz [12.-14. Lebensjahr] und einem zweiten im frühen Erwachsenenalter [20.-22. Lebensjahr] (Snider und Swedo 2000, Shafran 2001).

Um bei der Entstehung der Erkrankung genetische von umweltbedingten Einflüssen trennen zu können, wurden Zwillingsstudien durchgeführt (Carey und Gottesman 1981). Hierbei ergab sich mit 87% für eineiige Zwillinge eine deutlich höhere Konkordanzrate im Vergleich zu zweieiigen Zwillingen, deren Konkordanzrate bei 47% lag. Des Weiteren fanden Nestadt und

Mitarbeiter (2000) bei Verwandten ersten Grades von Erkrankten eine deutlich höhere Lebenszeitprävalenz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Insbesondere bei frühem Krankheitsbeginn scheinen genetische Faktoren von großer Bedeutung zu sein (Piacentini und Bergman 2000). Da allerdings bis jetzt keine einzelnen Gene identifiziert werden konnten, geht man derzeit von einem gemischten Transmissionsmodell aus, das neben einem Hauptgen mehrere weitere Gene vermuten lässt, die an der Ausprägung der Symptome beteiligt sein könnten (Pauls und Alsobrook 1999).

1.5. Verlauf und Komorbidität der Zwangsstörung

Der Beginn der Erkrankung kann sowohl schleichend als auch akut sein (Zaudig 2002). Der Verlauf ist zumeist chronisch stabil oder chronisch progredient. Auch intermittierende Verläufe sind beschrieben, wobei die Betroffenen jedoch nur selten symptomfrei werden. Episodische Verläufe stellen eher Seltenheiten dar. Im Rahmen einer 40-Jahre-Follow-up-Studie wurde auch das Verteilungsmuster verschiedener Verlaufstypen untersucht (Skoog und Skoog 1999). Hierbei fand man anteilig für den chronischen Verlaufstyp 44%, für den intermittierenden Verlaufstyp 31%, für den episodischen Verlaufstyp 10% sowie für andere Verläufe 15%.

Betroffene suchen meistens erst 7 - 7,5 Jahre nach Erstmanifestation der Erkrankung ambulante oder stationäre Hilfe auf (Rachman und Hodgson 1980), wobei das Durchschnittsalter zu diesem Zeitpunkt 30 Jahre beträgt (Marks 1987).

Die Zwangsstörung geht häufig mit anderen psychischen Störungen einher. Nach DSM-IV- und ICD-10-Kriterien sind dies am häufigsten Erkrankungen aus dem Bereich der affektiven Störungen und Angststörungen (Milanfranchi et al. 1995, Crino und Andrews 1996). Des Weiteren tritt die Zwangsstörung gemeinsam mit Persönlichkeitsstörungen auf (Mavissakalian et al. 1990, Ecker und Dehmlow 1994). Hierbei dominieren die selbstunsicher-vermeidende Persönlichkeitsstörung und die dependente Persönlichkeitsstörung, gefolgt von der Borderline-Persönlichkeitsstörung und der histrionischen Persönlichkeitsstörung. Nach Karno und Mitarbeitern (1988) weisen 12,2% schizophren-erkrankter Patienten ebenfalls Zwangssymptome auf.

1.6. Psychologische Modelle der Zwangsstörung einschließlich neuropsychologischer Befunde

Neben den unter 1.4. beschriebenen genetischen Einflussfaktoren auf die Entstehung und den Unterhalt der Zwangsstörung ist davon auszugehen, dass auch psychosoziale Einflussfaktoren hierzu ihren Beitrag leisten.

Von der Psychoanalyse wurde ein triebdynamisches Modell vorgeschlagen, dem zufolge ein zentrales Merkmal der Zwangsstörung ein Konflikt zwischen unkontrollierten Triebimpulsen einerseits und einer besonders rigiden, an hohen moralischen Standards orientierten, Gewissensinstanz andererseits ist (Freud 1908). In neuerer Zeit wurde das triebdynamische Modell zugunsten einer Variation des Abhängigkeits-Autonomie-Konflikt-Modells weiterentwickelt (Mentzos 1982).

Derzeitige lerntheoretische Modelle zur Zwangsstörung gründen auf dem von Mowrer (1947) entwickelten Zwei-Faktoren-Modell, das auf klassischer und operanter Konditionierung basiert. Dieses zum größten Teil auf beobachtbarem Verhalten beruhende Modell wurde im Laufe der Zeit kognitionspsychologisch modifiziert (Salkovskis et al. 1998).

Im Rahmen von neuropsychologischen Untersuchungen fand man eine Reihe von kognitiven Veränderungen bei der Zwangsstörung, insbesondere eine Beeinträchtigung exekutiver Funktionen (Greisberg und McKay 2003), was auf Alterationen im Bereich des präfrontalen Cortex von Zwangserkrankten hindeutet. Betroffen sind das Treffen von Entscheidungen, Planen, kognitive Flexibilität, hemmende Funktionen, Gedächtnisleistungen, Aufmerksamkeit und Vigilanz (Chamberlain et al. 2005). Besonders bei Aufgabenstellungen, die organisatorische Strategien in Kombination mit Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisfunktionen erfordern, zeigen sich bei Betroffenen deutliche Defizite (Greisberg und McKay 2003).

1.7. Das neurobiologische Modell der Zwangsstörung

Das heutige neurobiologische Modell der Zwangsstörung gründet sowohl auf Ergebnissen neuroanatomischer Studien als auch auf Befunden aus der funktionellen Bildgebung (Alexander et al. 1986, Saxena et al. 1998, Saxena und Rauch 2000, Mataix-Cols und van den Heuvel 2006). Im Mittelpunkt dieses Modells stehen Veränderungen cortico-striato-thalamischer Schaltkreise, die jeweils aus einer direkten und einer indirekten Schleife bestehen.

Die direkte Schleife entspringt dem (präfrontalen) Cortex und wirkt zunächst erregend auf das Striatum. Das Striatum hemmt im Folgenden seinerseits die Ausgangsregionen der

Basalganglien (siehe hierzu Kapitel 1.9.2.). Dadurch kommt es zu einer Enthemmung der hemmenden Projektion dieses Komplexes zum Thalamus. Der Thalamus ist mit dem (präfrontalen) Cortex reziprok verschaltet und erregt diesen nun vermehrt. Somit ist der Netzeffekt der direkten Schleife ein erregender Effekt.

Die indirekte Schleife, ausgehend von ähnlicher Lokalisation im (präfrontalen) Cortex, wirkt zunächst ebenfalls erregend auf das Striatum. Das Striatum nun hingegen wirkt, divergierend vom Verlauf der direkten Schleife, im Weiteren hemmend auf einen Komplex, der sich aus dem äußeren Segment des Globus pallidus und dem Nucleus subthalamicus zusammensetzt und auch als „Indirektes Kontrollsystem der Basalganglien“ bezeichnet wird. Dies hat eine Enthemmung der hemmenden Projektionen dieses Kontrollsystems zu den Ausgangsregionen der Basalganglien zur Folge, was wiederum eine Hemmung des Thalamus nach sich zieht und letztendlich zu verminderter Erregung des (präfrontalen) Cortex führt. Der Netzeffekt der indirekten Schleife ist damit ein hemmender Effekt.

Die direkte Schleife soll entscheidend für die Initiation und Weiterführung von Verhaltensweisen sein, wohingegen die indirekte Schleife wichtig für die Hemmung von Verhaltensweisen und das Wechseln zwischen verschiedenen Verhaltensweisen ist. Man nimmt derzeit an, dass ein Ungleichgewicht innerhalb dieser Schaltkreise zugunsten der direkten Schleife für die Zwangsstörung mit verantwortlich ist.

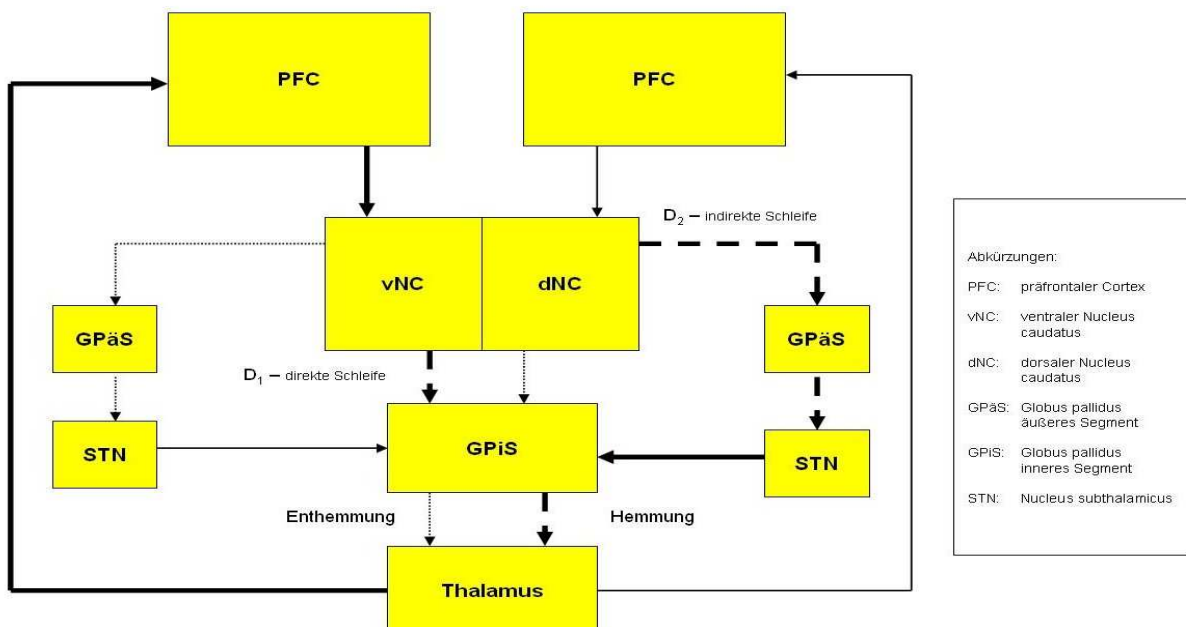


Abb. 1.1.: Die cortico-striato-thalamischen Schaltkreise. Bei Zwangsstörung soll ein Ungleichgewicht innerhalb der Schaltkreise zugunsten der direkten Schleife, verdeutlicht durch die dickeren Pfeile, vorliegen (nach Mataix-Cols und van den Heuvel 2006). Die unterbrochenen Linien stellen GABAerge Projektionen dar, die durchgängigen glutamaterge Projektionen.

1.8. Therapie der Zwangsstörung

Die Behandlung der Zwangsstörung umfasst psychotherapeutische, psychopharmakologische sowie, bei schweren, anderweitig therapie-resistenten Erkrankungsformen, neurochirurgische Interventionen.

Hinsichtlich der psychotherapeutischen Behandlung der Zwangsstörung nehmen verhaltenstherapeutische Verfahren heutzutage eine zentrale Rolle ein (Bossert-Zaudig et al. 2002). Die verhaltenstherapeutische Behandlung der Zwangsstörung basiert zumeist auf zwei Grundprinzipien. Zum einen erfolgt eine Exposition, d.h. eine Konfrontation mit angst-induzierenden Stimuli, zum anderen eine Reaktionsverhinderung, d.h. Unterbindung von vermeidendem Verhalten (Marks 1997). Ein derartiges verhaltenstherapeutisches Vorgehen, das eine kognitive Umstrukturierung zur Folge hat (Van Oppen und Arntz 1994), kann bei Betroffenen kurz- wie auch langfristig zu einer Symptomreduktion von bis zu 80% des Ausgangsniveaus führen (Bossert-Zaudig et al. 2002).

Die derzeit wichtigste Substanzklasse der psychopharmakologischen Behandlung stellt die Gruppe der Serotonin-Rückaufnahmehemmer SRI's dar (Mavrogiorgou und Hegerl 2002). Das am ausführlichsten untersuchte Präparat dieser Substanzklasse stellt das trizyklische Antidepressivum Clomipramin dar, gefolgt von den SSRI's Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin. Durch Einsatz von SRI's kann bei Betroffenen eine Symptomreduktion von bis zu 60% des Ausgangsniveaus erzielt werden (Kapfhammer 2003). Ferner hat sich bei Patienten, bei denen neben der Zwangsstörung das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, eine Tic-Störung oder eine schizotype Persönlichkeitsstörung vorliegt, die zusätzliche Gabe von Antipsychotika wie Pimozid, Haloperidol und Risperidon bewährt (McDougle et al. 1990, McDougle 1994, McDougle et al. 1994).

Als „Goldstandard“ in der Behandlung der Zwangsstörung wird derzeit die Kombination von Verhaltenstherapie und Psychopharmakotherapie angesehen (Marks et al. 1980, Marks et al. 1988, Cottraux et al. 1990).

Bei besonders schweren, keiner anderen Methode zugänglichen Erkrankungsformen kommen auch neurochirurgische Interventionen wie die tiefe Hirnstimulation und die anteriore Capsulotomie zum Einsatz (Abelson et al. 2005).

1.9. Neuroanatomie der untersuchten Hirnregionen und deren Beteiligung an der Zwangsstörung

1.9.1. Der mediale präfrontale Cortex

Es ist anzunehmen, dass alle Säugetiere einen Bereich im Frontalhirn besitzen, den man anatomisch und funktionell als präfrontalen Cortex bezeichnen kann. Von Rose und Woolsey (1948) wurde vorgeschlagen, dass unter dem präfrontalen Cortex diejenigen Regionen der Großhirnrinde zu verstehen sind, die afferent mit dem dorsomedialen Kern des Thalamus verbunden sind. Bei Primaten lässt sich der so definierte präfrontale Cortex weiter in eine orbitale (orbitofrontaler Cortex), eine mediale (medialer präfrontaler Cortex) und eine dorsolaterale (dorsolateraler präfrontaler Cortex) Region unterteilen (Uylings et al. 2003). Man nimmt an, dass letztere anatomisch und funktionell dem medialen präfrontalen Cortex der Nagetiere entspricht (Öngür und Price 2000, Uylings et al. 2003). Hirnläsionen in diesem Bereich führen zu erheblichen kognitiven Defiziten. So kommt es zur Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der kognitiven Flexibilität (Kolb et al. 1974, Muir et al. 1996, De Bruin et al. 2000, Feenstra und de Bruin 2003). Darüber hinaus kommt es zur Unterbrechung motorischer Aktivitäten und Spezies-spezifischer Verhaltensweisen, beispielsweise des Nestbauverhaltens, des Sammels von Nahrung und des Öffnens von Käfigriegeln (Kolb 1974a, Kolb 1974b, Shipley und Kolb 1977, Kolb und Whishaw 1983).

Insbesondere der orbitofrontale Cortex scheint bei der Zwangsstörung Veränderungen aufzuweisen (Saxena et al. 1998, Saxena et al. 2000). So konnte in dieser Hirnregion bei Zwangserkrankten eine erhöhte metabolische Aktivität nachgewiesen werden, die sich nach erfolgreicher Therapie normalisierte (Baxter et al. 1992). Ferner konnte gezeigt werden, dass die Provokation von Zwangssymptomen zu einer vermehrten Durchblutung des orbitofrontalen Cortex führt (Rauch et al. 1994). Da die einzelnen Regionen des präfrontalen Cortex funktionell miteinander in Verbindung stehen (Fuster 2001), erscheint es nachvollziehbar, dass sowohl Veränderungen des orbitofrontalen Cortex, der sozioaffektive Funktionen wahrnimmt, als auch Veränderungen des dorsolateralen präfrontalen Cortex, und analog hierzu des medialen präfrontalen Cortex bei Nagetieren, der an der Planung von Handlungsabläufen und an Entscheidungsfindungsprozessen beteiligt ist (Van den Heuvel et al. 2005a, Sachdev und Malhi 2005), zur Aufrechterhaltung von Zwangssymptomen ihren Beitrag leisten können. Diese Annahme steht auch im Einklang mit dem derzeitigen neurobiologischen Modell der Zwangsstörung (Mataix-Cols und van den Heuvel 2006), das von einer gehemmten

dorsolateralen und einer enthemmten ventromedialen Schleife der cortico-striato-thalamischen Schaltkreise im Bereich des präfrontalen Cortex ausgeht (siehe hierzu Kapitel 1.7.).

1.9.2. Der Nucleus caudatus

Der Nucleus caudatus bildet zusammen mit dem Putamen das Neostriatum, das Teil der Basalganglien ist (Herrero et al. 2002). Afferenzen erhält das Neostriatum unter anderem von den Assoziationsfeldern des Neocortex, vom sensomotorischen Cortex und von der Substantia nigra (Bolam et al. 2000). Das Neostriatum projiziert mit seinen Efferenzen vornehmlich zu den Ausgangsregionen der Basalganglien, d.h. zum inneren Segment des Globus pallidus und zur Substantia nigra pars reticulata. Mikrostrukturell ist das Neostriatum funktionell in die Striosomen, kleine Felder, und die sie umgebende Matrix kompartimentiert (Graybiel 1990), wobei die Striosomen zum Globus pallidus projizieren und mit der Substantia nigra pars compacta reziprok verschaltet sind, während die Matrix hauptsächlich zum Globus pallidus projiziert.

Die Annahme einer Beteiligung des Nucleus caudatus an der Zwangsstörung gründet unter anderem auf Befunden aus der funktionellen Bildgebung. So wurde hier ein erhöhter Glukosemetabolismus bei Betroffenen gefunden (Baxter et al. 1988), der sich sowohl durch Psychopharmako- als auch durch Psychotherapie normalisieren ließ (Baxter et al. 1992, Saxena et al. 1999, 2002). Des Weiteren wurde gezeigt, dass Symptomprovokation zu einer gesteigerten Hirndurchblutung in diesem Bereich führt (McGuire et al. 1994, Rauch et al. 1994). Von Saxena und Rauch (2000) wurde vorgeschlagen, dass Veränderungen der Striosomen, wie sie auch bei neurologischen Erkrankungen wie zum Beispiel bei der Chorea Huntington auftreten, zur Zwangssymptomatik einen entscheidenden Beitrag leisten könnten.

1.9.3. Der Nucleus accumbens

Der Nucleus accumbens septi liegt im ventrorostralen Bereich des Striatums und gilt als wichtige Relaisstation zwischen limbischen Strukturen, den Basalganglien, dem Thalamus und dem präfrontalen Cortex (Mulder et al. 1998, Bolam et al. 2000). Afferent wird der Nucleus accumbens unter anderem vom ventralen tegmental Areal (A10), von der Substantia nigra pars compacta (A9) und von der Amygdala versorgt (De Olmos und Heimer 1999, Haber et al. 2000, Haber et al. 2003) und ist wie das Striatum insgesamt Teil der cortico-striato-thalamischen Schaltkreise. Der Informationsfluss verläuft innerhalb des Nucleus accumbens von seiner Hülle

hin zu seinem Kern (Sturm et al. 2003). Der Nucleus accumbens projiziert mit seinen Hauptafferenzen zum Globus pallidus, zum Neostriatum, zum Thalamus, zum präfrontalen Cortex und zu mesolimbischen dopaminergen Regionen (Sturm et al. 2003).

Hinweise auf eine Beteiligung dieses Kerns an der Zwangsstörung ergeben sich aus der Tatsache, dass sich im Striatum, wovon der Nucleus accumbens ein Teil ist, ein erhöhter Glukosemetabolismus bei Betroffenen beobachten lässt (Baxter 1990). Ein weiteres Indiz für die Relevanz des Nucleus accumbens bei der Zwangsstörung ist seine Beteiligung am, häufig mit einer Zwangsstörung einhergehenden, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom (Apter et al. 1993, George et al. 1993, Brito 1997). Ein weiterer wichtiger Befund in diesem Zusammenhang ist auch die Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation in dieser Region bei schweren Therapie-refraktären Krankheitsformen (Sturm et al. 2003).

1.9.4. Das Globus pallidus

Ein weiterer Teil der Basalganglien, das Globus pallidus, das sich in ein äußeres Segment und ein inneres Segment (Nucleus entopeduncularis der Nagetiere) gliedern lässt (Bolam et al. 2000), liegt medial des Putamens und bildet mit ihm zusammen den Nucleus lentiformis (Herrero et al. 2002). Afferenzen erhält das Globus pallidus vom Striatum, vom Nucleus subthalamicus und vom Thalamus (Trepel 1999, Bolam et al. 2000). Die Efferenzen des Globus pallidus verlaufen zum Nucleus subthalamicus, zu den Ausgangsregionen der Basalganglien (siehe Kapitel 1.9.2.), zum Striatum und insbesondere zum Thalamus, über den sie den Cortex innervieren (Trepel 1999, Bolam et al. 2000).

Für eine mögliche Beteiligung des Globus pallidus sprechen insbesondere hirnorganische Befunde, unter anderem beim postenzephalitischen Parkinsonismus sowie nach Kohlenstoffmonoxid-Vergiftung und Anoxie (Schilder 1938, Ali-Cherif et al. 1984, Laplane et al. 1989). Ferner fand man Veränderungen des Globus pallidus bei pädiatrischen Fällen der Zwangsstörung, insbesondere bei Formen, die im Zusammenhang mit rheumatischem Fieber entstehen (PANDAS, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus infection; Giedd et al. 2000, Szeszko et al. 2004).

1.9.5. Die Amygdala

Die Amygdala, ein heterogenes Kerngebiet, das im Temporallappen liegt, wird in etwa 12 Regionen unterteilt (LeDoux 2000, Roth und Dicke 2006). Vereinfacht lässt sich die

Verschaltung der Amygdala so darstellen, dass sensorische Informationen über den lateralen und den basolateralen Kern eingehen und dann nach Verarbeitung und Überprüfung auf emotionale Relevanz über den zentralen Kern zu einer Vielzahl von Strukturen weitergeleitet werden (Davis 1999). Neben der Vermittlung von negativen Emotionen wie Angst und Furcht ist sie auch an Belohnungs- und Motivationsprozessen beteiligt (LeDoux 1998, 2000, Aouizerate et al. 2004).

Obwohl zu den Angststörungen gezählt, wurden, bis auf Ausnahmen (Breiter et al. 1996, Van den Heuvel et al. 2004, Van den Heuvel et al. 2005b), bei Zwangsstörung keine Veränderungen der Amygdala in der funktionellen Bildgebung gefunden (Saxena und Rauch 2000).

1.9.6. Der Hippocampus

Die hippocampale Formation, die beim Menschen im medialen Temporallappen liegt (Squire 2004), und bei Nagetieren eine elongierte Struktur darstellt, die sich in ihrer Längsachse C-förmig von den septalen Kernen des Vorderhirns zum Temporallappen erstreckt (Jinno und Kosaka 2006), wird in vier Regionen weiter unterteilt (Amaral und Witter 1989). Diese sind im Einzelnen der Gyrus dentatus, der eigentliche Hippocampus, mit den Subfeldern CA1-CA3, der subiculäre Komplex, der sich in Subiculum, Präsubiculum und Parasubiculum gliedert, und der entorhinale Komplex. Die Afferenzen aus dem Neocortex verlaufen über den entorhinalen Cortex und Gyrus dentatus zum Hippocampus (Roth und Dicke 2006). Subcorticale Regionen hingegen, unter anderem die Amygdala, die Raphe-Kerne und der Locus coeruleus, projizieren direkt in den Hippocampus. Die Efferenzen des Hippocampus verlassen diesen vornehmlich über das Subiculum. Funktionell gesehen hat der Hippocampus eine große Bedeutung für das explizite Gedächtnis, zum Beispiel beim Erlernen neuer Fakten, wohingegen das implizite Gedächtnis, beispielsweise beim Erlernen neuer Fertigkeiten, vom Neostriatum und anderen Hirnregionen verwirklicht wird (Kupfermann und Kandel 1995, Eichenbaum und Cohen 2001).

Der Großteil der Befunde, die den Hippocampus als eine bei Zwangsstörung relevante Hirnregion erscheinen lassen, stammen aus der funktionellen Bildgebung. Hierbei zeigte sich, dass Betroffene bei Aufgabenstellungen, die exekutive Funktionen und implizite Gedächtnisfunktionen erfordern, vermehrt Bereiche im medialen Temporallappen aktivieren (Kwon et al. 2003, Van den Heuvel et al. 2005a, Rauch et al. 1997, 2001, 2007). Rauch und Mitarbeiter (2007) schlugen daraufhin sogar vor, dass es sich bei der Zwangsstörung primär um eine hippocampale Funktionsstörung handeln könnte.

1.9.7. Das ventrale tegmentale Areal und die Substantia nigra

Das ventrale tegmentale Areal (A10) und die Substantia nigra (A9), die sich in eine Pars compacta und eine Pars reticulata gliedern lässt, wobei letztere anatomisch und funktionell dem inneren Segment des Globus pallidus ähnelt (Trepel 1999), befinden sich im Mittelhirn (Roth und Dicke 2006). Hier finden sich die dopaminergen Ursprungsneurone des mesolimbischen dopaminergen Systems, das im Kapitel 1.10.2.1. genauer besprochen wird. Afferenzen erhält das mesolimbische dopaminerge System unter anderem vom Pallidum, vom Neostriatum, vom Nucleus accumbens, von der Amygdala, vom Hypothalamus, von der präoptischen Region, vom cingulären und orbitalen Cortex, vom Nucleus subthalamicus und von den Raphe-Kernen (Roth und Dicke 2006). Neben den dopaminergen Projektionsbahnen, die zu vielen Strukturen des Vorderhirns ziehen, projizieren auch nicht-dopaminerge Neurone, vor allen Dingen aus der Substantia nigra pars reticulata, zu corticalen sensorischen und subcorticalen prämotorisch-exekutiven Regionen. Funktionell ist das mesolimbische dopaminerge System entscheidend an Motorik, Motivation, Emotion, Kognition und Regulation des Endokrinums beteiligt (Björklund und Dunnett 2007).

Morphologische und funktionelle Veränderungen des ventralen tegmentalens Areals und der Substantia nigra bei Zwangsstörung sind derzeit nicht bekannt. Indirekte Hinweise auf Veränderungen dieser Regionen kommen jedoch aus der funktionellen Bildgebung, bei der sich eine veränderte Verfügbarkeit des 5-HT-Transporters (SERT) im Mittelhirnbereich zeigte (Pogarell et al. 2003). Die Datenlage hierzu ist jedoch uneinheitlich (Simpson et al. 2003, Stengler-Wenzke et al. 2004, Hesse et al. 2005).

1.10. Neurochemie

1.10.1. Serotonin

Seit der Mitte des 19ten Jahrhunderts ist bekannt, dass nach der Gerinnung des Blutes im zurückbleibenden Serum eine Substanz vorhanden ist, die die glatte Muskulatur der Gefäßwände konstringieren und somit den Gefäßtonus erhöhen kann (Frazer und Hensler 1999). Rapport und Mitarbeiter (1948) identifizierten diese „tonische“ Substanz im „Serum“ als das Indolamin 5-Hydroxytryptamin (5-HT), auch „Serotonin“ genannt. 5-HT ist ein neuromodulatorisch wirkender Neurotransmitter des zentralen Nervensystems und wird, wie in Kapitel 1.10.1.1. ausführlicher dargestellt, in Zellgruppen und Kerngebieten des Hirnstamms synthetisiert. Die

Synthese erfolgt in 2 Schritten aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan (Frazer und Hensler 1999, Scheschonka et al. 2007). Zunächst oxidiert das Schrittmacherenzym, die Tryptophan-Hydroxylase, Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan, das dann in einem zweiten Schritt durch die 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase zu 5-Hydroxytryptamin decarboxyliert wird. Der Abbau von 5-HT erfolgt ebenfalls in 2 Schritten, katalysiert durch die Monoamin-Oxidase (MAO) und die Aldehyd-Dehydrogenase, zum Endprodukt 5-Hydroxyindolessigsäure (engl.: 5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA).

1.10.1.1. Das serotonerge System

Nervenzellen, die den Botenstoff 5-HT enthalten, sind auf Zellgruppen und Kerngebiete entlang der Mittellinie des Hirnstamms beschränkt (Hensler 2006). Aufgrund von histologischen Untersuchungen wurden sie in 9 Zellanhäufungen (B₁-B₉) eingeteilt (Dahlström und Fuxe 1964), die größtenteils deckungsgleich mit den zuvor bekannten Raphe-Kernen sind. Die beiden serotonergen Hauptbahnen, ausgehend vom dorsalen (B₆ und B₇) und medialen (B₈) Raphe-Kern, konvergieren im kaudalen Hypothalamus, um dann im medialen Vorderhirnbündel zu den Strukturen des Vorderhirns zu ziehen. Die 5-HT-Rezeptoren, die derzeit in 7 Familien (5-HT₁₋₇) eingeteilt werden (Barnes und Sharp 1999), unterscheiden sich in ihren strukturellen, funktionellen und pharmakologischen Eigenschaften sowie hinsichtlich ihres Verteilungsmusters innerhalb des Nervensystems. Physiologisch gesehen wirkt 5-HT neuromodulatorisch auf andere neuronale Systeme ein. So ist es unter anderem von großer Bedeutung bei der Organisation repetitiv-alternierender Aktivitäten, der Stimmungsstabilität, der Impulskontrolle sowie bei prosozial-kooperativen Verhaltenweisen (Baumgarten und Grozdanovic 1998).

1.10.1.2. Veränderungen des serotonergen Systems bei Zwangsstörung

Die Bedeutung des Botenstoffs 5-HT bei der Zwangsstörung ergibt sich unter anderem aus der Tatsache, dass SRI's die Symptome der Erkrankung positiv beeinflussen (El Mansari und Blier 2006). Aufgrund von neurochemisch-neuroanatomischen Studien wird jedoch vermutet, dass das serotonerge System nicht primäre Ursache der Erkrankung ist, sondern vielmehr sekundär, durch Interaktionen mit den aus dem Gleichgewicht geratenen cortico-striato-thalamischen Schaltkreisen, Veränderungen aufweist (Baumgarten und Grozdanovic 1998). Es wurde gezeigt, dass eine Verringerung der serotonergen Neurotransmission im präfrontalen Cortex zu einer, analog zur Zwangsstörung, kognitiven Inflexibilität führt (Clarke et al. 2004). In-vivo-

Mikrodialyse-Untersuchungen zeigten, dass 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten die 5-HT_{1A}-Autorezeptoren im dorsalen Raphe-Kern (B₆ und B₇) schneller als im medialen Raphe-Kern (B₈) desensibilisieren (Kreiss und Lucki 1997), was vermutlich zu einer, insbesondere im frontalen Cortex gesteigerten serotonergen Neurotransmission führt (Hensler 2006). Ferner wurde gezeigt, dass nach 3-wöchiger Gabe von SSRI's die elektrophysiologisch auslösbare 5-HT-Freisetzung in Schnittpräparaten des frontalen Cortex des Meerschweinchens gesteigert ist, wobei sich dieser Effekt in weiter rostral gelegenen Regionen, vergleichbar dem verzögerten Wirkungseintritt dieser Substanzklasse bei Zwangsstörung, erst nach 8 Wochen zeigte (El Mansari et al. 1995). Man nimmt an, dass der Effekt der so gesteigerten serotonergen Neurotransmission nach Desensibilisierung postsynaptischer 5-HT_{1A}-Rezeptoren via postsynaptischer 5-HT_{2A}-Rezeptoren vermittelt wird (El Mansari und Blier 2005). Im Gegensatz zu den Befunden im frontalen Cortex blieben im Nucleus caudatus des Meerschweinchens nach 8-wöchiger Gabe von SSRI's die 5-HT-Freisetzung und die Rezeptorsensibilität unbeeinflusst (El Mansari et al. 1995). Allerdings zeigte eine PET-Studie mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonisten [¹⁸F]altanserin als Liganden eine erhöhte 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindung im Nucleus caudatus bei von Zwangsstörung Betroffenen (Adams et al. 2005). Ein weiterer Hinweis auf eine Beteiligung des serotonergen Systems im Nucleus caudatus bei Zwangsstörung ergibt sich aus der Tatsache, dass sich ein hier vorgefundener gesteigerter Glukosemetabolismus bei Erkrankten durch die Gabe von SSRI's normalisieren ließ (Baxter et al. 1992, Saxena et al. 2003). Es ist anzunehmen, dass ähnliche Veränderungen im Nucleus accumbens vorliegen, wobei dieser jedoch eine höhere serotonerge Axondichte als der Nucleus caudatus aufweist (Brown und Molliver 2000). Veränderungen des serotonergen Systems bei Zwangsstörung im Globus pallidus sind nicht bekannt. Eine mögliche Beteiligung des serotonergen Systems im Hippocampus an der Zwangsstörung ergibt sich aus Ergebnissen der funktionellen Bildgebung, die zeigten, dass SSRI's diesen bei Angstpatienten, einschließlich Patienten mit Zwangsstörung, deaktivieren (Carey et al. 2004). Im Gegensatz zur Amygdala, von der keine Veränderungen des serotonergen Systems bei Zwangsstörung bekannt sind, gibt es zumindest indirekte Hinweise auf Veränderungen dieses Systems im Bereich des ventralen tegmentalaren Areals und der Substantia nigra (siehe hierzu Kapitel 1.9.7.).

1.10.2. Dopamin

Die Katecholamine Dopamin (DA), Noradrenalin (NA) und Adrenalin werden aus der aromatischen Aminosäure L-Tyrosin in einem gemeinsamen Biosyntheseweg, der 5 Schritte umfasst, synthetisiert (Kuhar et al. 1999, Scheschonka et al. 2007). Die Tyrosin-Hydroxylase,

das Schrittmacherenzym des Syntheseweges, hydroxyliert L-Tyrosin zu L-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA), das dann weiter durch die DOPA-Decarboxylase zu DA umgesetzt wird. DA wird daraufhin durch die DA- β -Hydroxylase zu NA und letztendlich durch die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase zu Adrenalin umgewandelt. Die unter 1.10.2.1. beschriebenen dopaminergen Neurone im Mittelhirn exprimieren nicht die beiden zuletzt genannten Enzyme, so dass hier der Biosyntheseweg bei dem, von diesen Zellen freigesetzten, ebenfalls neuromodulatorisch wirkenden Neurotransmitter DA endet. Der Abbau von DA erfolgt zum einen über die MAO zu 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure (engl.: dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC) und dann weiter über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zu Homovanillinsäure (engl.: homovanillic acid, HVA), zum anderen über die COMT zu 3-Methoxytyramin (engl.: 3-Methoxytyramine, 3-MT) und dann weiter über die MAO ebenfalls zu HVA.

1.10.2.1. Das dopaminerge System

DA, das vergleichbar dem 5-HT neuromodulatorisch wirkt, wird vom mesolimbischen dopaminergen System, das von drei Arealen im Mittelhirn, dem retrorubalen Feld (A8), der Substantia nigra pars compacta (A9) und dem ventralen tegmental Areal (A10), ausgeht, freigesetzt (Dahlström und Fuxe 1964, Björklund und Dunnett 2007). Ausgehend von diesen drei Arealen projiziert das mesolimbische dopaminerge System über die mesolimbische (mesoaccumbale), die mesostriatale und die mesocorticale Bahn zu den Strukturen des Vorderhirns (Roth und Dicke 2006). Es entfaltet seine Wirkung über DA-Rezeptoren, die, aufgrund ihrer genetischen Übereinstimmung und der Art ihrer Effekte auf Signaltransduktionswege, zwei Familien (D₁- und D₂-Familie) zugeordnet werden können (Kapur und Remington 1996). Stark vereinfacht dargestellt, dient die mesolimbische (mesoaccumbale) Bahn der Verarbeitung neuer und unerwarteter Reize, insbesondere im Zusammenhang mit Belohnungserwartung, die mesostriatale Bahn der Initiation von Bewegung und Auswahl von Verhaltensprogrammen und die mesocorticale Bahn kognitiven Funktionen wie Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Verhaltensflexibilität (Koch 2006).

1.10.2.2. Veränderungen des dopaminergen Systems bei Zwangsstörung

Hinweise auf Veränderungen der mesocorticalen Bahn, und damit auch der dopaminergen Neurotransmission im medialen präfrontalen Cortex bei Zwangsstörung, ergeben sich insbesondere aus tierexperimentellen Befunden. So führt bei D1CT-7 transgenetischen Mäusen eine erhöhte Aktivität pyramidalen Neurone im somatosensorisch-insulären und piriformen Cortex, die D₁-Rezeptoren exprimieren, via glutamaterger Projektionen zum sensomotorischen und orbitofrontalen Cortex zu perseverativem und repetitivem Verhalten (Campbell et al. 1999). Wie in Kapitel 1.13.2. ausführlich dargestellt, zeigten Szechtman und Mitarbeiter (1998), dass der D₂-/D₃-Rezeptoragonist Quinpirol zwanghaftes Kontrollverhalten bei Ratten induzieren kann. Post-mortem-Untersuchungen von chronisch mit Quinpirol behandelten Tieren erbrachten eine erniedrigte DA-Konzentration im linken präfrontalen Cortex (Sullivan et al. 1998). Einen weiteren wichtigen Hinweis auf die Rolle des DA im präfrontalen Cortex erbrachten in-vivo-Mikrodialyse-Untersuchungen an Ratten, die zeigten, dass SSRI's in Kombination mit atypischen Antipsychotika, einem möglichen Therapieregime bei Therapie-refraktärer Zwangsstörung, einen synergistischen DA-Anstieg im präfrontalen Cortex bewirken (Denys et al. 2004a). Neben den Veränderungen im präfrontalen Cortex fanden Sullivan und Mitarbeiter (1998) erhöhte Konzentrationen des DA-Metaboliten DOPAC im Striatum ihrer mit Quinpirol behandelten Tiere, was eine Hyperaktivität in der mesostriatalen Bahn vermuten lässt. Ein weiteres Indiz für die Beteiligung der striatalen dopaminergen Neurotransmission an der Zwangsstörung ist der Nachweis gesteigerter striataler dopaminergen Neurotransmission bei Mäusen mit „knockdown“ des Gens für den DA-Transporter (DAT), die ritualisierte Reinigungsverhalten zeigen (Berridge et al. 2004). Des Weiteren fanden van der Wee und Mitarbeiter (2004) in einer SPECT-Untersuchung eine erhöhte DAT-Dichte im linken Nucleus caudatus, der eine erhöhte dopaminerge Aktivität in diesem Kern zu Grunde liegen könnte. Passend zu diesen Ergebnissen zeigte dieselbe Arbeitsgruppe, dass bei von Zwangsstörung Betroffenen eine verminderte D₂-Rezeptorverfügbarkeit im linken Nucleus caudatus vorliegt (Denys et al. 2004b). Jedoch gibt es zu diesen Ergebnissen auch widersprüchliche Aussagen (Hesse et al. 2005, Schneier et al. 2007). Sullivan und Mitarbeiter (1998) fanden ferner bei ihren Tieren nach akuter Gabe von Quinpirol einen Anstieg der DA-Konzentration im Nucleus accumbens. Auch die kombinierte Gabe von SSRI's und atypischen Antipsychotika erhöht die DA-Konzentration im Nucleus accumbens (Denys et al. 2004a). Neben dem Globus pallidus, dem Hippocampus und den dopaminergen Arealen im Mittelhirn, insbesondere dem ventralen tegmentalen Areal und der Substantia nigra pars compacta, von denen keine Veränderungen des

dopaminergen Systems bei Zwangsstörung bekannt sind, gibt es Hinweise hierfür aus tierexperimentellen Untersuchungen hinsichtlich der Amygdala. So führt die akute Gabe von Quinpirol hier zu einer Senkung der Konzentration des DA-Metaboliten DOPAC, wohingegen die chronische Gabe zu einem Anstieg dieser Substanz in der Amygdala führt (Sullivan et al. 1998). Darüber hinaus scheint das perseverative und repetitive Verhalten der D1CT-7 transgenetischen Mäuse auch zum Teil durch genetische Veränderungen D₁-Rezeptor-exprimierender GABAerger Interneurone, die an der Informationsverarbeitung innerhalb der Amygdala beteiligt sind, verursacht zu sein (Campbell et al. 1999).

1.10.3. Glutamat

Die proteinogene Aminosäure L-Glutamat, das in wässriger Lösung vorliegende Salz der Glutaminsäure, ist der wichtigste erregende Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Der Großteil des von Neuronen freigesetzten Glutamats wird von Gliazellen aufgenommen und dort durch Übertragung von Ammoniak in Glutamin überführt (Scheschonka et al. 2007). Glutamin wird dann seinerseits wieder von Gliazellen freigesetzt, von Neuronen aufgenommen und durch die mitochondriale Glutaminase zu Glutamat umgewandelt. Dieser metabolische Kreislauf wird auch als „Glutamat-Glutamin-Zyklus“ bezeichnet. Alternativ kann Glutamat aus Glukose über den Citratzyklus synthetisiert werden.

1.10.3.1. Das glutamaterge System

Der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat kommt in den meisten Projektionsneuronen vor (Zilles 2006). Die Glutamat-Rezeptoren werden in ionotrope Rezeptoren, zu denen die NMDA-, AMPA-, und Kainat-Rezeptoren gezählt werden, und metabotrope Rezeptoren, die in die Klassen I-III untergliedert werden, eingeteilt (Dingledine und McBain 1999). Das glutamaterge System im Hippocampus wurde besonders detailliert untersucht, da es hier an der Langzeitpotenzierung und damit maßgeblich an der Speicherung expliziter Gedächtnisinhalte beteiligt ist (Kandel 1995a).

1.10.3.2. Veränderungen des glutamatergen Systems bei Zwangsstörung

Als ein Hinweis auf Veränderungen des glutamatergen Systems im präfrontalen Cortex bei Zwangsstörung wurden die Befunde aus der funktionellen Bildgebung gedeutet, die eine

gesteigerte Durchblutung, einen erhöhten Stoffwechsel und eine vermehrte Aktivität bei Betroffenen in dieser Hirnregion zeigen (Carlsson 2001). Die Autorin argumentiert weiter, dass bei Erkrankungen wie der Epilepsie, die mit einer gesteigerten Glutamatfreisetzung im Cortex einhergehen, Zwangssymptome auftreten können, und dass neurochirurgische Interventionen bei Therapie-refraktären Fällen, bei denen glutamaterge Projektionen zu präfrontalen Bereichen des Cortex durchtrennt werden, zu einer Besserung der Symptomatik führen können. Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie zeigten ferner eine gesteigerte exzitatorische Aktivität in Teilen des präfrontalen Cortex von Betroffenen, die mit dem Schweregrad der Erkrankung positiv korrelierte (Whiteside et al. 2006). Des Weiteren lässt sich das perseverative und repetitive Verhalten der D1CT-7 transgenetischen Mäuse, bei denen eine gesteigerte glutamaterge Neurotransmission im frontalen Cortex vorliegt, durch Manipulation des glutamatergen Systems mittels NMDA-Rezeptor-Antagonisten weiter steigern (McGrath et al. 2000). Für eine Beteiligung des glutamatergen Systems im Nucleus caudatus sprechen Untersuchungen pädiatrischer Fälle von Zwangsstörung mittels Magnetresonanztomographie, bei denen erhöhte striatale Glutamatkonzentrationen nachgewiesen werden konnten, die sich unter Therapie mit SSRI's normalisierten (Rosenberg et al. 2000, 2001, Bolton et al. 2001). Ferner zeigen auch die D1CT-7 transgenetischen Mäuse eine gesteigerte striatale glutamaterge Neurotransmission (Nordstrom und Burton 2002). Des Weiteren vermutet man, dass neurochirurgische Verfahren bei Therapie-refraktärer Zwangsstörung mittels Durchtrennung von anterioren Anteilen der Capsula interna den glutamatergen Tonus vom Cortex zum Nucleus caudatus senken (El Mansari und Blier 2006). Befunde über Veränderungen der glutamatergen Neurotransmission im Nucleus accumbens, dem Globus pallidus, dem Hippocampus, der Amygdala und den dopaminergen Arealen im Mittelhirn liegen derzeit nicht vor.

1.10.4. γ -Aminobuttersäure (GABA)

Der wichtigste hemmende Neurotransmitter des zentralen Nervensystems, die neuronenspezifische Aminosäure γ -Aminobuttersäure (GABA), wird in einem als „GABA-Shunt“ bezeichneten Stoffwechselweg synthetisiert (Olsen und DeLorey 1999). Zunächst wird hierbei das aus dem Citratzyklus stammende α -Ketoglutarat durch die GABA-Transaminase (GABA-T) zu Glutamat umgewandelt, welches dann in einem zweiten Schritt durch die in 2 Isoformen (GAD₆₅, GAD₆₇) vorkommende Glutamat-Decarboxylase zu GABA umgesetzt wird. Der Abbau von GABA erfolgt durch die GABA-T zu Succinat-Semialdehyd, das dann weiter durch die Succinat-Semialdehyd-Dehydrogenase (SSADH) zu Succinat, dem Salz der

Bernsteinsäure, umgewandelt wird. Succinat wird anschließend wieder in den Citratzyklus eingeschleust.

1.10.4.1. Das GABAerge System

Da GABA der wichtigste hemmende Neurotransmitter im zentralen Nervensystem ist, können Veränderungen der GABAergen Neurotransmission vielfältige und oft schwere neurologische und psychiatrische Störungen zur Folge haben (Koch 2006). GABA entfaltet ihre Wirkung zum einen über ionotrope GABA_A- und GABA_C-Rezeptoren, zum anderen über den metabotropen GABA_B-Rezeptor (Kandel 1995b, Koch 2006). GABA wird außer von GABAergen Interneuronen, die nahezu ubiquitär im zentralen Nervensystem vorkommen, zum Teil auch von GABAergen Projektionsneuronen freigesetzt (Koch 2006).

1.10.4.2. Veränderungen des GABAergen Systems bei Zwangsstörung

Über die Rolle des GABAergen Systems bei Zwangsstörung ist momentan relativ wenig bekannt. Dementsprechend liegen auch keine Befunde über Veränderungen dieses Neurotransmittersystems in den in Kapitel 1.9. charakterisierten Hirnregionen vor. Allgemeine Hinweise auf eine Beteiligung der GABAergen Neurotransmission ergaben genetische Untersuchungen (Zai et al. 2005), sowie die Feststellung, dass die zusätzliche Gabe von Gabapentin, einem GABA-Analogon, zu SSRI's Zwangssymptome bessern kann (Cora-Locatelli et al. 1998).

1.11. Tiermodelle menschlichen Verhaltens

Zunächst wurden die wichtigsten klinischen Aspekte der Zwangsstörung sowie die möglichen genetischen, psychologischen und neurobiologischen Ursachen der Erkrankung dargestellt. Des Weiteren wurden die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Hirnregionen und Neurotransmittersysteme weiter charakterisiert sowie deren mögliche Beteiligung an der Erkrankung erläutert.

Es steht heutzutage eine Vielzahl an Methoden zur Verfügung, die einen tieferen Einblick in die Zusammenhänge zwischen dem Gehirn des Menschen und seinem Verhalten ermöglichen. Zu diesen zählen unter anderem Verfahren der Molekularbiologie, der Neuropsychologie, der Neuropharmakologie, der Elektrophysiologie und der modernen Bildgebung (Kischka et al.

1997). Neben direkten Untersuchungen am Menschen haben sich auch Tiermodelle diesbezüglich als heuristisch wertvolle Methoden erwiesen. Van der Staay (2006, S.133) versteht, in Bezugnahme auf Aussagen einer Reihe anderer Autoren (Kaplan 1973, McKinney 1984, Sanberg 1986, Tamura et al. 1997), unter einem für neurobiologische und klinische Fragestellungen relevanten Tiermodell:

„... einen lebenden Organismus, der unter kontrollierten Bedingungen dazu verwendet wird, Gehirn-Verhaltens-Beziehungen zu studieren, mit dem Endziel, zu Einsichten und Vorhersagemöglichkeiten über diese Beziehungen im Menschen und / oder in einer anderen Spezies, als der untersuchten, oder in der gleichen Spezies, unter, von den zuvor durchgeführten Untersuchungen abweichenden Bedingungen, zu gelangen“.

Die Vorstellung der möglichen Übertragbarkeit tierexperimenteller Erkenntnisse auf den Menschen oder auf Tiere untereinander beruht letztendlich auf der Darwin'schen Evolutionstheorie (Darwin 1859) und auf der Annahme, dass grundlegende Verhaltensweisen bei allen Spezies einen gemeinsamen genetischen Ursprung haben (Panksepp und Panksepp 2000, Panksepp et al. 2002, Greenberg et al. 2004). Nichtsdestotrotz erscheint es als offensichtlich, dass derartige Tiermodelle niemals in vollem Umfang menschliche Verhaltensweisen und, wie im Fall von psychiatrischen Erkrankungen, entsprechende Störungen dieser widerspiegeln können (Green 1983). So sind doch komplexe Vorgänge wie Sprache und abstrakte Denkvorgänge allein menschliche Eigenschaften.

1.12. Anforderungen an Tiermodelle menschlichen Verhaltens

In Anbetracht der Einschränkungen, die derartige Tiermodelle menschlichen Verhaltens von vornherein mit sich bringen, erscheint es von besonders großer Bedeutung zu sein, Tiermodelle zu entwickeln, die möglichst viele an derartige Modelle zu stellende Gütekriterien erfüllen. Ein bedeutsames Konzept in diesem Zusammenhang stellt das der Validität von Modellen dar, also der Grad, mit dem ein Modell das erfasst, was zu repräsentieren es vorgibt. Willner (1986) untergliederte dieses Kriterium in einer einflussreichen Arbeit zu Tiermodellen menschlicher psychischer Störungen weiter in Ansichts-, Vorhersage- und Konstruktvalidität. Ansichtsvalidität steht für das Ausmaß der phänomenologischen Übereinstimmung zwischen dem Verhalten im Tiermodell und der entsprechenden menschlichen Verhaltensweise. Unter Vorhersagevalidität ist zu verstehen, dass das verwendete Modell es ermöglicht, Effekte experimenteller

Manipulationen innerhalb des Modells auf andere Spezies oder Situationen zu extrapolieren. Neben Ansichts- und Vorhersagevalidität stellt insbesondere bei Tiermodellen die Konstruktvalidität das wichtigste Validitätskriterium dar (Kalueff und Tuohimaa 2004). Hierunter ist zu verstehen, dass Prozesse innerhalb des Modells stimmig zu momentanen theoretischen Überlegungen hinsichtlich der Vorgänge beim dargestellten menschlichen Verhalten sind. Je mehr Validitätskriterien ein Tiermodell menschlichen Verhaltens erfüllt, desto höher seine Güte.

1.13. Tiermodelle der Zwangsstörung

Nachdem nun allgemeine Gesichtspunkte bezüglich Tiermodellen menschlichen Verhaltens und an diese zu stellende Anforderungen näher erläutert wurden, sollen im Folgenden zunächst die momentan gebräuchlichsten Tiermodelle für die Zwangsstörung genauer dargestellt werden. Diese lassen sich grundsätzlich in 3 Gruppen einteilen (Korff und Harvey 2006, Joel 2006). Erstens: Tiermodelle, die durch spontan auftretendes oder durch Verhaltensmanipulation hervorgerufenen stereotypen Verhalten imponieren und deshalb auch als Verhaltensmodelle bezeichnet werden. Zweitens: Tiermodelle, die auf Substanz-induziertem verändertem Verhalten und neurochemischen Alterationen basieren und damit pharmakologische Modelle darstellen. Drittens: genetische Tiermodelle, bei denen genetische Veränderungen zu Verhaltensänderungen der entsprechenden Tiere führen, die Zwangshandlungen phänomenologisch ähneln.

1.13.1. Verhaltensmodelle

Das Ausreißen von Haaren (Trichotillomanie) wird häufig bei der Zwangsstörung und verwandten Krankheitsbildern beobachtet. Ein der Trichotillomanie ähnliches Verhalten tritt auch bei in Käfighaltung lebenden Labormäusen spontan auf (Garner et al. 2004a, Garner et al. 2004b). So finden sich häufig Mäuse, die anderen Tieren und / oder sich selbst, zumeist einem repetitiven Verhaltensmuster folgend, Fell und Schnurrhaare ausreißen. Aufgrund der deutlichen phänomenologischen Ähnlichkeit des Verhaltens der Tiere zu menschlichem Zwangsverhalten zeichnet sich dieses Modell durch gute Ansichtsvalidität aus. Zudem sollen auch Übereinstimmungen hinsichtlich der Ätiologie und des demographischen Verteilungsmusters sowie klare Hinweise auf einen genetischen Hintergrund des abnormen Verhaltens vorliegen (Garner et al. 2004b). Trotz guter Ansichtsvalidität mangelt es diesem Tiermodell an ausreichender Vorhersage- und Konstruktvalidität.

Als ein weiteres Verhaltensmodell kann die Eigenschaft von Mäusen, Glasmurmeln zu vergraben, angesehen werden (Broekamp und Jenck 1989). Dies geschieht zunächst als normales erkundendes Verhalten. Allerdings tritt auch bei wiederholter Exposition hierbei keine Habituation ein, sondern das Vergraben der Murmeln persistiert als stereotypes Verhalten. Es wurde daher spekuliert, dass dieses Verhalten, vergleichbar den Zwangshandlungen bei Zwangsstörung, bei denen Betroffene Schwierigkeiten haben, diese zu unterbrechen, durch eine ungenügende Reaktivität des Objekts (in diesem Fall der Glasmurmeln) verursacht wird (Londei et al. 1998). Da gezeigt werden konnte, dass dieses stereotype Verhalten durch SSRI's unterdrückt werden kann (Broekamp und Jenck 1989, Ichimaru et al. 1995, Li et al. 2005), zeichnet sich dieses Tiermodell sowohl durch Ansichts- als auch durch Vorhersagevalidität aus.

Ebenfalls zu den Verhaltensmodellen kann das sogenannte Signal-Abschwächungsmodell gezählt werden (Joel und Avisar 2001, Joel 2006). In diesem Modell werden Ratten dahin gehend trainiert, dass ihnen Futter, gepaart mit einem Stimulus, per Hebeldruck geliefert wird. Im Folgenden wird dann der Zusammenhang zwischen Futter und Stimulus abgeschwächt, in dem durch Hebeldruck lediglich der Stimulus präsentiert wird. Dies hat operant-konditioniertes heftiges Betätigen des Hebels durch die Ratten zur Folge. Der Befund, dass SSRI's, im Gegensatz zu anxiolytisch-wirksamen Substanzen wie beispielsweise Diazepam, dieses Verhalten unterdrücken können (Joel und Avisar 2001), verleiht diesem Tiermodell neben Ansichtsvalidität ebenfalls Vorhersagevalidität. Aufgrund vermuteter, dem Verhalten zugrunde liegender, psychologischer Prozesse sowie dem Befund, dass dieses durch Läsionen des orbitofrontalen Cortex noch gesteigert werden kann (Joel et al. 2005), besteht zudem deutliche Konstruktvalidität.

1.13.2. Pharmakologische Modelle

Der 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonist 8-OH-DPAT hemmt natürliches exploratives Verhalten bei Ratten, was von Yadin und Mitarbeitern (1991) als Substanz-induzierte Entscheidungsunfähigkeit, einem häufigem Symptom der Zwangsstörung, interpretiert wurde. Zwar bietet dieses Tiermodell aufgrund des Befundes, dass SSRI's, im Gegensatz zu NSRI's, den Effekt von 8-OH-DPAT verhindern, gute Vorhersagevalidität (Fernandez-Guasti et al. 2003), jedoch werden Ansichts- und Konstruktvalidität durch die Tatsache gemindert, dass Bewegungshemmung auch bei anderen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, wie z.B. beim Morbus Parkinson und der Schizophrenie, auftritt und diese durch Veränderungen in einer Reihe von Neurotransmittersystemen verursacht werden kann (Myhrer 2003).

In Kapitel 1.10.2.2. wurde bereits das von Szechtman und Mitarbeitern (1998) entwickelte Quinpirol-Modell der Zwangsstörung vorgestellt. In diesem Modell wird Ratten zunächst 2mal wöchentlich über 5 Wochen hinweg 0,5 mg/kg des D₂-/D₃-Rezeptoragonisten Quinpirol appliziert. Daraufhin werden die Tiere einzeln auf eine Fläche gesetzt, auf der sich 4 kleine Objekte befinden. Anschließend wird für 55 Minuten das Verhalten der Tiere mit einer Videokamera aufgenommen und später hinsichtlich einer Reihe von Kriterien, wie der Häufigkeit des Aufsuchens eines Objekts und der entsprechenden Verweildauer, analysiert. Zudem werden die Bewegungssequenzen, die ein Tier während eines Aufenthalts bei einem Objekt ausführt, aufgenommen. Die mit Quinpirol behandelten Ratten, verglichen mit Tieren, die als Kontrollgruppe nur mit Kochsalz behandelt wurden, entwickeln typischerweise die Eigenschaft, sich 2 Objekte zu wählen und zu diesen besonders häufig zurückzukehren. Ferner sind die Zeitintervalle bis zur Rückkehr zu diesen Objekten kürzer und die Zwischenaufenthalte bei anderen Objekten weniger häufig im Vergleich zur Kontrollgruppe. Außerdem führen die Quinpirol-Tiere bei den von ihnen gewählten Objekten zumeist ritualisierte Bewegungsabläufe aus (Szechtman et al. 1998, 2001, Ben-Pazi et al. 2001). Das Verhalten der mit Quinpirol behandelten Tiere weist, aufgrund der vermehrten Beschäftigung mit dem Objekt und verzögertem Verlassen des Objekts, dem ritualisierten Verhalten und der Abhängigkeit vom Umgebungskontext, einige Ähnlichkeit zum Kontrollzwang bei Zwangsstörung auf (Szechtman et al. 1998, 2001, Szechtman und Eilam 2005, Eilam und Szechtman 2005). Diese Merkmale und die Tatsache, dass das Kontrollverhalten zeitweilig nicht vorhanden ist, verleihen diesem Modell gute Ansichtsvalidität. Ferner konnte gezeigt werden, dass der SSRI Clomipramin das Verhalten der Tiere teilweise und zeitlich begrenzt aufheben kann, was dieses Tiermodell zudem durch Vorhersagevalidität auszeichnet.

1.13.3. Genetische Modelle

Das D1CT-7 transgenetische Mausmodell wurde bereits in Kapitel 1.10.2.2. angesprochen (Campbell et al. 1999). Bei diesen Mäusen führt eine gesteigerte Aktivität D₁-Rezeptor-exprimierender Neurone in limbischen Anteilen des Cortex und in der Amygdala zu perseverativem und repetitivem Verhalten wie beispielsweise repetitives Hüpfen und wiederholtes nicht-aggressives Beißen von anderen Tieren während der Körperpflege (Campbell et al. 1999). Ferner zeichnen sich diese Tiere durch Tic-ähnliche Verhaltensweisen aus (Nordstrom und Burton 2002). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Manipulation des glutamatergen Systems mittels des nicht-kompetitiven NMDA-Rezeptor-Antagonisten MK-801

eine Exazerbation der Symptome zur Folge hat (McGrath et al. 2000), was dem D1CT-7 transgenetischen Mausmodell neben Ansichtsvalidität auch Konstruktvalidität verleiht.

Einem anderen genetischen Mausmodell der Zwangsstörung liegt eine Mutation des $Hoxb8^{lox}$ -Gens zugrunde, ein Gen, das im orbitofrontalen Cortex, im anterioren Gyrus cinguli, im Striatum und im limbischen System exprimiert wird (Greer und Capecchi 2002). Diese Mutation führt zu exzessiven Reinigungsritualen bei diesen Mäusen, bis hin zum Ausreißen von Haaren und der Verursachung von Hautläsionen. Dies ähnelt sehr dem Verhalten bei Trichotillomanie und Zwangsstörung und zeichnet dieses Modell, neben der Konstruktvalidität, die aufgrund der Beteiligung der entsprechenden neuronalen Systeme besteht, durch sehr gute Ansichtsvalidität aus.

Zhuang und Mitarbeiter (2001) entwickelten ein DAT-knockdown-Mausmodell. Bei diesen Tieren führt der, durch gestörte Wiederaufnahme verursachte, striatale DA-Anstieg zu besonders rigiden, sich durch ein komplexes Verhaltensmuster auszeichnenden Reinigungsritualen. Dieses Modell wurde deshalb auch als ein Modell für Zwangsstörung sowie für das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom vorgeschlagen (Berridge et al. 2004) und besitzt sowohl Ansichts- als auch Konstruktvalidität.

Ein knockout des 5-HT_{2C}-Rezeptors bei Mäusen führt bei diesen zu hochgradig organisierten Verhaltensmustern, insbesondere beim Kauen von nicht essbaren Gegenständen (Chou-Green et al. 2003). Neben der guten Ansichtsvalidität bietet dieses Modell auch Konstruktvalidität, da einiges darauf hindeutet, dass der 5-HT_{2C}-Rezeptor eine Rolle bei der Zwangsstörung spielt (Goodman et al. 1991, Stein et al. 1994, Harvey et al. 2002).

1.14. Bidirektionale Selektion von Hausmäusen hinsichtlich thermoregulatorischem Nestbauverhalten

Bevor nun im Rahmen dieser Arbeit ein mögliches neues genetisches Mausmodell der Zwangsstörung vorgestellt werden soll und zur Etablierung dieses Modells relevante Fragen zu stellen sind, sollen zunächst die diesem Modell zugrunde liegenden Tiere und ihre Eigenschaften genauer charakterisiert werden.

Das Nestbauverhalten von Hausmäusen (*Mus musculus*) stellt bei diesen ein natürliches thermoregulatorisches Anpassungsverhalten dar (Plomin und Manosevitz 1974, Lynch 1992). Zum besseren Verständnis der, diesem Verhalten zugrunde liegenden, genetischen und umweltbedingten Ursachen wurden Mäuse bidirektional selektioniert (Lynch 1980, Bult und Lynch 1996, 1997, 2000). Ausgehend von einem heterogenen Mausstamm (HS/Ibg), den man

durch Kreuzung von Inzuchtstämmen erhalten hatte (McClearn et al. 1970), wurden 3 Gruppen zu jeweils 2 Linien von Mäusen gezüchtet (Lynch 1980): Eine Gruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten HA (Mauslinien HA1 und HA2), eine Gruppe mit vermindertem Nestbauverhalten LA (Mauslinien LA1 und LA2) und eine Kontrollgruppe CA (Mauslinien CA1 und CA2), die mittlere Werte bezüglich dieses Verhaltens zeigen. Als Maß der Zuordnung zu einer Gruppe wurde der Verbrauch an Nestbaumaterial (Baumwolle; Mountain Mist cotton batting, Troy, Chicago, Illinois) in Gramm nach einer 4-tägigen Testperiode, die sich an den 50 ± 3 Lebenstag anschloss, gewählt (Lynch 1980, Bult und Lynch 1996, 1997, 2000). Hierzu wurde das vorher abgewogene Nestbaumaterial auf den Käfigdeckel aufgebracht. Alle 24 Stunden wurde dann das Nestbaumaterial erneut gewogen und, nachdem das Nest entfernt wurde, zurück auf den Käfigdeckel gegeben, bzw., wenn notwendig, neues Nestbaumaterial hinzugefügt.

Neben dem Nestbauverhalten unterscheiden sich die 3 Mausgruppen auch hinsichtlich anderer Eigenschaften. So konnte gezeigt werden, dass die Gruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten deutlich reproduktiver ist (Lynch 1980, Bult und Lynch 1996, 1997, 2000), was unter anderem in niedrigeren Raten unfruchtbarer Paarungen, größerer Anzahl an Nachkommen und einem höheren Reproduktionserfolg bezogen auf die Gesamtlebenszeit zum Ausdruck kommt. Ferner korreliert das Nestbauverhalten mit dem Körpergewicht positiv (Lynch 1980, Bult und Lynch 2000), d.h. die Tiere der Gruppe HA sind schwerer als die Tiere der Gruppen CA und LA. Im Gegensatz dazu konnte eine negative Korrelation zwischen Nestbauverhalten und Nahrungsaufnahme nachgewiesen werden (Lacy et al. 1978, Laffan 1989). Des Weiteren zeigt die Gruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten HA aggressiveres Verhalten. Dieser Befund steht im Einklang mit anderen Untersuchungen, in denen gezeigt wurde, dass Mäuse, die hinsichtlich Aggression gezüchtet wurden, vergleichbar der Gruppe HA eine größere Anzahl an Nachkommen haben und größere Nester bauen (Van Oortmerssen und Bakker 1981, Sluyter et al. 1995). Untersuchungen hinsichtlich der Aktivität der Tiere erbrachte, dass die Mäuse der Gruppe mit vermindertem Nestbauverhalten LA im Vergleich zu den Gruppen CA und HA deutlich aktiver sind (Bult et al. 1993). Allerdings gibt es diesbezüglich auch widersprüchliche Aussagen (Castillo et al. 2005). Ferner unterscheiden sich die Gruppen in der zirkadianen Organisation ihres Verhaltens. So wurde gezeigt, dass die Gruppe HA eine deutlich instabilere Organisation ihrer tageszeitlichen Aktivitäten aufweist als die Gruppe LA (Bult et al. 1993, Amy et al. 2000, Yan et al. 2003), was auch in der höheren Expression Licht-induzierter Gene im Nucleus suprachiasmaticus, dem Sitz des zirkadianen Taktgebers bei Säugetieren, bei den Mäusen der Gruppe HA zum Ausdruck kommt (Amy et al. 2000, Bult et al. 2001, Yan et al. 2003). In diesem Zusammenhang zeigte sich des Weiteren, dass die Gruppe HA, im Vergleich

zur Gruppe LA, einen instabileren tageszeitabhängigen Rhythmus ihrer Körpertemperatur aufweist (Castillo et al. 2005), die normalerweise ihren Gipfel in der Nacht und ihre niedrigsten Werte am Tag erreicht. Es ist bekannt, dass Vasopressin an der Regulation der Körpertemperatur beteiligt ist (Epstein et al. 1990, Pittman et al. 1998), und es ist auch bekannt, dass der Nucleus suprachiasmaticus den Großteil der physiologischen und für das Verhalten relevanten Rhythmen kontrolliert (Weaver 1998). Van der Veen und Mitarbeiter (2005) haben gezeigt, dass sich die Gruppe mit vermindertem Nestbauverhalten LA von den Gruppen CA und HA hinsichtlich der Vasopressin-Freisetzung unterscheidet, was die Vermutung zulässt, dass hiermit auch die unterschiedliche Stabilität der tageszeitabhängigen Rhythmik der Körpertemperatur in Zusammenhang steht.

Aus diesen Befunden sollte ersichtlich werden, dass die genetische Verhaltensanalyse der 3 Gruppen unterschiedlichen Nestbauverhaltens zu einem besseren Verständnis thermoregulatorischer Anpassungsvorgänge beigetragen hat. So kann zusammenfassend festgehalten werden, dass Mäuse, die größere Nester bauen, wie im hiesigen Beispiel die Tiere der Gruppe HA, insbesondere bei kälteren Umgebungstemperaturen einen Selektionsvorteil gegenüber Mäusen haben, die kleine Nester bauen. Dies kommt unter anderem darin zum Ausdruck, dass diese Tiere eine größerer Anzahl von robusteren Nachkommen haben, größer sind, weniger Nahrung pro Gramm Körpergewicht zu sich nehmen, aggressiver sind, weniger aktiv sind und eine instabilere zirkadiane Organisation von physiologischen Merkmalen und Verhaltenseigenschaften aufweisen.

1.15. Ein neues mögliches genetisches Mausmodell der Zwangsstörung

Das Nestbauverhalten der in Kapitel 1.14. vorgestellten bidirektional selektionierten Mäuse folgt einem äußerst charakteristischen Verhaltensmuster. So ziehen diese Tiere durch rasche, sich ständig wiederholende Bewegungen ihrer Vorderbeine, Vorderpfoten und Schnauze das Nestbaumaterial durch die Gitterstäbe ihres Käfigdeckels.

Da dieses Verhalten, insbesondere das der Tiere der Gruppe HA, deutliche phänomenologische Übereinstimmungen mit sich permanent wiederholenden Zwangshandlungen bei Zwangsstörung besitzt, ist zu vermuten, dass diese Tiere noch weitere derartige zwanghafte Verhaltensmerkmale aufweisen. Ferner erscheint es vorstellbar, dass dieses Verhalten von vergleichbaren neuronalen Strukturen gesteuert wird, denen eine Beteiligung an der Vermittlung von Zwangssymptomen zugesprochen wird. Konsekutiv erscheint es dementsprechend ebenfalls nachvollziehbar, dass das Verhaltensmuster dieser Tiere durch auch

bei der Zwangsstörung wirksame Substanzen wie beispielsweise die Gruppe der SRI's modifiziert werden kann. Befunde diesbezüglich stehen zum jetzigen Zeitpunkt noch aus.

Eine weitere offene Frage in diesem Zusammenhang besteht darin, ob das verminderte Nestbauverhalten der Gruppe LA eher ein den Angststörungen verwandtes vermeidendes bzw. gehemmtes Verhalten darstellt oder ob dieses Verhalten als eine allgemeine motorische Verlangsamung, wie sie unter anderem auch bei der Zwangsstörung anzutreffen ist (Niedermeier und Zaudig 2002), gedeutet werden sollte.

Dem Nestbauverhalten dieser Mäuse liegen, vergleichbar der Zwangsstörung, sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren zugrunde, wobei angenommen wird, dass erstere zu 30%, letztere zu 70 % an der Ausprägung der Verhaltensmerkmale beteiligt sind (Lynch 1980, Bult und Lynch 2000). Im Einklang mit dem derzeit angenommen gemischten Transmissionsmodell der Vererbung bei Zwangsstörung (Pauls und Alsobrook 1999) geht man davon aus, dass das Verhalten der Tiere durch eine Vielzahl an Genen beeinflusst wird (Bult und Lynch 2000).

1.16. Zielsetzung der Arbeit

Ätiologie und Klinik der Zwangsstörung wurden zusammenfassend dargestellt. Ferner wurden die im Rahmen dieser Arbeit relevanten Hirnregionen und Neurotransmittersysteme genauer charakterisiert. Daran anschließend wurden grundsätzliche Eigenschaften neurobiologischer Tiermodelle menschlichen Verhaltens sowie die an derartige Modelle zu stellenden Anforderungen formuliert und die derzeit gebräuchlichsten Tiermodelle der Zwangsstörung orientierend referiert.

In Kapitel 1.14. wurden daraufhin die wichtigsten Eigenschaften der hinsichtlich thermoregulatorischen Nestbauverhaltens bidirektional selektierten Mäuse dargestellt. Des Weiteren wurde in Kapitel 1.15. gezeigt, dass neben den in Kapitel 1.14. beschriebenen neurobiologischen Besonderheiten und wesentlichen Verhaltensmerkmalen dieser Tiere vieles darauf hindeutet, dass insbesondere die Gruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten HA ein neues mögliches genetisches Mausmodell der Zwangsstörung repräsentieren könnte.

Ziel dieser Arbeit ist es, die in Kapitel 1.15. vermuteten Zusammenhänge auf neurochemischer Ebene zu überprüfen, um zu zeigen, dass die in Kapitel 1.14. vorgestellten Mäuse, insbesondere die Tiere der Gruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten HA, ein valides neues genetisches Mausmodell der Zwangsstörung darstellen könnten. Im Bemühen, dieser Vorgabe nachzukommen, ist es notwendig, einige wichtige Fragen hinsichtlich der

Eigenschaften dieses Mausmodells und deren Beziehung zur menschlichen Erkrankung zu klären.

Stehen die genetisch veränderten Verhaltensmerkmale der hier untersuchten Mäuse in einem Zusammenhang mit neurochemischen Veränderungen?

Wenn ja, in welcher Beziehung stehen diese neurochemischen Veränderungen zum derzeitigen neurobiologischen Modell der Zwangsstörung?

Tragen die hiesigen Befunde zu einem besseren Verständnis der menschlichen Erkrankung bei?

Welche Validitätskriterien nach Willner (1986) erfüllt dieses genetische Mausmodell?

Welche weiteren Ansätze und Aussichten stehen mit diesem Mausmodell zur Verfügung?

Ist dieses Mausmodell somit ein geeignetes neues genetisches Mausmodell der Zwangsstörung?

2. Material und Methoden

Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen erfolgten in Kooperation mit dem Institut für arktische Biologie und dem Institut für Psychologie der Universität Fairbanks, Alaska, USA (Alaskan Basic Neuroscience Program). Die Aufzucht der Tiere und die Verhaltensuntersuchungen wurden im Institut für arktische Biologie (Behavioral and Evolutionary Neuroscience Laboratory) durchgeführt. Die Gewinnung der Gehirne erfolgte ebenfalls in Alaska. Die Aufarbeitung der Gehirne und die neurochemische Analyse der einzelnen Hirnareale hinsichtlich 5-HT, DA, Glutamat und GABA wurden im Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt (Labor für experimentelle Psychiatrie Charité Campus Mitte).

2.1. Versuchstiere und Haltungsbedingungen

Bei den untersuchten Tieren handelte es sich um die bereits in Kapitel 1.14. vorgestellten Hausmäuse (*Mus musculus*), die nach bidirektionaler Selektion hinsichtlich thermoregulatorischem Nestbauverhalten den 3 Gruppen HA (Tiere mit gesteigertem Nestbauverhalten), LA (Tiere mit vermindertem Nestbauverhalten) und CA (Kontrolltiere) zugeordnet werden konnten.

Die Tiere wurden im Institut für arktische Biologie (Behavioral and Evolutionary Neuroscience Laboratory) in Kunststoffkäfigen, die mit Sägemehl ausgelegt waren, unter standardisierten Bedingungen aufgezogen.

Die Tierpflege und alle Tierversuche wurden von der zuständigen Institution genehmigt (University of Alaska Fairbanks Institutional Animal Care and Use Committee; IACUC Nr. 02-57: genehmigt am 16.12.2002, IACUC Nr. 05-64: genehmigt am 12.01.2006).

2.2. Verwendete Substanzen und die Laufmittelzusammensetzung der High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

2.2.1. Verwendete Substanzen

Tabelle 2.1.: Verwendete Chemikalien und Substanzen einschließlich Bezugsquelle.

Substanz	Hersteller	Ort	Land
Perchlorsäure 70%	Merck	Darmstadt	Deutschland
Di-Natriumtetraborat-Decahydrat	Merck	Darmstadt	Deutschland
Natriumdihydrogen-Phosphat-Monohydrat	Merck	Darmstadt	Deutschland
Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)	Merck	Darmstadt	Deutschland
Octasulfonsäure	Merck	Darmstadt	Deutschland
Propanol	Merck	Darmstadt	Deutschland
Phosphorsäure	Merck	Darmstadt	Deutschland
o-Phthaldialdehyd	Merck	Darmstadt	Deutschland
Methanol	Merck	Darmstadt	Deutschland
2-Mercaptoethanol	Merck	Darmstadt	Deutschland
Essigsäure	Merck	Darmstadt	Deutschland
Eisessig	Merck	Darmstadt	Deutschland
Natriumacetat-Trihydrat	Merck	Darmstadt	Deutschland
Acetonitril	Carl Roth GmbH + Co. KG	Karlsruhe	Deutschland
HPLC-Wasser	Merck	Darmstadt	Deutschland
Natriumcarbonat	Merck	Darmstadt	Deutschland
Natriumhydroxid	Merck	Darmstadt	Deutschland
Kupfer(II)-Sulfat-Pentahydrat	Merck	Darmstadt	Deutschland
Natriumkaliumtartrat	VEB Jenapharm	Apolda	Deutschland
Folin-Reagenz	Merck	Darmstadt	Deutschland
Humanserumalbumin	Germed	Dessau	Deutschland
Ethanol	Herbera-Arzneimittel	Berlin	Deutschland
Kresylviolett	Merck	Darmstadt	Deutschland
Xylol	Mallinckrodt Baker	Deventer	Holland
Entellan®	Merck	Darmstadt	Deutschland
3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure (DOPAC)	SIGMA® CHEMICAL CO.	St. Louis	USA
Dopamin	SIGMA® CHEMICAL CO.	St. Louis	USA
Homovanillinsäure (HVA)	SIGMA® CHEMICAL CO.	St. Louis	USA

5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) 98-100%	SIGMA® CHEMICAL CO.	St. Louis	USA
3-Methoxytyramin (3-MT)	SIGMA® CHEMICAL CO.	St. Louis	USA
Serotonin	Sigma-Chemie	Deisendorf	Deutschland
Gamma-Aminobuttersäure (GABA) 99%	SIGMA® CHEMICAL CO.	St. Louis	USA
Glutamat 99%	SIGMA-ALDRICH CHEMIE GmbH	Steinheim	Deutschland

2.2.2. Laufmittelzusammensetzung der High Performance Liquid Chromatography (HPLC) zur Bestimmung der Indolamine und Katecholamine

80 mM Natriumdihydrogen-Phosphat-Monohydrat, 0,5 mM Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), 0,85 mM Octasulfonsäure und 2-Propanol 4-%ig wurden auf einem pH-Wert von 2,8 mit Phosphorsäure eingestellt.

2.2.3. Lösungen und Laufmittelzusammensetzung der High Performance Liquid Chromatography (HPLC) zur Bestimmung der Aminosäuren

a) Zusammensetzung der Derivatisierungslösung:

10 mg o-Phthaldialdehyd wurden in ein 2 ml Eppendorf-Reaktionsgefäß eingewogen und in 0,2 ml Methanol gelöst. Es wurden 1,8 ml einer 0,125 M Natriumtetraborat-Lösung hinzugefügt und gemischt. Anschließend wurden in das Eppendorf-Reaktionsgefäß 20 µl 2-Mercaptoethanol gegeben und gemischt. Die Derivatisierungslösung wurde auf drei Auto-Sampler-Vials aufgeteilt, die Vials verschlossen und bei 5°C gelagert. Die Lösung wurde alle 3 Tage frisch hergestellt, um fehlerhafte Messungen zu vermeiden.

b) Stopplösung:

1 M Essigsäure pro analysi in Wasser.

c) Laufmittelzusammensetzung der HPLC-A:

50 mM Natriumacetat-Trihydrat pro analysi wurden in einem 1 Liter Maßkolben in ca. 800 ml HPLC-Wasser gelöst und dann 250 µl Eisessig hinzugefügt, wobei sich ein pH-Wert von 5,75 einstellte. Es wurden anschließend 50 ml Acetonitril hinzugefügt, die Lösung gemischt und auf 1 Liter mit HPLC-Wasser aufgefüllt.

d) Laufmittelzusammensetzung der HPLC-B:

750 ml Acetonitril wurden mit 250 ml HPLC-Wasser gemischt.

2.3. Gewinnung der Gehirne

Zur Gewinnung der Gehirne wurden die Tiere zunächst mit einer Überdosis Natrium-Pentobarbital (Euthasol, Delmarva Laboratories, Midlothain, VA, USA) tief anästhesiert. Nach der Dekapitation wurden die Gehirne vorsichtig vom Schädelknochen gelöst und anschließend sofort tiefgefroren.

2.4. Präparation des Hirngewebes

Zur Gewinnung der zu untersuchenden Hirnareale und zur Aservierung verifizierender Schnitte wurden die tiefgefrorenen Gehirne zunächst auf kleine Korkplättchen mit Wasser aufgefroren. Dann wurden die Gehirne an einem Gefriermikrotom (Cryostat 1800, Reichert-Jung, Deutschland) in koronaren Serienschnitten aufgeschnitten. Schnitte, die die zu untersuchenden Areale enthielten, hatten, bis auf die Schnittpräparate, die bei einer Schichtdicke von 0,5 mm das Globus pallidus enthielten, eine Schichtdicke von 1 mm. Vor und nach diesen wurde ein Schnitt zur Verifikation der Region auf einen Objektträger aufgezogen und später histologisch gefärbt. Die anatomische Orientierung erfolgte anhand des Atlas des Mausgehirns von Franklin und Paxinos (1996). Die untersuchten Schnitte wurden im Folgenden auf ein Filterpapier aufgebracht, das sich auf einem mit Trockeneis gefülltem Metallbehälter befand, um ständige Kühlung zu gewährleisten. Unter mikroskopischer Sicht (OLYMPUS SZ-STU1, Japan) wurde dann zu jedem Schnitt die relevante Hirnregion aufgesucht und mit einer Kanüle, 1 mm im Durchmesser, ausgestanzt. Der mediale präfrontale Cortex, der Nucleus caudatus, der Nucleus accumbens und das Globus pallidus wurden standardisiert bilateral entnommen. Die Amygdala,

der Hippocampus sowie das ventrale tegmentale Areal zusammen mit der Substantia nigra wurden, aufgrund von konkurrierender Entnahme, randomisiert rechtsseitig bzw. linksseitig präpariert. Die durch Stanzen gewonnenen Gewebszylinder wurden zunächst in Eiswasser gekühlte Eppendorf-Röhrchen überführt, die mit 250 μ l 0.1 M Perchlorsäure (bzw. bei doppelter Gewebemenge mit 500 μ l 0.1 M Perchlorsäure) vorgelegt waren.

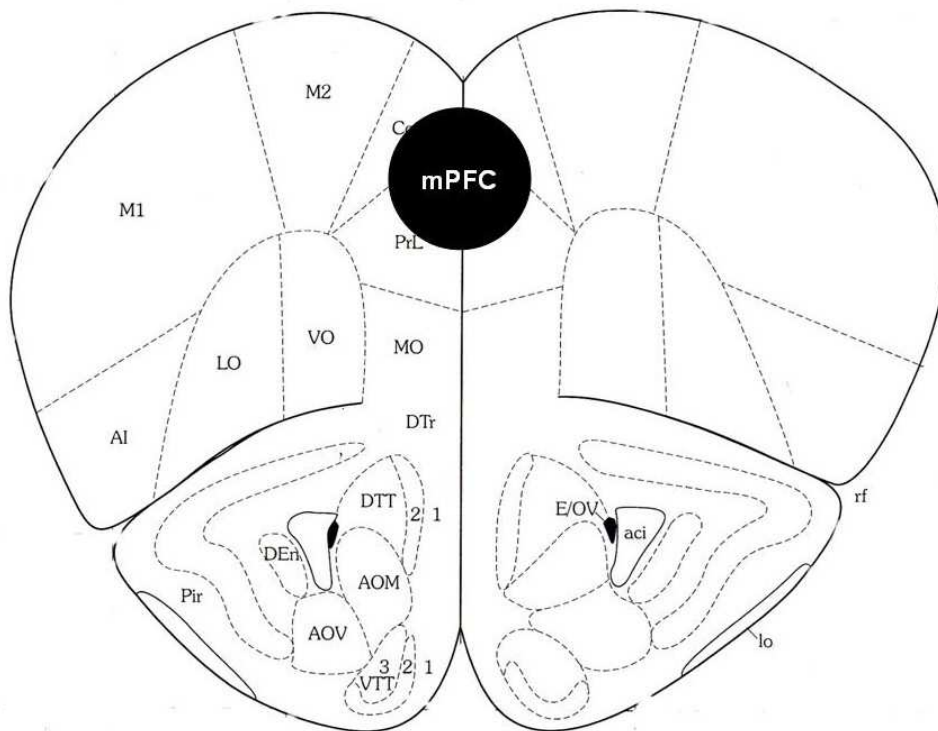


Abb. 2.1.: Schnittebene zur Präparation des medialen präfrontalen Cortex. Das schwarze Feld entspricht der Lokalisation der Stanzprobe. 2,34 mm von Bregma (Franklin und Paxinos 1996).

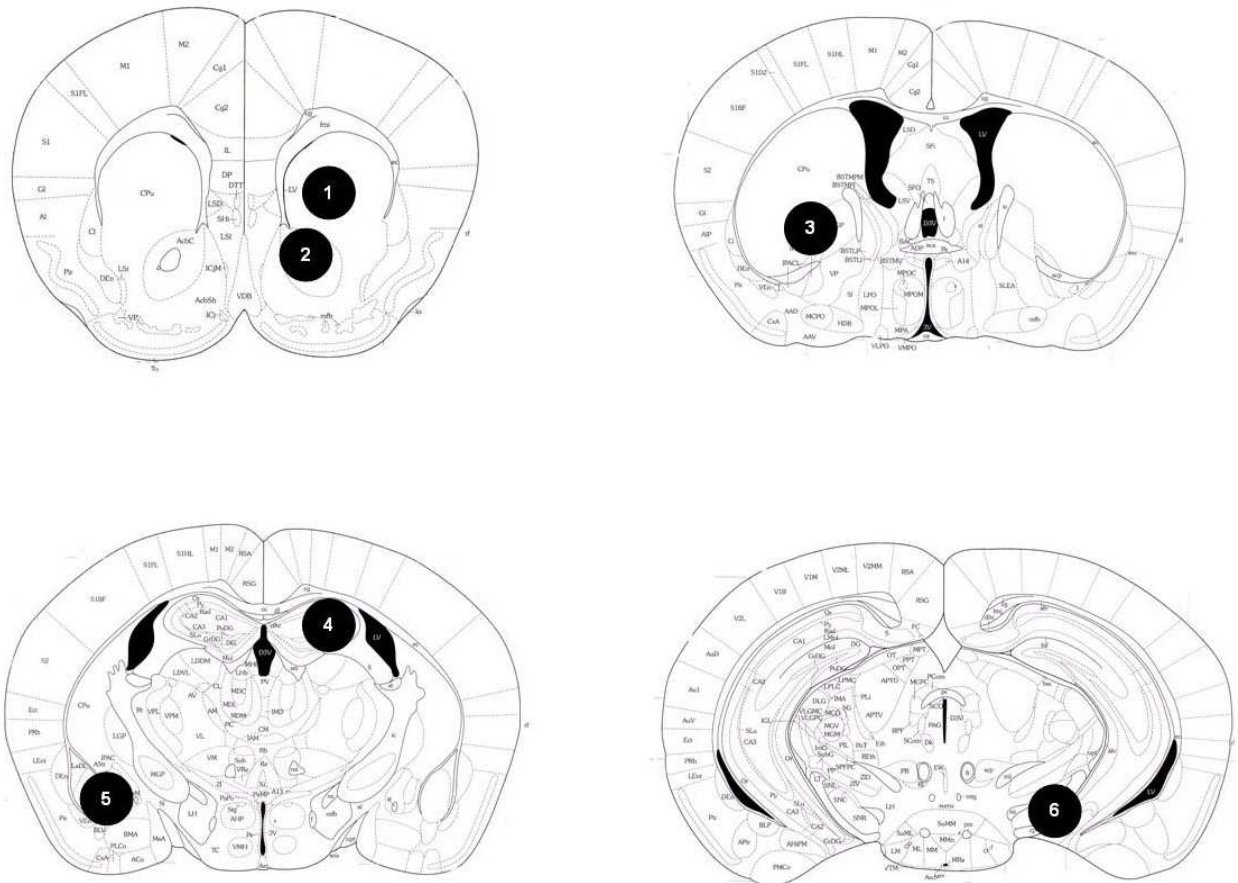


Abb. 2.2.: Schnittebenen zur Präparation der Hirnregionen. Die nummerierten Felder entsprechen den Lokalisationen der Stanzproben. 1: Nucleus caudatus, 2: Nucleus accumbens, 3: Globus pallidus, 4: Hippocampus, 5: Amygdala, 6: ventrales tegmentales Areal und Substantia nigra. 1/2: 1,34 mm von Bregma, 3: -0,10 mm von Bregma, 4/5: -1,20 mm von Bregma, 6: -2,80 mm von Bregma (Franklin und Paxinos 1996).

2.5. Histologische Färbung der verifizierenden Hirnschnitte

Die zur Verifikation der anatomischen Lokalisation bestimmten Gehirnschnitte wurden, auf Objektträger aufgezogen, innerhalb von 5 Minuten in einer aufsteigenden, dann in einer absteigenden Alkoholreihe dehydriert. Der folgenden 5-minütigen Färbung mit Nissl-Reagenz (1%-ige Kresylviolettlösung) schloss sich eine Spülung mit destilliertem Wasser an. Abschließend wurden die Präparate nach einer aufsteigenden Alkoholreihe sowie einer 15-minütigen Xylolspülung luftgetrocknet und unter Entellan®-Einbettung verschlossen.

2.6. Homogenisation der Gewebeproben

Die Homogenisation der Stanzproben erfolgte mit einem Ultraschalldesintegrator (vibra cell™, sonic & materials inc., Danbury, CT, USA) unter ständiger Eiswasserkühlung bei 20 kHz. Die Homogenisation der einzelnen Probe erfolgte 3mal für jeweils ca. 10 Sekunden, wobei zwischen jedem Arbeitsschritt eine Pause von 10 Sekunden eingehalten wurde. Daraufhin wurde ein zur Proteinbestimmung benötigtes Volumen von 100 µl entnommen und bei -80°C tiefgefroren.

2.7. Zentrifugieren des Homogenisats

Das verbleibende Volumen wurde bei 17000 U/min und 4°C für 10 Minuten zentrifugiert (Jouan GmbH - Technology for Life, MR 18.22, mikroprozessorgesteuerte Tischzentrifuge). Für die Bestimmung der Aminosäuren wurden dem Überstand 20 µl entnommen und diese, mit 20 µl 0,125 M Di-Natriumtetraborat-Decahydrat zur Neutralisation versetzt, bei -80°C tiefgefroren. Zuletzt wurden dem Überstand 100 µl für die sich direkt anschließende Bestimmung der Indolamine und Katecholamine mittels HPLC entnommen und unter ständiger Kühlung durch Eiswasser aufbewahrt.

2.8. Proteinbestimmung nach Lowry

Um die später mittels HPLC gemessenen Mengen an Indolaminen, Katecholaminen und Aminosäuren auf die Gesamtmenge an Protein bei der jeweiligen Probe beziehen zu können, wurde diese nach dem Verfahren von Lowry und Mitarbeitern (1951) bestimmt. Dabei handelt es sich um eine einfache und zuverlässige Methode, die auch zur Bestimmung geringer Proteinmengen geeignet ist.

a) Herstellung von Lowry-Reagenz:

Zur Herstellung von Lowry-Reagenz wurden 1%-ige Kupfer(II)-Sulfat-Pentahydrat-Lösung (1), 2%-ige Natriumkaliumtartrat-Lösung (2) und 2%-ige Natriumcarbonat-Lösung in 0,1 N Natronlauge (3) verwendet. Die Lösungen 1, 2 und 3 wurden unter Einhaltung dieser Reihenfolge im Verhältnis 1:1:100 gemischt.

b) Folin-Ciocalteu-Phenol-Reagenz (Phosphomolybdat-Phosphowolframat-Reagenz):

Das Folin-Ciocalteu-Phenol-Reagenz wurde im Verhältnis 1:2 mit destilliertem Wasser verdünnt.

c) Proteinbestimmung:

24 Stunden vor der Messung wurden 100 µl Homogenisat in Perchlorsäure mit 100 µl 1 N Natronlauge versetzt. Zur Proteinbestimmung wurde zunächst, unter Verwendung einer Humanserumalbuminlösung der Konzentration 500 µg/ml, zur Eichung eine Verdünnungsreihe hergestellt (20 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 150 µg/ml, 200 µg/ml, 250 µg/ml). Dem Homogenisat wurden dann 50 µl entnommen und auf 200 µl mit destilliertem Wasser aufgefüllt. 200 µl der Homogenisat-Lösungen sowie der zur Erstellung der Eichkurve verwendeten Humanserumalbuminlösungen wurden jeweils mit 800 µl Lowry-Reagenz und 80 µl Folin-Reagenz versetzt und diese Lösungen dann bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss 1 Stunde inkubiert. Anschließend erfolgte die Messung der Extinktionen bei 660 nm an einem Absorptions-Spektralphotometer (SPEKOL 11, Carl Zeiss, Jena, Deutschland), jeweils gegen Leerwert (0,2 ml destilliertes Wasser, 0,8 ml Lowry-Reagenz, 0,008 ml Folin-Reagenz). Die Proteinkonzentrationen der einzelnen Proben wurden dann durch Interpolation mit Hilfe der jeweiligen Tageseichkurve ermittelt.

2.9. High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Die High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ist ein chromatographisches Trennverfahren, mit dessen Hilfe chemische Substanzgemische in ihre einzelnen Bestandteile aufgetrennt und diese anschließend detektiert werden können (Meyer 1999). Dies geschieht sowohl unter qualitativen als auch unter quantitativen Gesichtspunkten. Zunächst wird das Substanzgemisch zwischen zwei Phasen im chromatischen Bett, der Trennsäule, verteilt. Hierbei strömt die mobile Phase, das Laufmittel, an der stationären Phase vorbei. Die chromatographische Trennung erfolgt aufgrund der unterschiedlichen Affinität der in der mobilen Phase gelösten Substanzen zur stationären Phase, was sich in charakteristischen Retentionszeiten der Substanzen in der stationären Phase äußert. Anhand dieser Retentionszeiten lassen sich dann die einzelnen Substanzen mit Hilfe eines Detektors identifizieren.

2.9.1. Bestimmung der Indolamine und Katecholamine mittels High Performance Liquid Chromatography (HPLC) und elektrochemischer Detektion

Direkt im Anschluss an die Homogenisation und das Zentrifugieren wurden die Indolamine und Katecholamine durch High Performance Liquid Chromatography (HPLC) bestimmt. Hierzu wurden 50 µl des durch Zentrifugieren aus dem Homogenisat gewonnenen Überstands über ein manuelles Probenaufgabeeventil (RH 7725, Rheodyne, Cotati, USA) eingespritzt und mit einer HPLC-Säule (Prontosil 120 C18SH, Bischoff, Leonberg, Deutschland; Korngröße 5 µm, Länge 150 mm, Durchmesser 3 mm) chromatographisch aufgetrennt. Das Laufmittel wurde durch eine Pumpe (Rheos 4000, Flux Instruments, Basel, Schweiz) mit einer Flussgeschwindigkeit von 550 µl/min gefördert, wobei sich ein Druck von 140 bar einstellte. Das gegen die Ag/AgCl-Referenzelektrode angelegte Potential der Arbeitselektrode betrug 0,8 V. Die einzelnen Substanzen wurden durch eine amperometrische, elektrochemische Messzelle (Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, Typ 41000, München, Deutschland) bei Strommessbereichen von 50 nA für Standards und 10 nA für Proben detektiert. Die Berechnung der Peak-Flächen der aufgezeichneten Chromatogramme erfolgte mittels Software (CSW 1.7, Data Apex Ltd., Prag, CS). Durch Aufgabe von Standards vor und nach der Messung wurden sowohl die Tageseichung als auch die Kontrolle der Retentionszeiten durchgeführt.

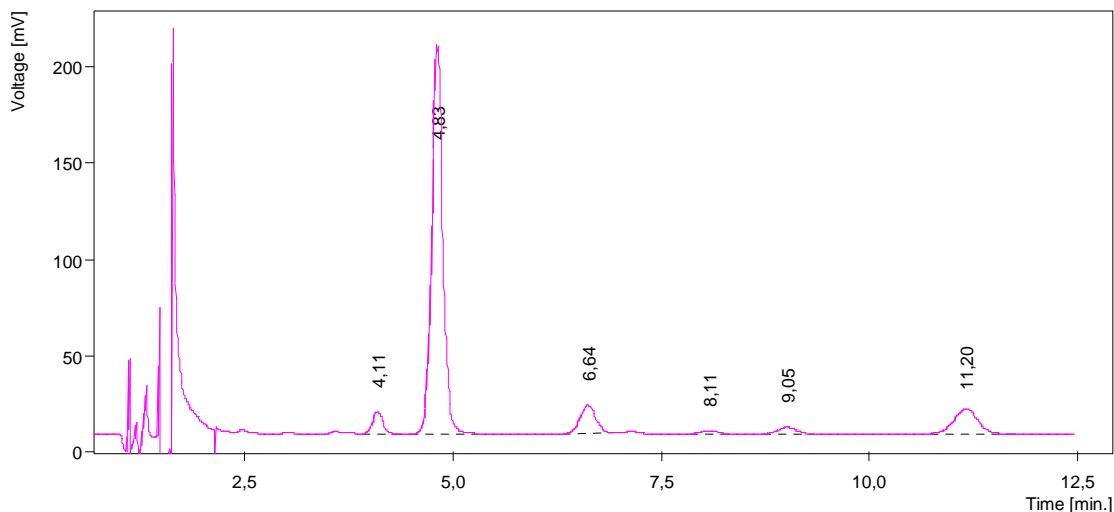


Abb. 2.3.: Chromatogramm einer Standard-Lösung aus Indolaminen und Katecholaminen. Anhand der verschiedenen Retentionszeiten lassen sich die einzelnen Substanzen identifizieren. 4,11 min: DOPAC, 4,83 min: DA, 6,64 min: 5-HIAA, 8,11 min: HVA, 9,05 min: 3-MT, 11,20 min: 5-HT.

2.9.2. Bestimmung der Aminosäuren mittels High Performance Liquid Chromatography (HPLC) und Fluoreszenzdetektion

Die Bestimmung der Aminosäuren erfolgte in einer Vorsäulenderivatisierung durch Umsetzung mit o-Phthaldialdehyd in Gegenwart von 2-Mercaptoethanol zu fluoreszenten Isoindolderivaten. Die derivatisierten Aminosäuren wurden in einem Gradientensystem an einer reversed-phase-Säule getrennt und über ihre Fluoreszenz detektiert. Dazu wurden 18 µl einer Probe mit 18 µl Derivatisierungslösung versetzt und gemischt. Nach einer Reaktionszeit von 2 Minuten wurden zum Beenden der Reaktion und zum Anpassen des pH-Wertes auf chromatographische Bedingungen 9 µl Stopplösung hinzugefügt und danach 36 µl der Mischung auf die Trennsäule aufgetragen. Die chromatographische Trennung erfolgte bei einer Flussrate von 0,6 ml/min und 40°C Säulentemperatur in einem linearen Gradientensystem. Dabei wurde der Laufmittelanteil B von 0% bei Start der Analyse auf 25% innerhalb von 25 Minuten erhöht. Es folgte eine 5 Minuten dauernde Spülphase der Säule mit 100% B und eine 12 Minuten dauernde Rekonditionierung der Säule auf die Anfangsbedingungen mit 0% B. Nach erfolgter Trennung wurden die Fluoreszenzderivate der Aminosäuren bei 330 nm Exzitation und 450 nm Emission detektiert und zur Auswertung die Peakflächen elektronisch integriert. Die Eichung erfolgte durch Chromatographie von Aminosäurestandards.

- a) Technische Daten der High Performance Liquid Chromatography (HPLC)-Anlage zur Bestimmung der Aminosäuren:
- Säule: Prontosil 120-3-C18-ace-EPS 3 µm, Länge 50 mm, Durchmesser 3 mm (Bischoff 0503F18APS030) mit Vorsäule aus gleichem Material, Länge 10 mm, Durchmesser 3 mm (Bischoff 6331F18APS030)
 - Pumpe: Beckman Coulter System Gold 126 Solvent Module
 - gekühlter Probengeber: Shimadzu SIL-10AD vp
 - Säulenofen: VDS-optilab Peltier-Kolonnenthermostat „jetstream“
 - Detektor: Shimadzu Spectrofluorometric Detector RF-10AXL
 - Software: Beckmann Coulter 32-Karat Software

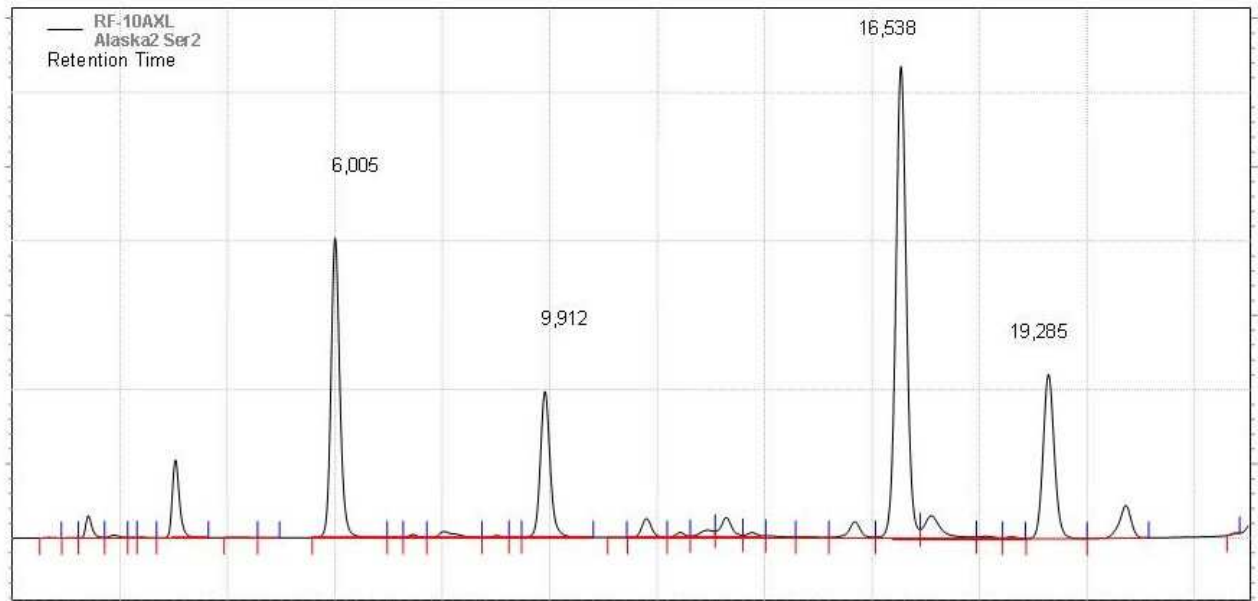


Abb. 2.4.: Chromatogramm einer Aminosäure-Probe. Anhand der verschiedenen Retentionszeiten lassen sich die einzelnen Substanzen identifizieren. 6,005 min: Glutamat, 9,912 min: Glutamin, 16,538 min: Taurin, 19,285 min: GABA.

2.10. Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels der Software (Sigmastat®, Systat Software GmbH, Erkrath, Germany). Nachdem die Daten auf Normalverteilung und Varianzhomogenität überprüft worden waren, erfolgte eine einfache Varianzanalyse (One-Way-ANOVA). Zeigten sich hierbei signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, bei einem vorher festgelegten Signifikanz-Niveau von $p < 0,05$, wurde der Holm-Sidak-Test als multipler post-hoc-Vergleichstest durchgeführt, um festzustellen, zwischen welchen Gruppen die Unterschiede festgestellt worden waren. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte \pm Standardfehler angegeben und in Form von Säulendiagrammen dargestellt.

3. Ergebnisse

Es wurden 6 Mauslinien, eingeteilt in 3 Gruppen untersucht. Die Einteilung erfolgte in eine Gruppe HA mit gesteigertem Nestbauverhalten (Mauslinien HA1 und HA2), eine Gruppe LA mit vermindertem Nestbauverhalten (Mauslinien LA1 und LA2) und eine Kontrollgruppe CA (Mauslinien CA1 und CA2), die mittlere Werte für das Nestbauverhalten zeigen (siehe Kapitel 1.14.). Bei den Tieren wurden in 7 Hirnregionen die Neurotransmitter-Konzentrationen von 5-HT, DA, Glutamat und GABA (in μmol), bezogen auf das Proteinfleuchtgewicht (in g) der jeweiligen Probe, bestimmt. Die Hirnregionen waren im einzelnen der mediale präfrontale Cortex, der Nucleus caudatus, der Nucleus accumbens, das Globus pallidus, der Hippocampus, die Amygdala und das ventrale tegmentale Areal mit der Substantia nigra pars compacta.

Ergebnisse wurden als signifikant betrachtet, wenn das Signifikanzniveau von $P < 0,05$ unterschritten wurde. Zur Verdeutlichung wurden signifikante Ergebnisse mit * bzw. § gekennzeichnet, wobei * einen signifikanten Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe CA und § gegenüber der jeweils anderen im Nestbauverhalten veränderten Gruppe markiert. Wiesen Ergebnisse tendenzielle Unterschiede auf, so wurden diese mit dem entsprechenden P-Wert versehen. Im nun Folgenden werden die Ergebnisse der Konzentrationsbestimmungen zum einen tabellarisch als absolute Konzentrationen, zum anderen in Form von Säulendiagrammen dargestellt. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler.

3.1. Serotonin und Dopamin im medialen präfrontalen Cortex

Die Konzentrationsbestimmung von 5-HT im medialen präfrontalen Cortex erbrachte eine signifikant erniedrigte 5-HT-Konzentration der Gruppe HA im Vergleich zu den Gruppen CA und LA ($F_{(2,48)} = 12,792$, $P < 0,05$). Im Gegensatz dazu ließen sich keine signifikanten Konzentrationsunterschiede für DA zwischen den 3 Gruppen in dieser Hirnregion feststellen.

Tabelle 3.1.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im medialen präfrontalen Cortex. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler.

Gruppe	N (DA)	DA ($\mu\text{mol/g}$)	N (5-HT)	5-HT ($\mu\text{mol/g}$)
CA	17	10,506 \pm 0,722	17	41,675 \pm 1,429
LA	18	12,644 \pm 0,867	18	47,522 \pm 3,212
HA	24	10,864 \pm 0,770	24	31,896 \pm 1,976

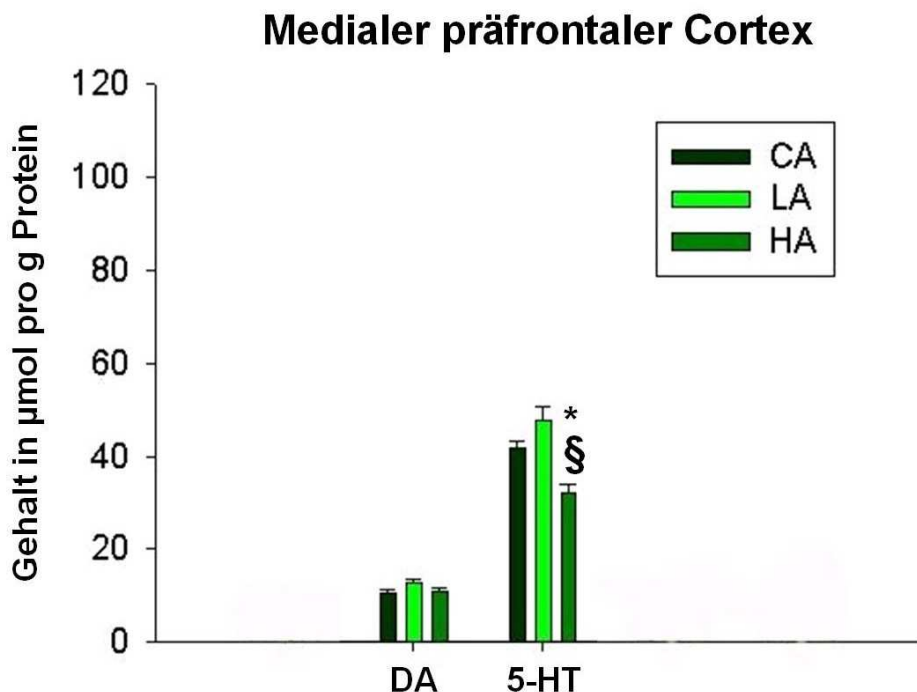


Abb. 3.1.: Die Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im medialen präfrontalen Cortex. Es zeigt sich eine signifikant verminderte 5-HT-Konzentration der Gruppe HA im Vergleich zu den Gruppen CA und LA. Für DA hingegen lassen sich keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen den 3 Gruppen feststellen. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. * / § $P < 0,05$, One-Way-ANOVA und Holm-Sidak-Test.

3.2. Serotonin und Dopamin im Nucleus caudatus

Im Nucleus caudatus konnten weder für 5-HT noch für DA signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen den 3 Gruppen festgestellt werden. Jedoch tendierten die Gruppen HA und LA im Vergleich zu der Kontrollgruppe CA zu höheren Werten für 5-HT ($F_{(2,48)} = 2,815$, $P = 0,07$).

Tabelle 3.2.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Nucleus caudatus. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler.

Gruppe	N (DA)	DA ($\mu\text{mol/g}$)	N (5-HT)	5-HT ($\mu\text{mol/g}$)
CA	18	683,229 \pm 14,784	17	17,950 \pm 0,693
LA	20	685,422 \pm 26,322	20	21,067 \pm 0,965
HA	23	646,454 \pm 17,685	23	19,373 \pm 0,955

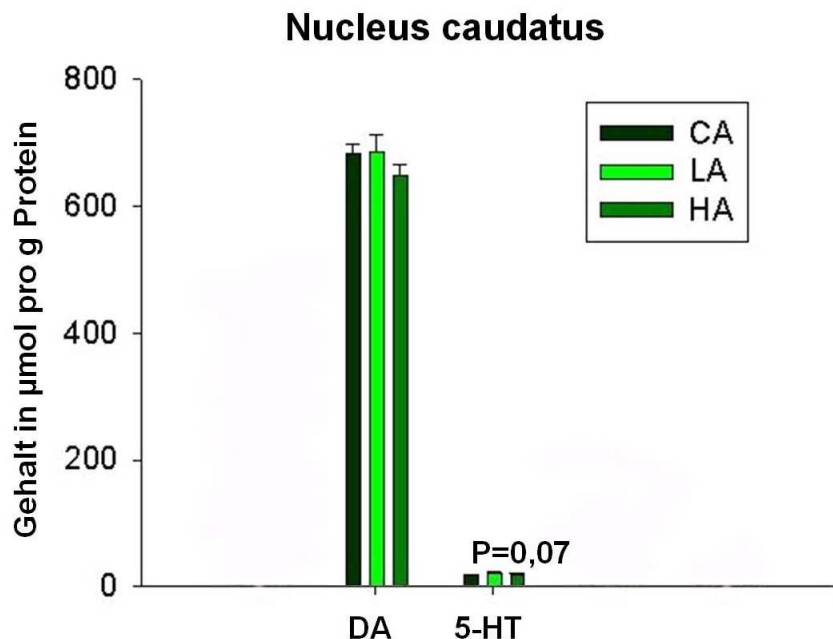


Abb. 3.2.: Die Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Nucleus caudatus. Es können keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen festgestellt werden. Die Gruppen HA und LA tendieren im Vergleich zur Kontrollgruppe CA zu höheren 5-HT-Konzentrationen. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. $P = 0,07$, One-Way-ANOVA.

3.3. Serotonin und Dopamin im Nucleus accumbens

Im Nucleus accumbens zeigten sich weder für 5-HT noch für DA signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen den 3 untersuchten Gruppen. Allerdings war sowohl die DA-Konzentration der Gruppe mit vermindertem Nestbauverhalten LA als auch die der Gruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten HA im Vergleich zur DA-Konzentration der Kontrollgruppe CA in dieser Hirnregion tendenziell erhöht ($F_{(2,47)} = 2,871$, $P = 0,067$). Ferner neigte die Gruppe HA, verglichen mit den Gruppen CA und LA, zu einer niedrigeren 5-HT-Konzentration ($F_{(2,46)} = 0,077$).

Tabelle 3.3.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Nucleus accumbens. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler.

Gruppe	N (DA)	DA ($\mu\text{mol/g}$)	N (5-HT)	5-HT ($\mu\text{mol/g}$)
CA	18	287,546 \pm 14,082	18	77,034 \pm 6,171
LA	18	348,486 \pm 23,590	18	81,377 \pm 4,792
HA	22	342,591 \pm 18,241	22	65,642 \pm 4,366

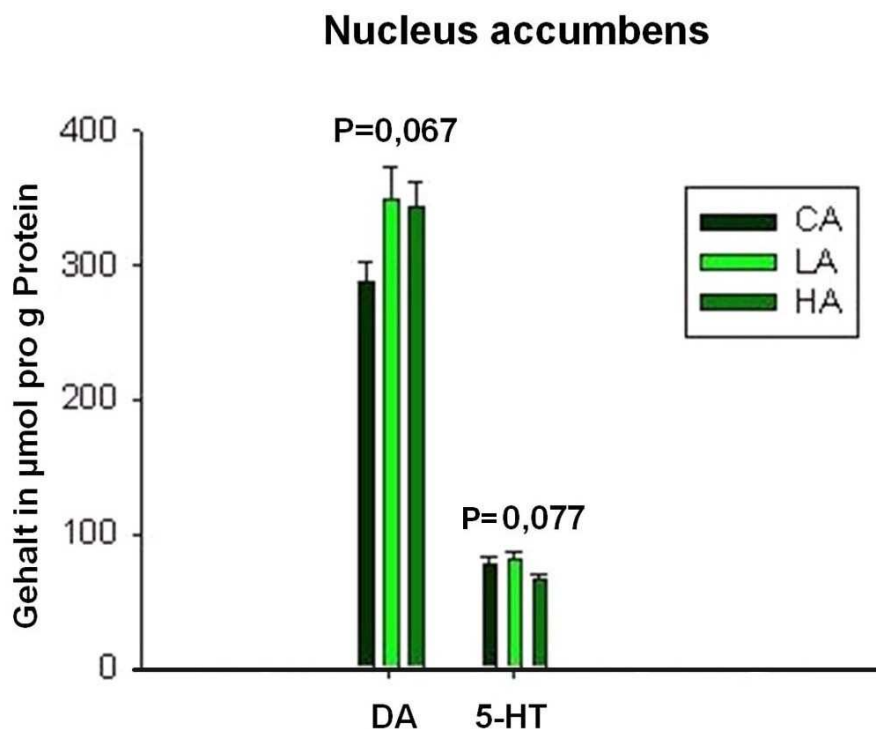


Abb. 3.3.: Die Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Nucleus accumbens. Es können keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Gruppen LA und HA zeigen, verglichen mit der Kontrollgruppe CA, tendenziell erhöhte Werte für DA. Des Weiteren tendiert die Gruppe HA im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen zu einer niedrigeren 5-HT-Konzentration. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. $P = 0,067$ (DA), $P = 0,077$ (5-HT), One-Way-ANOVA.

3.4. Serotonin und Dopamin im Globus pallidus

Die Bestimmung der Neurotransmitter 5-HT und DA im Globus pallidus erbrachte weder tendenzielle noch signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen den 3 Mausgruppen.

Tabelle 3.4.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Globus pallidus. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler.

Gruppe	N (DA)	DA ($\mu\text{mol/g}$)	N (5-HT)	5-HT ($\mu\text{mol/g}$)
CA	20	182,624 \pm 15,990	20	32,388 \pm 2,369
LA	15	185,205 \pm 13,722	15	36,988 \pm 2,724
HA	22	187,153 \pm 8,222	22	34,601 \pm 2,284

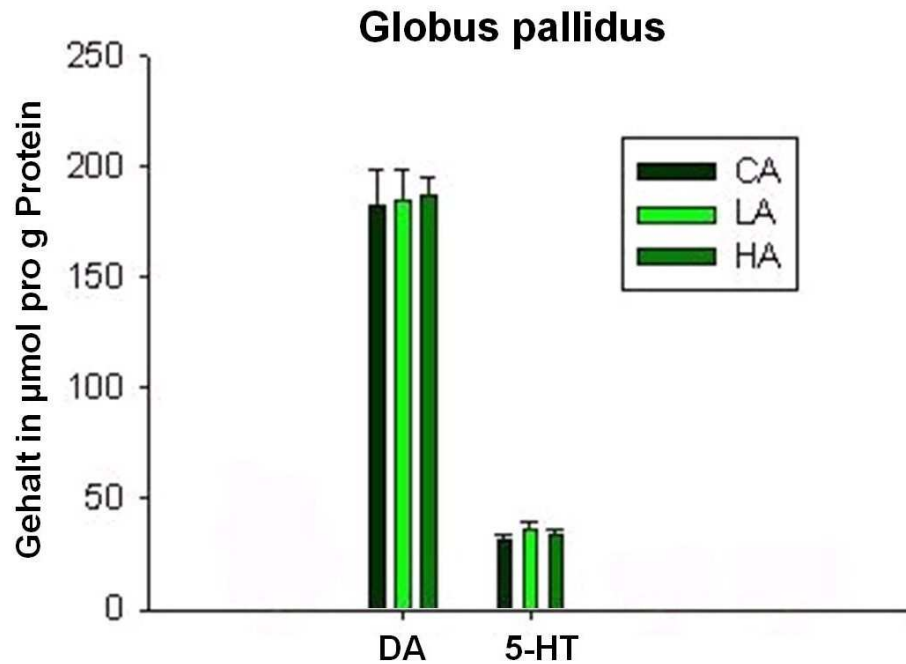


Abb. 3.4.: Die Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Globus pallidus. Es zeigen sich keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. One-Way-ANOVA.

3.5. Serotonin und Dopamin im Hippocampus

Die Bestimmung von 5-HT und DA erbrachte für keinen der beiden Neurotransmitter signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen den 3 untersuchten Gruppen.

Tabelle 3.5.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Hippocampus. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler.

Gruppe	N (DA)	DA ($\mu\text{mol/g}$)	N (5-HT)	5-HT ($\mu\text{mol/g}$)
CA	19	4,522 \pm 0,423	19	33,754 \pm 3,379
LA	18	5,012 \pm 0,562	18	30,028 \pm 2,319
HA	23	6,764 \pm 1,089	23	28,227 \pm 2,069

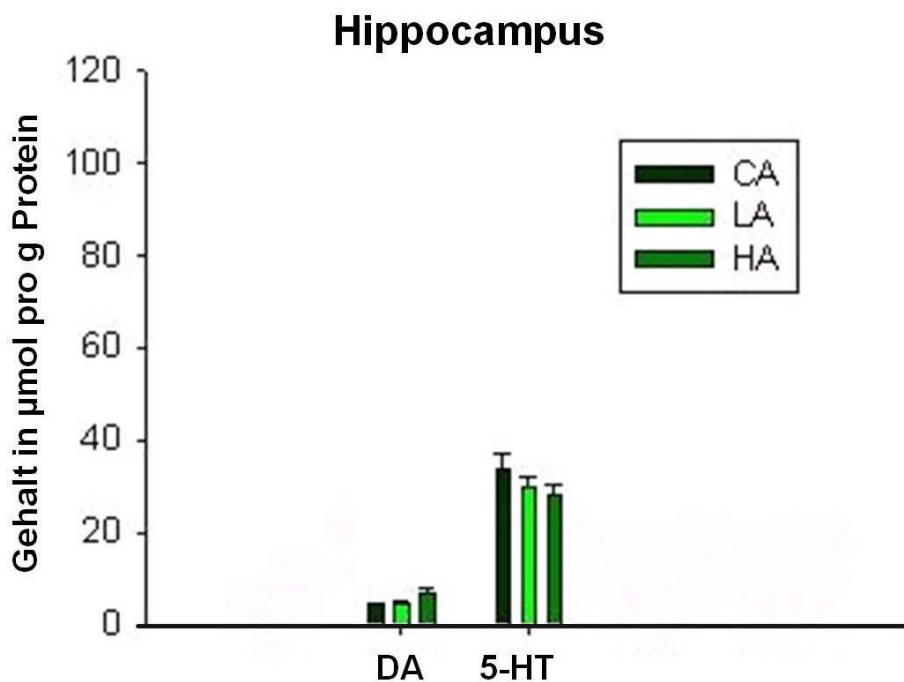


Abb. 3.5.: Die Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Hippocampus. Es können keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. One-Way-ANOVA.

3.6. Serotonin und Dopamin in der Amygdala

Die Bestimmung der Konzentrationen von 5-HT und DA in der Amygdala erbrachte keine signifikanten Unterschiede für die 3 Gruppen. Vergleichbar den Befunden im Nucleus accumbens zeigten die Gruppen LA und HA in Relation zur Kontrollgruppe CA tendenziell erhöhte Werte für DA ($F_{(2,48)} = 2,888$, $P = 0,065$).

Tabelle 3.6.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA in der Amygdala. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler.

Gruppe	N (DA)	DA ($\mu\text{mol/g}$)	N (5-HT)	5-HT ($\mu\text{mol/g}$)
CA	18	51,891 \pm 5,146	18	51,898 \pm 6,539
LA	18	69,436 \pm 4,428	18	54,052 \pm 4,917
HA	23	64,141 \pm 5,322	23	52,717 \pm 2,995

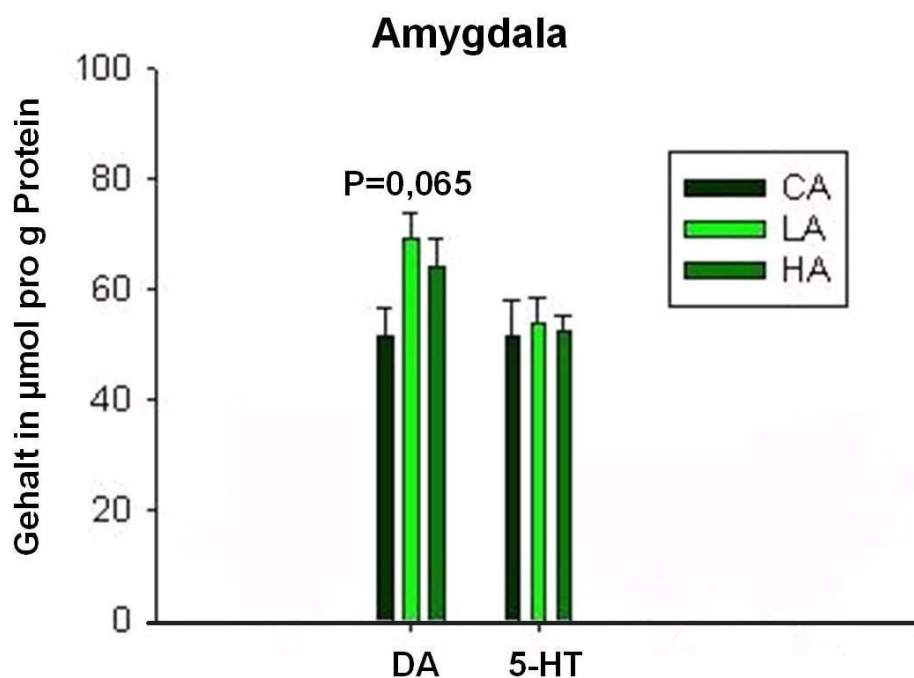


Abb. 3.6.: Die Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA in der Amygdala. Für keinen der beiden Neurotransmitter können signifikante Konzentrationsunterschiede festgestellt werden. Die DA-Konzentrationen der Gruppen LA und HA sind im Vergleich zur Kontrollgruppe CA tendenziell erhöht. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. $P = 0,065$ (DA), One-Way-ANOVA.

3.7. Serotonin und Dopamin im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra

Bei der Bestimmung der 5-HT-Konzentrationen und DA-Konzentrationen in den post-mortem-Stanzproben, die das ventrale tegmentale Areal und die Substantia nigra pars compacta beinhalteten, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Mausgruppen.

Tabelle 3.7.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler.

Gruppe	N (DA)	DA ($\mu\text{mol/g}$)	N (5-HT)	5-HT ($\mu\text{mol/g}$)
CA	17	46,348 \pm 3,412	17	51,581 \pm 3,536
LA	16	54,041 \pm 4,037	16	59,946 \pm 4,671
HA	22	49,993 \pm 2,882	22	57,021 \pm 3,870

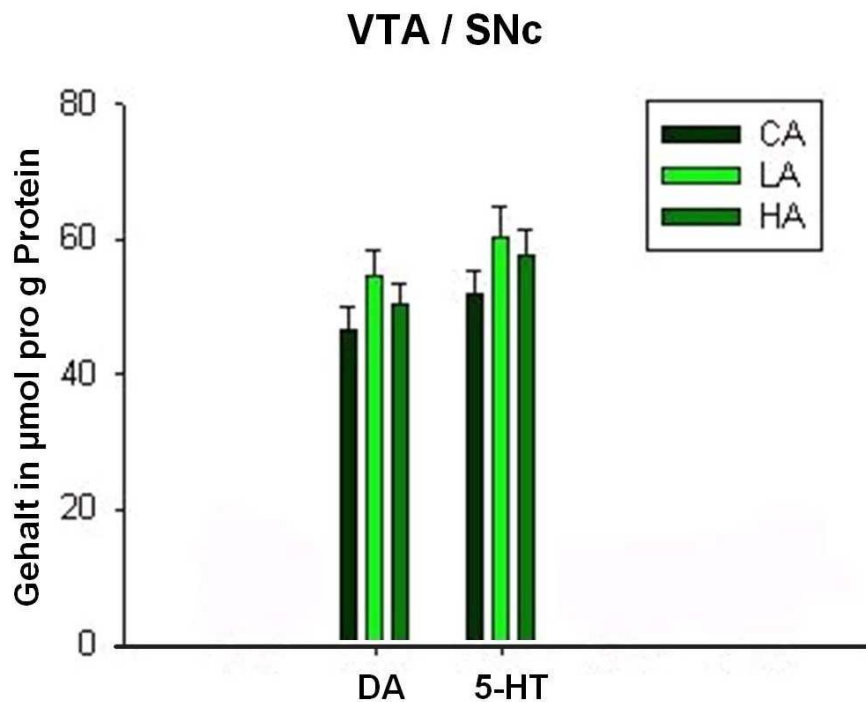


Abb. 3.7.: Die Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra pars compacta. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Mausgruppen. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. One-Way-ANOVA.

3.8. Glutamat und GABA im medialen präfrontalen Cortex

Die Bestimmung der Aminosäuren im medialen präfrontalen Cortex erbrachte eine im Vergleich zur Kontrollgruppe CA signifikant erhöhte GABA-Konzentration der Gruppe mit vermindertem Nestbauverhalten LA ($F_{(2,53)} = 3,272$, $P < 0,05$). Für Glutamat konnten in dieser Hirnregion keine Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 3.8.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat (GLU) und GABA im medialen präfrontalen Cortex. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler.

Gruppe	N (GLU)	GLU ($\mu\text{mol/g}$)	N (GABA)	GABA ($\mu\text{mol/g}$)
CA	19	87,552 \pm 4,828	19	13,731 \pm 0,724
LA	20	78,131 \pm 2,756	20	16,295 \pm 0,849
HA	25	82,971 \pm 1,642	25	15,013 \pm 0,481

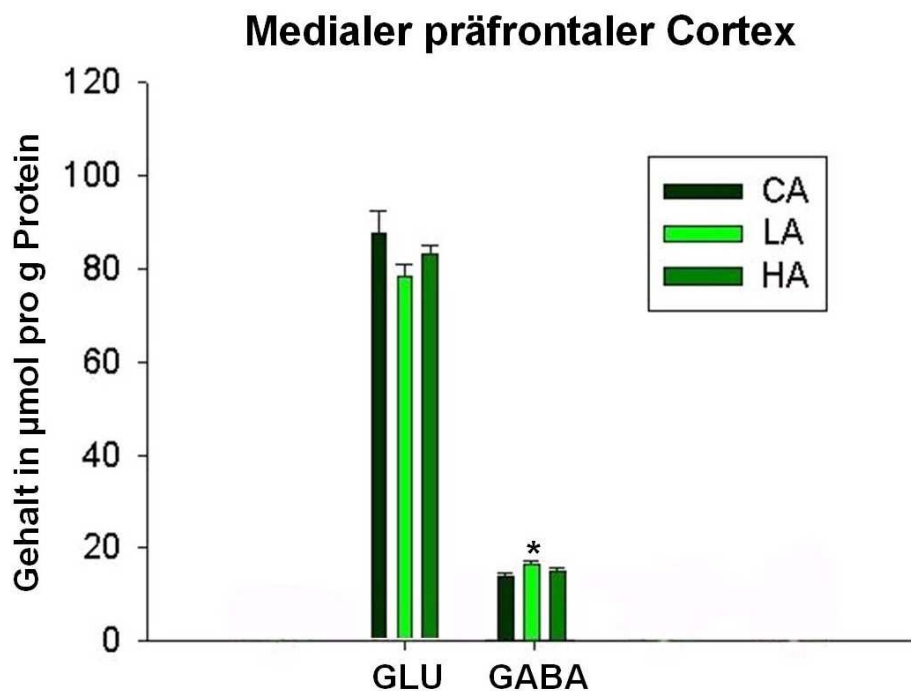


Abb. 3.8.: Die Konzentration der Neurotransmitter Glutamat und GABA im medialen präfrontalen Cortex. Es zeigt sich eine signifikant erhöhte GABA-Konzentration der Gruppe mit vermindertem Nestbauverhalten LA gegenüber der Kontrollgruppe CA. Für Glutamat sind keine Unterschiede feststellbar. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. * $P < 0,05$, One-Way-ANOVA und Holm-Sidak-Test.

3.9. Glutamat und GABA im Nucleus caudatus

Die Bestimmung der Neurotransmitter Glutamat und GABA im Nucleus caudatus erbrachte eine signifikant erhöhte GABA-Konzentration der Gruppe LA, sowohl gegenüber der Kontrollgruppe CA als auch gegenüber der Gruppe HA ($F_{(2,55)} = 4,270$, $P < 0,05$). Ferner tendierte die Gruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten HA, verglichen mit den Gruppen CA und LA, zu höheren Werten für Glutamat ($F_{(2,56)} = 3,024$, $P = 0,057$).

Tabelle 3.9.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat (GLU) und GABA im Nucleus caudatus. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler.

Gruppe	N (GLU)	GLU ($\mu\text{mol/g}$)	N (GABA)	GABA ($\mu\text{mol/g}$)
CA	19	61,864 \pm 2,661	20	14,268 \pm 0,847
LA	22	58,494 \pm 2,214	23	17,215 \pm 0,921
HA	25	65,756 \pm 1,590	25	14,968 \pm 0,392

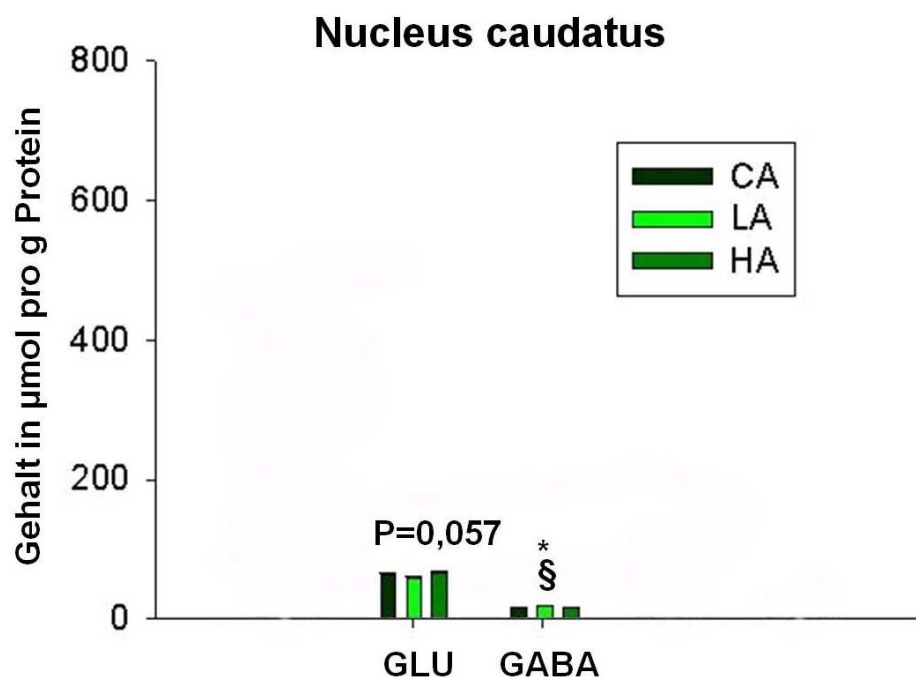


Abb. 3.9.: Die Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im Nucleus caudatus. Die Gruppe LA zeigt sowohl gegenüber der Gruppe CA als auch gegenüber der Gruppe HA eine signifikant erhöhte GABA-Konzentration. Des Weiteren tendiert die Gruppe HA, im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, zu höheren Werten für Glutamat. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. $P = 0,057$ (GLU), * / § $P < 0,05$ (GABA), One-Way-ANOVA und Holm-Sidak-Test.

3.10. Glutamat und GABA im Nucleus accumbens

Die Bestimmung der Neurotransmitter Glutamat und GABA im Nucleus accumbens erbrachte Ergebnisse, die denen im Nucleus caudatus ähnelten. So zeigte sich auch in dieser Hirnregion eine signifikant erhöhte GABA-Konzentration der Gruppe mit vermindertem Nestbauverhalten LA gegenüber den Gruppen CA und HA ($F_{(2,49)} = 4,332$, $P < 0,05$).

Tabelle 3.10.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat (GLU) und GABA im Nucleus accumbens. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler.

Gruppe	N (GLU)	GLU ($\mu\text{mol/g}$)	N (GABA)	GABA ($\mu\text{mol/g}$)
CA	19	57,036 \pm 4,038	19	41,365 \pm 3,108
LA	20	48,915 \pm 1,299	20	50,956 \pm 3,405
HA	24	57,198 \pm 2,677	24	41,062 \pm 1,513

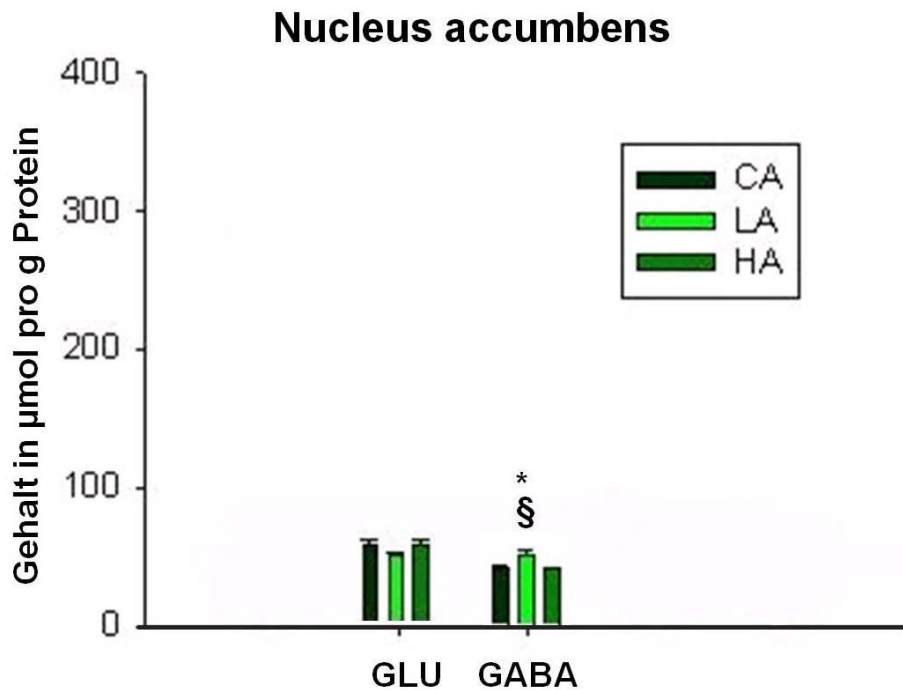


Abb. 3.10.: Die Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im Nucleus accumbens. Es zeigt sich eine signifikant erhöhte GABA-Konzentration der Gruppe LA relativ zu den Gruppen CA und HA. Für Glutamat können keine Unterschiede festgestellt werden. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. * / § $P < 0,05$, One-Way-ANOVA und Holm-Sidak-Test.

3.11. Glutamat und GABA im Globus pallidus

Die Bestimmung der Neurotransmitter Glutamat und GABA im Globus pallidus erbrachte eine signifikant erhöhte GABA-Konzentration sowohl der Gruppe mit vermindertem Nestbauverhalten LA als auch der Gruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten HA gegenüber Kontrollgruppe CA ($F_{(2,53)} = 5,200$, $P < 0,05$). Für Glutamat konnten keine signifikanten oder tendenziellen Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 3.11.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat (GLU) und GABA im Globus pallidus. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler.

Gruppe	N (GLU)	GLU ($\mu\text{mol/g}$)	N (GABA)	GABA ($\mu\text{mol/g}$)
CA	20	44,348 \pm 1,617	20	33,533 \pm 2,037
LA	17	39,856 \pm 1,499	17	44,613 \pm 3,680
HA	26	43,240 \pm 1,412	26	40,215 \pm 1,455

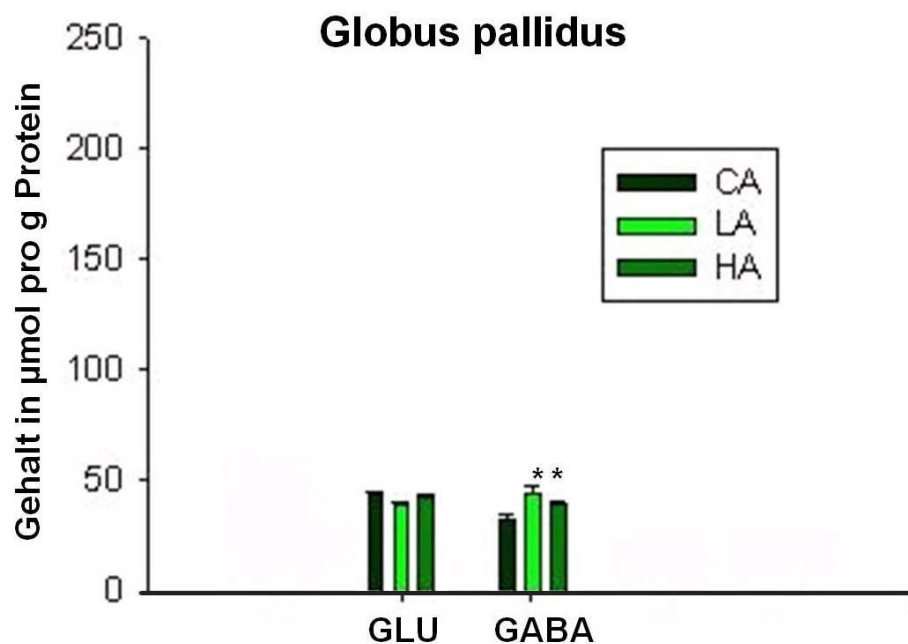


Abb. 3.11.: Die Neurotransmitter Glutamat und GABA im Globus pallidus. Die GABA-Konzentrationen der Gruppe LA und HA sind signifikant gegenüber der GABA-Konzentration der Gruppe CA. Für Glutamat können keine Konzentrationsunterschiede festgestellt werden. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. * $P < 0,05$, One-Way-ANOVA und Holm-Sidak-Test.

3.12. Glutamat und GABA im Hippocampus

Die Konzentrationsbestimmung der Neurotransmitter Glutamat und GABA im Hippocampus erbrachte eine signifikant erhöhte Glutamat-Konzentration der Gruppe HA relativ zu Gruppe LA ($F_{(2,53)} = 4,186$, § $P < 0,05$). Für GABA ließen sich keine Konzentrationsunterschiede feststellen.

Tabelle 3.12.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat (GLU) und GABA im Hippocampus. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler.

Gruppe	N (GLU)	GLU ($\mu\text{mol/g}$)	N (GABA)	GABA ($\mu\text{mol/g}$)
CA	22	69,030 \pm 1,948	22	16,790 \pm 0,767
LA	19	63,838 \pm 1,992	19	19,364 \pm 0,990
HA	26	72,722 \pm 2,149	26	18,382 \pm 0,719

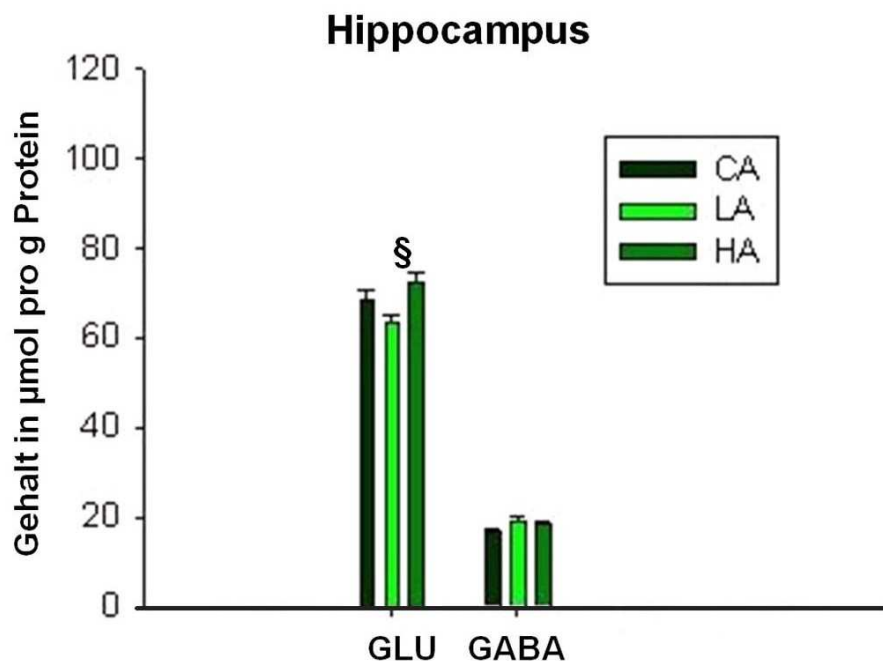


Abb. 3.12.: Die Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im Hippocampus. Es zeigt sich ein signifikanter Glutamat-Konzentrationsunterschied zwischen den Gruppen HA und LA. Es können keine Unterschiede für GABA zwischen den 3 untersuchten Gruppen festgestellt werden. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. § $P < 0,05$, One-Way-ANOVA und Holm-Sidak-Test.

3.13. Glutamat und GABA in der Amygdala

Die Bestimmung der Neurotransmitter Glutamat und GABA in der Amygdala erbrachte eine, im Vergleich zu den Gruppen CA und HA, signifikant erhöhte GABA-Konzentration der Gruppe LA ($F_{(2,56)} = 2,360$, $P < 0,05$). Für Glutamat konnten hingegen keine Gruppenunterschiede festgestellt werden.

Tabelle 3.13.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat (GLU) und GABA in der Amygdala. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler.

Gruppe	N (GLU)	GLU ($\mu\text{mol/g}$)	N (GABA)	GABA ($\mu\text{mol/g}$)
CA	22	69,030 \pm 1,948	22	16,790 \pm 0,767
LA	19	63,838 \pm 1,992	19	19,364 \pm 0,990
HA	26	72,722 \pm 2,149	26	18,382 \pm 0,719

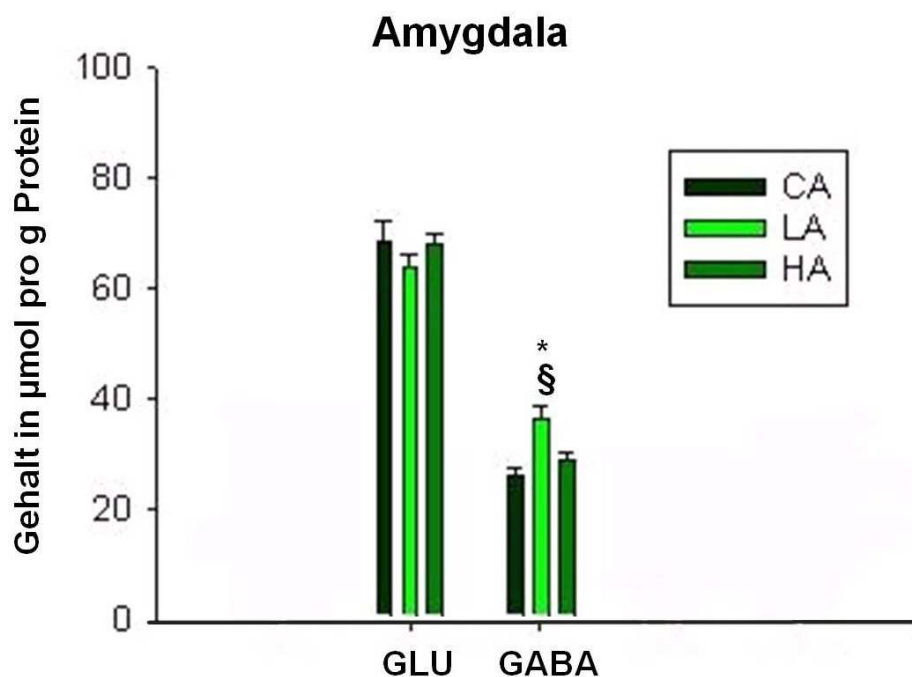


Abb. 3.13.: Die Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA in der Amygdala. Die GABA-Konzentration der Gruppe mit vermindertem Nestbauverhalten LA ist gegenüber der Kontrollgruppe CA und der Gruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten HA signifikant erhöht. Die Glutamat-Konzentrationen der 3 untersuchten Gruppen zeigen keine Unterschiede. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. * / § $P < 0,05$, One-Way-ANOVA und Holm-Sidak-Test.

3.14. Glutamat und GABA im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra

Die Bestimmung der Neurotransmitter Glutamat und GABA in den post-mortem-Stanzproben, die das ventrale tegmentale Areal und die Substantia nigra pars compacta enthielten, erbrachte signifikant erhöhte GABA-Konzentrationen der Gruppen LA und HA in Relation zur Kontrollgruppe CA ($F_{(2,51)} = 4,901$). Die 3 Gruppen zeigten keine Unterschiede bezüglich Glutamat.

Tabelle 3.14.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat (GLU) und GABA im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler.

Gruppe	N (GLU)	GLU ($\mu\text{mol/g}$)	N (GABA)	GABA ($\mu\text{mol/g}$)
CA	19	42,775 \pm 1,827	19	40,597 \pm 2,139
LA	18	40,420 \pm 1,635	18	50,221 \pm 2,851
HA	24	42,478 \pm 1,354	24	47,274 \pm 1,579

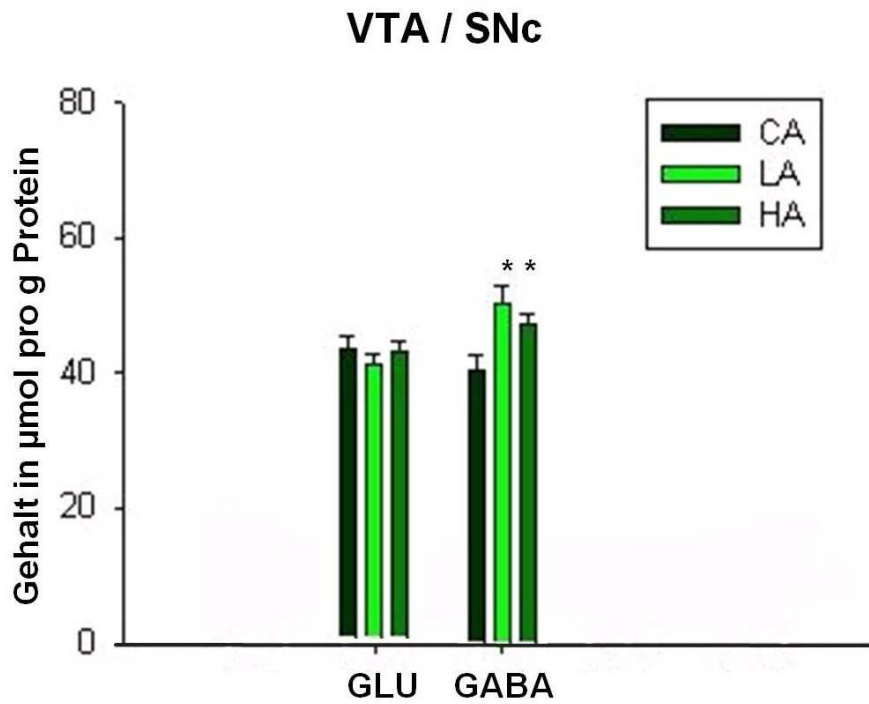


Abb. 3.14.: Die Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im ventralen tegmental Areal und in der Substantia nigra. Die GABA-Konzentrationen der Gruppen LA und HA sind gegenüber der Gruppe CA signifikant erhöht. Für Glutamat ergeben sich keine Konzentrationsunterschiede. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. * $P < 0,05$, One-Way-ANOVA und Holm-Sidak-Test.

4. Diskussion

In Kapitel 1.15. wurde ein neues mögliches genetisches Mausmodell der Zwangsstörung vorgestellt, zu dessen weiterer Etablierung sich eine Reihe von zunächst zu beantwortenden Fragen stellte (siehe Kapitel 1.16.). Um diese Fragen hinreichend beantworten zu können, sollen deshalb als erstes die in Kapitel 3 dargestellten Ergebnisse der neurochemischen Analyse der 4 Neurotransmitter in den 7 untersuchten Hirnregionen im Vergleich zum derzeitigen Erkenntnisstand bezüglich der physiologischen Eigenschaften dieser Hirnregionen und deren Beteiligung an der Zwangsstörung betrachtet werden. Darauf aufbauend soll dann, unter Berücksichtigung der Stärken und Schwächen der hier verwandten Untersuchungsmethoden, eine globalere Beurteilung in Bezug auf die in Kapitel 1.16. angeführte Fragestellung vorgenommen, sowie die daraus ableitbaren Ansätze und Aussichten entwickelt werden.

4.1. Serotonin und Dopamin im medialen präfrontalen Cortex

Die neurochemische Analyse der post-mortem-Stanzproben des medialen präfrontalen Cortex der hier untersuchten Tiere ergab eine signifikant erniedrigte 5-HT-Konzentration der Gruppe HA im Vergleich zu den Gruppen CA und LA.

Der mediale präfrontale Cortex von Mäusen, der anatomisch und funktionell am ehesten dem dorsolateralen präfrontalen Cortex der Primaten entspricht (Öngür und Price 2000, Uylings et al. 2003), ist für das Arbeitsgedächtnis, die Aufmerksamkeit sowie für kognitive Flexibilität von großer Bedeutung (Kolb et al. 1974, Muir et al. 1996, De Bruin et al. 2000, Feenstra und de Bruin 2003). Wie in Kapitel 1.9.1. bereits dargestellt, kommt es bei Läsionen in diesem Bereich der Großhirnrinde neben Defiziten hinsichtlich der zuvor genannten kognitiven Fähigkeiten auch zur Unterbrechung Spezies-spezifischer Verhaltensweisen, unter anderem des Nestbauverhaltens (Kolb 1974a, Kolb 1974b, Shipley und Kolb 1977, Kolb und Whishaw 1983).

Ergänzend zu diesen neuroanatomisch-funktionellen Gesichtspunkten wurde gezeigt, dass eine erniedrigte 5-HT-Neurotransmission im präfrontalen Cortex zu kognitiver Inflexibilität führt (Clarke et al. 2004), die auch ein Merkmal der Zwangsstörung ist (Chamberlain et al. 2005). Seit einiger Zeit wird vermutet, dass die Wirksamkeit der psychopharmakologischen Therapie der Erkrankung mittels SSRI's neben Veränderungen im Hirnstammbereich (Kreiss und Lucki 1997) auch auf der Desensibilisierung postsynaptischer 5-HT_{1A}-Rezeptoren im Bereich der serotonergen Terminalen des präfrontalen Cortex beruhen könnte (El Mansari et al. 1995, El

Mansari und Blier 2005). Die erniedrigte 5-HT-Konzentration der Mäuse der Gruppe HA im medialen präfrontalen Cortex, die zuvor gesteigertes Nestbauverhalten gezeigt hatten (Lynch 1980, Bult und Lynch 1996, 1997, 2000; siehe Kapitel 1.14.), stehen in unverkennbarem Einklang mit den zuvor dargestellten Befunden anderer Untersuchungen. Soll heißen, wenn der mediale präfrontale Cortex für kognitive Flexibilität und Spezies-spezifische Verhaltensweisen, wie im hiesigen Beispiel das Bauen von Nestern, eine besonders wichtige Rolle spielt und 5-HT hierauf modulatorisch entscheidenden Einfluss nimmt, so wird ersichtlich, weshalb die Mäuse der Gruppe HA ein gesteigertes Nestbauverhalten zeigen, das mit einer verminderten 5-HT-Neurotransmission im medialen präfrontalen Cortex einhergeht. Da zum einen der mediale präfrontale Cortex der Nagetiere, in Analogie zum dorsolateralen präfrontalen Cortex der Primaten mit dem orbitofrontalen Cortex in Verbindung stehend, Teil der cortico-striato-thalamischen Schaltkreise ist (Mataix-Cols und van den Heuvel 2006), die eine zentrale Rolle im derzeitigen neurobiologischen Modell der Zwangsstörung einnehmen, und zum anderen bekannt ist, dass 5-HT eine Umstellung von repetitiven Handlungen, wie sie auch bei der Zwangsstörung auftreten, zu anderen Verhaltensweisen bewirkt (Baumgarten und Grozdanovic 1998), heben somit die hiesigen Befunde in besonderem Maß die Bedeutung des serotonergen Systems im (medialen) präfrontalen Cortex bezüglich der Vermittlung derartiger Verhaltensweisen hervor und unterstreichen zugleich die Relevanz dieses genetischen Mausmodells hinsichtlich eines Mausmodells der Zwangsstörung.

Vor allen Dingen tierexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch das dopaminerge System des medialen präfrontalen Cortex bei zwanghaftem Verhalten Veränderungen aufweisen könnte. So zeigen die D1CT-7 transgenetischen Mäuse, die unter anderem eine veränderte Aktivität D₁-Rezeptor-exprimierender corticaler Neurone aufweisen, perseveratives und repetitives Verhalten (Campbell et al. 1999). Auch das von Szechtman und Mitarbeitern (1998) etablierte Quinpirol-induzierte Tiermodell der Zwangsstörung zeigte Veränderungen des dopaminergen Systems im präfrontalen Cortex (Sullivan et al. 1998). Ferner zeigten Untersuchungen mittels der in-vivo-Mikrodialyse-Technik, dass die kombinierte Gabe von SSRI's mit atypischen Antipsychotika, die bei Therapie-refraktären Krankheitsformen eingesetzt wird, zu einem synergistischen Anstieg der DA-Neurotransmission im präfrontalen Cortex führt (Denys et al. 2004a). Trotz dieser großen Anzahl an Befunden, die auf eine veränderte DA-Neurotransmission im präfrontalen Cortex bei Zwangsstörung hinweisen, erbrachte die neurochemische Analyse der post-mortem-Stanzproben des medialen präfrontalen Cortex keine signifikanten Unterschiede der DA-Konzentration im Vergleich der 3 Mausgruppen untereinander.

4.2. Serotonin und Dopamin im Nucleus caudatus

Befunde, die für eine Beteiligung des Nucleus caudatus an der Zwangsstörung sprechen, kommen insbesondere aus der funktionellen Bildgebung, die unter anderem eine erhöhte Stoffwechsellage dieser Region bei Zwangsstörung zeigten (Baxter et al. 1988, Baxter et al. 1992, McGuire et al. 1994, Rauch et al. 1994, Saxena et al. 1999, 2002).

Auch wenn die neurochemische Analyse des Nucleus caudatus der hier untersuchten Tiere keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen hinsichtlich 5-HT erkennen ließ, und El Mansari und Mitarbeiter (1995) keine Veränderungen des serotonergen Systems im Nucleus caudatus nach 8-wöchiger SSRI-Gabe feststellen konnten, so deutet doch einiges daraufhin, dass bei Zwangsstörung in dieser Hirnregion eine veränderte 5-HT-Neurotransmission vorliegen könnte. So wurde gezeigt, dass die erhöhte striatale Stoffwechsellage durch Gabe von SSRI's gedrosselt werden kann (Baxter et al. 1992, Saxena et al. 2003). Zudem wurde eine erhöhte 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindungskapazität im Nucleus caudatus bei Betroffenen nachgewiesen (Adams et al. 2005). Für eine Beteiligung des 5-HT₂-Rezeptors in diesem Teil der Basalganglien sprechen auch Befunde, die zeigten, dass der 5-HT₂-Rezeptor-Antagonist Metergolin, der bei Zwangserkrankten eine Verschlechterung der Symptomatik bewirken kann (Greenberg et al. 1998), Effekte des 5-HT₂-Rezeptor-Agonisten DOI im Nucleus caudatus abschwächt (El Mansari und Blier 1997). Dies könnte bedeuten, dass Hemmung der 5-HT₂-Rezeptoren, unabhängig von deren Lage in den neuronalen Schaltkreisen, ob nun im präfrontalen Cortex oder im Nucleus caudatus, die Symptome exazerbieren lassen kann. Obwohl die hiesigen Befunde keine Signifikanz erreichten, so tendierten sowohl die Gruppe HA als auch die Gruppe LA im Vergleich zur Kontrollgruppe CA zu höheren 5-HT-Werten. Dies lässt vermuten, dass 5-HT im Nucleus caudatus in diesem Mausmodell eine Rolle spielen könnte, auch wenn die Gruppen HA und LA an einander entgegengesetzten Polen des hier zum Modell gewählten Nestbauverhaltens anzusiedeln sind und die Gruppe HA das eigentliche Zwangsmodell darstellt (siehe Kapitel 1.15.).

Einiges deutet darauf hin, dass auch die dopaminerge Neurotransmission im Nucleus caudatus Veränderungen bei Zwangsstörung aufweist. Neben den Ergebnissen von Sullivan und Mitarbeitern (1998), die eine erhöhte striatale DOPAC-Konzentration ihrer mit Quinpirol behandelten Tiere fanden, zeigen auch Mäuse mit DAT-„knockdown“ neben ritualisierten Verhaltensweisen eine erhöhte striatale dopaminerge Neurotransmission (Berridge et al. 2004). In der funktionellen Bildgebung wurde des Weiteren eine erhöhte DAT-Dichte sowie eine verminderte D₂-Rezeptorverfügbarkeit im Nucleus caudatus bei von Zwangsstörung Betroffenen

nachgewiesen (Van der Wee et al. 2004, Denys et al. 2004b). Die Datenlage hierzu ist jedoch nicht einheitlich (Hesse et al. 2005, Schneier et al. 2007). Kontrovers zu diesen Ergebnissen hinsichtlich der Alterationen der dopaminergen Neurotransmission im Nucleus caudatus bei Zwangsstörung waren keine signifikanten Konzentrationsunterschiede für DA zwischen den untersuchten Mauslinien nachzuweisen, was eine Beteiligung des dopaminergen Systems im Nucleus caudatus am veränderten Nestbauverhalten der Tiere eher unwahrscheinlich erscheinen lässt und damit dessen Relevanz für dieses Mausmodell, als einem Modell der Zwangsstörung, in Frage stellt.

4.3. Serotonin und Dopamin im Nucleus accumbens

Einiges deutet darauf hin, dass der Nucleus accumbens bei der Zwangsstörung eine Rolle spielen könnte. So ist er Teil des Striatums, das bei von der Erkrankung Betroffenen einen erhöhten Glukosemetabolismus aufweist (Baxter 1990). Auch konnte gezeigt werden, dass die tiefe Hirnstimulation dieses Kerns bei schweren, Therapie-refraktären Krankheitsformen eine Besserung der Symptome bewirken kann (Sturm et al. 2003).

Indirekte Hinweise auf Veränderungen des serotonergen Systems im Nucleus accumbens bei Zwangsstörung ergeben sich unter anderem aus Befunden der funktionellen Bildgebung, die zeigten, dass im Nucleus caudatus, der, dorsal vom Nucleus accumbens gelegen, ebenfalls Teil des Striatums ist, eine erhöhte 5-HT_{2A}-Rezeptor-Verfügbarkeit vorliegt (Adams et al. 2005). Zwar erreichte die hier durchgeführte Auswertung für 5-HT im Nucleus accumbens keine Signifikanz, doch neigte die Gruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten HA, verglichen mit den anderen beiden Gruppen, zu einer tendenziell niedrigeren 5-HT-Konzentration in diesem Kern. Neben den Befunden aus der funktionellen Bildgebung (Adams et al. 2005), könnte dies auf eine gestörte 5-HT-Neurotransmission im Nucleus accumbens bei Zwangsstörung hindeuten, die ebenfalls durch serotonerg-wirksame Substanzen positiv beeinflusst wird.

Für DA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Nucleus accumbens zwischen den einzelnen Gruppen. Jedoch tendierte die Gruppe HA, im Vergleich zur Kontrollgruppe CA, zu einer höheren DA-Konzentration. Analog zu diesem Befund wurde zuvor gezeigt, dass der D₂-/D₃-Rezeptor-Agonist Quinpirol, der zwanghaftes Kontrollverhalten bei Ratten induzieren kann, nach akuter Gabe ebenfalls die DA-Konzentration im Nucleus accumbens erhöht (Sullivan et al. 1998). Paradoxerweise zeigte auch die Gruppe mit verminderten Nestbauverhalten LA eine tendenziell erhöhte DA-Konzentration im Nucleus accumbens. Trotz dieser widersprüchlichen Befunde ist anzunehmen, dass DA im Nucleus accumbens bei der Zwangsstörung eine Rolle

spielt. DA ist sowohl am Erwerb, als auch am Ausdruck von Antworten auf aversive, konditionierte Reize beteiligt (Pezze und Feldon 2004), und dient damit der Optimierung emotionaler Antworten auf sich ändernde Situationen und Aufgaben, Dinge, die von Zwangsstörung Betroffenen Schwierigkeiten bereiten.

4.4. Serotonin und Dopamin im Globus pallidus

Vor allen Dingen hirnorganische Befunde (Schilder 1938, Ali-Cherif et al. 1984, Laplane et al. 1989) sowie Veränderungen bei pädiatrischen Fällen der Zwangsstörung (Giedd et al. 2000, Szeszko et al. 2004) sprechen für eine Beteiligung des Globus pallidus bei Zwangsstörung.

Momentan gibt es keine Befunde über direkte Veränderungen des serotonergen Systems im Globus pallidus bei Zwangsstörung. Es wird jedoch vermutet, dass der 5-HT_{1D}-Rezeptor, der im Globus pallidus in hoher Dichte vorkommt (Moret und Briley 2000), eine wichtige Rolle bei Zwangsstörung spielt (Dolberg et al. 1995), so dass es vorstellbar erscheint, dass die psychopharmakologische Behandlung mit SSRI's auch hier Veränderungen des serotonergen Systems bewirken könnte, die dann zur Abschwächung der Symptome führen dürften. Trotz der Befunde, die für eine Beteiligung des Globus pallidus an der Erkrankung sprechen, und trotz dieser neuropharmakologischen Überlegungen ergab auch die neurochemische Analyse der post-mortem-Stanzproben des Globus pallidus, in der sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Mausgruppen für 5-HT zeigten, somit keine Hinweise bezüglich serotonerger Veränderungen im Globus pallidus bei Zwangsstörung, zumindest nicht in diesem Mausmodell der Erkrankung.

Es konnte gezeigt werden, dass Manipulationen des dopaminergen Systems im Globus pallidus zu Bewegungsstörungen führen können (Hauber und Lutz 1999). Daher wäre es durchaus vorstellbar, dass Veränderungen des dopaminergen Systems in Bereichen des ventralen Globus pallidus, die, als Teil der cortico-striato-thalamischen Schaltkreise, an kognitiven Prozessen beteiligt sind (Mataix-Cols und van den Heuvel 2006), zu Zwangssymptomen führen können. Befunde über direkte Veränderungen des dopaminergen Systems in diesem Teil der Basalganglien bei Zwangsstörung liegen derzeit allerdings nicht vor. Und auch die Bestimmung der DA-Konzentrationen im Globus pallidus der hier untersuchten Mauslinien erbrachte diesbezüglich keine neuen Erkenntnisse, da sich auch hier keine signifikanten Unterschiede nachweisen ließen.

4.5. Serotonin und Dopamin im Hippocampus

Hinweise auf hippocampale Veränderungen bei der Zwangsstörung kommen insbesondere aus der funktionellen Bildgebung, die zeigten, dass Betroffene bei bestimmten neuropsychologischen Aufgabenstellungen vermehrt den medialen Temporallappen aktivieren (Kwon et al. 2003, Van den Heuvel et al. 2005a, Rauch et al. 1997, 2001, 2007).

Befunde, die darauf hindeuten, dass eine Beteiligung des serotonergen Systems im Hippocampus bei Zwangsstörung vorliegen könnte, kommen ebenfalls aus der funktionellen Bildgebung, die zeigten, dass die Gabe von SSRI's eine Deaktivierung des Hippocampus bei Betroffenen zur Folge hat (Carey et al. 2004). Allerdings werden diese Ergebnisse in ihrer Aussagekraft durch die Tatsache abgeschwächt, dass bei diesen Untersuchungen auch Patienten, die an anderen Angsterkrankungen litten, Eingang in die Auswertung fanden. Die Gruppen HA, LA und CA zeigten keine signifikanten Unterschiede in ihren 5-HT-Konzentrationen im Hippocampus, so dass eine Beteiligung des hippocampalen 5-HT-Systems an den Verhaltensmerkmalen der Tiere eher unwahrscheinlich ist.

Veränderungen des dopaminergen Systems im Hippocampus bei Zwangsstörung sind derzeit nicht bekannt, und auch in der hiesigen Untersuchung der 3 Mausgruppen konnten solche nicht festgestellt werden.

4.6. Serotonin und Dopamin in der Amygdala

Trotzdem die Zwangsstörung zu den Angsterkrankungen gerechnet wird, erbrachte der Großteil der Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren, bis auf wenige Ausnahmen (Breiter et al. 1996, Van den Heuvel et al. 2004, Van den Heuvel et al. 2005b), lediglich negative Aussagen hinsichtlich einer Beteiligung der Amygdala bei dieser Erkrankung (Saxena und Rauch 2000).

Es ist bekannt, dass 5-HT die Aktivierung der Amygdala, vermutlich via 5-HT_{2A}-Rezeptoren, hemmen kann (LeDoux 1998, Rainnie 1999), und es erscheint daher als vorstellbar, dass SSRI's neben ihren neuromodulatorischen Effekten auf die cortico-striato-thalamischen Schaltkreise auch hemmend auf die von der Amygdala vermittelte Angstreaktionen wirkt. Die neurochemische Analyse von 5-HT in der Amygdala der hier untersuchten Tiere zeigte jedoch in Übereinstimmung mit den Befunden aus der funktionellen Bildgebung keine Anzeichen für serotonerge Veränderungen in der Amygdala, da hier keine Konzentrationsunterschiede für 5-HT ermittelt werden konnten.

Die 3 Mausgruppen wiesen keine signifikanten Konzentrationsunterschiede bezüglich DA in der Amygdala auf. Jedoch zeigten die Gruppen LA und HA, vergleichbar den Befunden im Nucleus accumbens, tendenziell erhöhte Werte für diesen Neurotransmitter. Für eine Beteiligung des dopaminergen Systems der Amygdala bei Zwangsstörung sprechen insbesondere tierexperimentelle Arbeiten, die zeigten, dass die akute Gabe von Quinpirol zu einer Senkung des DA-Metaboliten DOPAC führt, wohingegen die chronische Gabe, analog zu den Befunden der Gruppen LA und HA, einen DOPAC-Anstieg zur Folge hat, was für eine gesteigerte DA-Aktivität in der Amygdala bei Zwangsstörung sprechen könnte (Sullivan et al. 1998). Ein weiteres Indiz für eine dopaminerge Beteiligung in der Amygdala kommt von den D1CT-7 transgenetischen Mäusen, deren perseveratives und repetitives Verhalten zum Teil auf genetische Veränderungen D₁-Rezeptor-exprimierender GABAerger Interneurone in der Amygdala zurückgeführt wurde (Campbell et al. 1999). Diese, wie auch andere Befunde zur Rolle des DA in der Amygdala bei Angstreaktionen (Pezze und Feldon 2004, Pape 2005) sind klare Hinweise auf eine mögliche Beteiligung der Amygdala bei Zwangsstörung. Aufgrund der Tatsache, dass die hier erhobenen Befunde keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe CA darstellen und die Gruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten HA das eigentliche Zwangsmodell darstellt, wohingegen die Gruppe LA unter Umständen eher ängstlich-gehemmtes Verhalten wiedergibt, lässt sich die Frage nach der Rolle des DA in der Amygdala in diesem Modell, und somit auch bezüglich zwanghaftem Verhalten im Allgemeinen, nicht eindeutig beantworten.

4.7. Serotonin und Dopamin im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra

Bei Zwangsstörung sind derzeit weder morphologische noch funktionelle Veränderungen des ventralen tegmentalen Areals und der Substantia nigra bekannt.

Allerdings gibt es indirekte Hinweise, die für Veränderungen des serotonergen Systems in diesen Regionen sprechen könnten. So zeigten Pogarell und Mitarbeiter (2003) in einer SPECT-Untersuchung unter Verwendung des Radioliganden [¹²³I]β-CIT eine erhöhte Verfügbarkeit des SERT im Mittelhirn- und Hirnstammbereich. Jedoch liegen auch gleichartige Untersuchungen vor, in denen entweder entgegengesetzte oder keine Veränderungen in diesen Hirnregionen gefunden wurden (Simpson et al. 2003, Stengler-Wenzke et al. 2004, Hesse et al. 2005). Stengler-Wenzke und Mitarbeiter (2006) zeigten des Weiteren, dass SSRI's die Verfügbarkeit des SERT im Mittelhirn und Hirnstamm senken können. Vor diesem Hintergrund ist es durchaus

vorstellbar, dass auch Veränderungen des SERT im Bereich des ventralen tegmentalen Areals und der Substantia nigra bei Zwangsstörung vorliegen könnten, die durch Gabe von SSRI's beeinflusst werden (Sekine et al. 2007). Dies wiederum könnte eine veränderte Aktivität der Neurone des mesencephalen dopaminergen Systems zur Folge haben, und es ist bekannt, dass Interaktionen zwischen dopaminergem und serotonergem System bei psychiatrischen Erkrankungen von großer Bedeutung sind (Kapur und Remington 1996). Widersprüchlich zu diesen Befunden und hypothetischen Überlegungen konnten in den Proben des ventralen tegmentalen Areals und der Substantia nigra keine signifikanten Unterschiede bezüglich der 5-HT-Konzentrationen zwischen den Gruppen festgestellt werden, was die Relevanz von 5-HT im Bereich von Mittelhirn und Hirnstamm bei Zwangsstörung, zumindest in diesem Tiermodell, in Frage stellt.

Veränderungen des dopaminergen Systems im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra bei Zwangsstörung sind derzeit nicht bekannt, und auch in den post-mortem-Stanzproben dieser beiden Areale zeigten sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen HA, LA und CA.

4.8. Glutamat und GABA im medialen präfrontalen Cortex

Es wurde in Erwägung gezogen, dass die vermehrte Durchblutung, der gesteigerte Stoffwechsel und die Hyperaktivität, die sich bei von Zwangsstörung Betroffenen im präfrontalen Cortex in der funktionellen Bildgebung zeigt, auf einer erhöhten glutamatergen Neurotransmission in diesem Bereich des Cortex beruhen könnte (Carlsson 2001). Ferner können bei Anfallsleiden, die mit einer vermehrten corticalen Glutamat-Ausschüttung einhergehen, Zwangssymptome auftreten, und neurochirurgische Interventionen, die die glutamaterge Neurotransmission im frontalen Cortex drosseln, führen zu einer Abschwächung der Symptome bei schweren Formen der Erkrankung. Eine aktuelle Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie zeigte des Weiteren, dass bei Zwangsstörung eine exzitatorische Hyperaktivität im präfrontalen Cortex vorliegt, die mit der Schwere der Erkrankung positiv korreliert (Whiteside et al. 2006). Zudem zeigen auch die Tiere des D1CT-7 transgenetischen Mausmodells eine erhöhte glutamaterge Neurotransmission im frontalen Cortex, die sich durch Gabe von NMDA-Rezeptor-Antagonisten sogar noch weiter steigern ließ (McGrath et al. 2000). Entgegen diesen theoretischen Überlegungen und experimentellen Ergebnissen erbrachte die neurochemische Analyse des Glutamats im medialen präfrontalen Cortex keine Konzentrationsunterschiede zwischen den 3 Mausgruppen. Somit bleibt die Rolle des Glutamats im (medialen) präfrontalen Cortex bei

Zwangsstörung, zumindest in diesem Tiermodell, weiterhin unklar. Es ist jedoch vorstellbar, dass sich Veränderungen der glutamatergen Neurotransmission in diesem Bereich des Cortex indirekt, in einer veränderten serotonergen Neurotransmission, wie sie sich bei der Gruppe HA zeigte, widerspiegeln (siehe Kapitel 3.1.). Diese Überlegung gründet auf der Tatsache, dass Cortex und Raphe-Kerne reziprok miteinander verschaltet sind (Audet et al. 1989, Jacobs and Azmitia 1992), und zuvor, beruhend auf neurochemisch-neuroanatomischen Studien, vorgeschlagen wurde, dass die Veränderungen des serotonergen Systems bei Zwangsstörung möglicherweise durch Interaktionen dieses Systems mit den cortico-striato-thalamischen Schaltkreisen, an denen auch der mediale präfrontale Cortex beteiligt ist, entstehen (Baumgarten und Grozdanovic 1998).

Veränderungen der GABAergen Neurotransmission im medialen präfrontalen Cortex bei Zwangsstörung sind nicht bekannt. Jedoch erbrachten genetische Untersuchungen allgemeine Hinweise auf eine Beteiligung des GABAergen Systems an der Zwangsstörung (Zai et al. 2005). Da GABAerge Interneurone erheblichen inhibitorischen Einfluss auf die Pyramidenzellen des Cortex nehmen, die Teil der cortico-striato-thalamischen Schaltkreise sind (Tzschentke 2001, Stekete 2003), könnten Alterationen der GABAergen Neurotransmission im medialen präfrontalen Cortex unter anderem zu einer erheblicher Beeinträchtigung exekutiver Funktionen, wie sie bei der Zwangsstörung auftreten, führen (Royall et al. 2002). Die Mausgruppe HA, deren gesteigertes Nestbauverhalten in diesem Modell zwanghaftes Verhalten repräsentieren soll, zeigte bezüglich GABA keine Konzentrationsunterschiede im medialen präfrontalen Cortex in Relation zur Kontrollgruppe CA, was darauf schließen lässt, dass GABA hier nicht an der Ausprägung der Verhaltensmerkmale beteiligt ist. Stattdessen war GABA im medialen präfrontalen Cortex der Gruppe mit vermindertem Nestbauverhalten LA signifikant gegenüber der Gruppe CA erhöht. Somit liegt die Schlussfolgerung nahe, dass sich hier das verminderte Nestbauverhalten dieser Tiere auf neurochemischer Ebene in einer gesteigerten inhibitorischen GABAergen Neurotransmission widerspiegelt. Zugleich deutet dieser Befund daraufhin, dass das Verhalten der Tiere der Gruppe LA eher einer allgemeinen Hemmung entspricht und nicht Ausdruck einer gesteigerten Angstbereitschaft ist. Vielmehr würde man bei gesteigerter GABAerger Neurotransmission im medialen präfrontalen Cortex eine verminderte Angstbereitschaft erwarten, da gezeigt werden konnte, dass sowohl der GABA_A-Rezeptor-Agonist Muscimol als auch Benzodiazepine bei direkter Infusion in den medialen präfrontalen Cortex anxiolytisch wirken (Shah und Treit 2004, Shah et al. 2004). Zudem würde man, aufgrund von Untersuchungsergebnissen aus der funktionellen Bildgebung, bei ängstlichem Verhalten von einer verminderten GABAergen Neurotransmission im (präfrontalen) Cortex

ausgehen (Malizia et al. 1998, Bremner et al. 2000). Es ist daher anzunehmen, dass die hier vorgefundene signifikant erhöhte GABA-Konzentration im medialen präfrontalen Cortex der Mausgruppe mit vermindertem Nestbauverhalten LA eher in einem Zusammenhang mit Veränderungen in den cortico-striato-thalamischen Schaltkreisen als in einem Zusammenhang mit Veränderungen in cortico-limbischen Hirnregionen, die an der Vermittlung von Angstreaktionen beteiligt sind, steht.

4.9. Glutamat und GABA im Nucleus caudatus

Der Verdacht einer Beteiligung des glutamatergen Systems des Nucleus caudatus an der Zwangsstörung gründet insbesondere auf Untersuchungen von pädiatrischen Erkrankungsfällen mittels Magnetresonanztomographie, die erhöhte Glutamat-Konzentrationen im Striatum nachweisen konnten, die sich durch Gabe von SSRI's senken ließen (Rosenberg et al. 2000, 2001, Bolton et al. 2001). Weitere Hinweise für eine Involvierung der striatalen glutamatergen Neurotransmission beruhen auf dem Befund, dass die D1CT-7 transgenetischen Mäuse erhöhte Glutamat-Konzentrationen in dieser Hirnregion aufweisen (Nordstrom und Burton 2002) und dass bei schweren, Therapie-refraktären Formen die neurochirurgische Unterbrechung glutamaterger Projektionen zum Striatum die Symptomatik abschwächen kann (El Mansari und Blier 2006). Zwar konnten keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen den einzelnen Mausgruppen bezüglich Glutamat im Nucleus caudatus festgestellt werden, allerdings tendierte die Gruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten HA, vergleichbar den oben genannten Befunden, zu einer erhöhten Glutamat-Konzentration in diesem Teil der Basalganglien. Dieses Ergebnis kann somit als ein weiterer Hinweis gewertet werden, dass dem gesteigerten Nestbauverhalten der Mausgruppe HA und den Symptomen bei Zwangsstörung ähnliche neuronale Mechanismen zugrunde liegen.

Veränderungen der GABAergen Neurotransmission im Nucleus caudatus bei Zwangsstörung sind derzeit nicht bekannt. Da jedoch Befunde vorliegen, die eine generelle Beteiligung der GABAergen Neurotransmission bei Zwangsstörung nahe legen (Cora-Locatelli et al. 1998, Zai et al. 2005), und die GABAerge Neurotransmission im Nucleus caudatus für die Informationsverarbeitung innerhalb der cortico-striato-thalamischen Schaltkreise von großer Bedeutung ist (Bolam et al. 2000, Tepper et al. 2004), erscheint es durchaus vorstellbar, dass Veränderungen der GABAergen Neurotransmission im Nucleus caudatus an der Symptomatik der Zwangsstörung beteiligt sein könnten. Entgegen dieser Überlegungen zeigte die Gruppe HA keine GABAergen Veränderungen in diesem Kern. Allerdings war die GABA-Konzentration der

Gruppe mit vermindertem Nestbauverhalten LA im Nucleus caudatus, vergleichbar dem Befund im medialen präfrontalen Cortex, signifikant gegenüber den anderen beiden Gruppen erhöht. Somit deutet auch dieses Ergebnis zum einen darauf hin, dass dem gehemmten Verhalten der Mausgruppe LA eine gesteigerte GABAerge Neurotransmission zugrunde liegt, zum anderen, dass die veränderten Verhaltensmerkmale der Gruppen LA und HA unter anderem auf neurochemischen Veränderungen innerhalb der cortico-striato-thalamischen Schaltkreise beruhen.

4.10. Glutamat und GABA im Nucleus accumbens

Erkenntnisse über Veränderungen der glutamatergen Neurotransmission im Nucleus accumbens bei Zwangsstörung liegen momentan nicht vor. Es ist jedoch möglich, dass in Analogie zu den Veränderungen des glutamatergen Systems im Nucleus caudatus, der wie der Nucleus accumbens ebenfalls Teil des Striatums ist, hier gleichartige Veränderungen vorliegen könnten (siehe Kapitel 4.9.). Die neurochemische Analyse der post-mortem-Stanzproben des Nucleus accumbens erbrachte jedoch keine Unterschiede zwischen den 3 Gruppen CA, LA und HA bezüglich des Neurotransmitters Glutamat.

Allerdings zeigte die Mausgruppe LA in gleicher Weise wie im Nucleus caudatus eine, gegenüber den Gruppen CA und HA, signifikant erhöhte GABA-Konzentration im Nucleus accumbens. Dieser Befund untermauert ebenfalls die These, dass sich das gehemmte Verhalten der Tiere der Gruppe LA insbesondere in einer gesteigerten GABAergen Neurotransmission entlang der cortico-striato-thalamischen Schaltkreise widerspiegelt. Da die Gruppen LA und HA die beiden Extreme der hier zum Modell gewählten Verhaltensmerkmale darstellen, unterstreicht dieses Ergebnis zudem, dass höchstwahrscheinlich dem veränderten Verhalten beider Gruppen Veränderungen innerhalb der cortico-striato-thalamischen Schaltkreise zugrunde liegen, deren Beteiligung an zwanghaft verändertem Verhalten seit längerem vermutet wird (Saxena et al. 1998, Saxena und Rauch 2000, Mataix-Cols und van den Heuvel 2006).

4.11. Glutamat und GABA im Globus pallidus

Die glutamaterge Neurotransmission des Globus pallidus entstammt größtenteils seinen thalamischen und subthalamischen Afferenzen (Hauber 1998), die insbesondere für die Initiation von Bewegungen wichtig sind. Befunde über Veränderungen der glutamatergen Neurotransmission im Globus pallidus bei Zwangsstörung liegen momentan nicht vor. Auch die

neurochemische Aufarbeitung der Proben des Globus pallidus der hier untersuchten Tiere erbrachte diesbezüglich keine neuen Erkenntnisse, da zwischen den 3 Gruppen keine Unterschiede hinsichtlich des Glutamats in dieser Hirnregion festgestellt werden konnten.

Neben den glutamatergen Afferenzen, die das Globus pallidus vom Thalamus und vom Nucleus subthalamicus erhält, wird dieser Teil der Basalganglien hauptsächlich GABAerg vom Striatum innerviert (Chan et al. 2005). Zusätzlich zu diesen GABAergen Afferenzen innerviert sich das Globus pallidus selbst GABAerg über intrapallidale Axonkollateralen. Vergleichbar der glutamatergen Neurotransmission kommt insbesondere auch der GABAergen Neurotransmission im Globus pallidus eine wichtige Rolle bei der Initiation und bei der adäquaten Ausführung von Bewegungsabläufen zu (Hauber 1998). So führt die Inaktivierung pallidaler Neurone mittels GABA_A-Rezeptor-Agonisten zu Akinese. Abgesehen von der Tatsache, dass das Globus pallidus ebenfalls Teil der cortico-striato-thalamischen Schaltkreise ist, wird vor diesem Hintergrund verständlich, weshalb die Gruppe LA bei einer gesteigerten GABAergen Neurotransmission in dieser Region ein vermindertes Nestbauverhalten und ein allgemein gehemmtes Verhalten zeigt. Paradoxerweise wurde für die Gruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten HA ebenfalls eine signifikant gegenüber der Kontrollgruppe CA erhöhte GABA-Konzentration im Globus pallidus gefunden. Nichtsdestotrotz sind diese Befunde somit ein deutlicher Hinweis dahingehend, dass bei Zwangstörung Veränderungen der GABAergen Neurotransmission im Globus pallidus vorliegen könnten.

4.12. Glutamat und GABA im Hippocampus

Wie bereits zuvor in den Kapiteln 1.9.6. und 4.5. erläutert, stammt der Großteil der Befunde, die eine Beteiligung des Hippocampus an der Zwangsstörung vermuten lassen, aus der funktionellen Bildgebung. So konnte in Studien gezeigt werden, dass Zwangspatienten mediale Anteile des Temporallappens während neuropsychologischer Tests vermehrt aktivieren (Kwon et al. 2003, Van den Heuvel et al. 2005a, Rauch et al. 1997, 2001, 2007), höchstwahrscheinlich, um eine frontostriatale Dysfunktion zu kompensieren (Deckersbach et al. 2002). Da zum einen das Glutamat im Hippocampus eine wichtige Funktion bei der expliziten Gedächtnisprozessierung übernimmt (Kandel 1995a) und zum anderen in Analogie zu den Überlegungen bezüglich des Glutamats im präfrontalen Cortex (siehe Kapitel 4.8.) eine vermehrte Aktivierung des Hippocampus in der funktionellen Bildgebung Ausdruck einer gesteigerten glutamatergen Neurotransmission sein könnte, erscheint es vorstellbar, dass der Zwangsstörung auch Veränderungen der hippocampalen glutamatergen Neurotransmission zugrunde liegen könnten.

Erste Hinweise für die Richtigkeit dieser Hypothese erbrachte die neurochemische Analyse der Hippocampus-Proben der hier untersuchten Tiere, die zeigte, dass das hippocampale Glutamat der Gruppe HA signifikant gegenüber dem der Gruppe LA erhöht war.

Veränderungen des GABAergen Systems im Hippocampus bei Zwangsstörung sind nicht bekannt, und auch die hier durchgeführten Untersuchungen erbrachten hierfür keine neuen Anhaltspunkte.

4.13. Glutamat und GABA in der Amygdala

Glutamat ist in der Amygdala via ionotroper und metabotroper Glutamat-Rezeptoren an Lern- und Lösungsprozessen Angst-assoziiierter Reaktionen beteiligt (Stanek et al. 2000, Walker und Davis 2002). Die Zwangsstörung, die zu den Angststörungen gezählt wird, wird erfolgreich mit kognitiver Verhaltenstherapie behandelt, indem derartige Reaktionen modifiziert werden (Garakani et al. 2006). Dies kann als ein indirekter Hinweis auf Veränderungen des glutamatergen Systems der Amygdala bei Zwangsstörung angesehen werden, die dann durch psychotherapeutische Verfahren modifiziert werden. Die Bestimmung von Glutamat in der Amygdala erbrachte allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mausgruppen.

Neben dem basolateralen Komplex der Amygdala, bestehend aus lateralem, basolateralem und basomedialen Kern, der die Haupteingangsregion der Amygdala darstellt, finden sich auch im lateralen zentralen Kern, der zum medialen zentralen Kern projiziert, GABAerge Neurone (Davis et al. 1994). Es ist bekannt, dass die GABAerge Neurotransmission in der Amygdala an der Vermittlung und insbesondere an der Löschung von Angstreaktionen beteiligt ist (Davis und Myers 2002, Pape 2005), was sich unter anderem aus der Tatsache ergibt, dass Benzodiazepine, direkt in die Amygdala appliziert, hier via des GABA-Benzodiazepin-Rezeptorkomplexes bei Tieren anxiolytisch wirken und dass dieser Effekt durch den Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonisten Flumazenil abgeschwächt wird (Bandelow und Wedekind 2006). Vergleichbar den Befunden im Nucleus caudatus und Nucleus accumbens zeigte sich in der Amygdala der Mausgruppe LA eine gegenüber den Gruppen CA und HA signifikant erhöhte GABA-Konzentration. Dieses Ergebnis legt, in ähnlicher Weise wie der Befund im medialen präfrontalen Cortex, den Verdacht nahe, dass dem gehemmten Verhalten der Tiere der Gruppe LA unter Umständen eher weniger eine Angst-Komponente zugrunde liegt, da die erhöhte GABA-Konzentration in der Amygdala anxiolytische Effekte zur Folge haben sollte.

4.14. Glutamat und GABA im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra

Das ventrale tegmentale Areal und die Substantia nigra werden unter anderem vom orbitofrontalen und medialen präfrontalen Cortex glutamaterg innerviert (Meltzer et al. 1997, Hauber 1998, Blandini et al. 2000, Öngür und Price 2000). Da bei der Zwangsstörung von Veränderungen innerhalb der cortico-striato-thalamischen Schaltkreise ausgegangen wird, an denen auch der orbitofrontale und mediale präfrontale Cortex beteiligt sind, könnten Veränderungen in diesen Bereichen des Cortex, wie sie zum Beispiel im Fall der hier durchgeführten Untersuchungen in einer erniedrigten 5-HT-Konzentration bei der Mausgruppe HA zum Ausdruck kommen, zu einer veränderten glutamatergen Neurotransmission im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra führen. Derartige Veränderungen ließen sich jedoch bei keiner der 3 untersuchten Mausgruppen nachweisen.

Neben lokalen GABAergen Interneuronen erhält sowohl das ventrale tegmentale Areal als auch die Substantia nigra GABAerge Afferenzen, die unter anderem dem Striatum, dem Globus pallidus sowie dem Nucleus pedunculopontinus entstammen (Hauber 1998, Xi und Stein 2002, Misgeld 2004, Adell und Artigas 2004). Ferner entsenden beide Regionen GABAerge Efferenzen unter anderem zum Striatum und zum frontalen Cortex (Smith und Kieval 2000, Adell und Artigas 2004). Aufgrund dieser neuronalen Verbindungen erscheint es nachvollziehbar, dass eine gesteigerte GABAerge Neurotransmission im Striatum und im Globus pallidus, wie sie die Gruppe LA zeigte, auch zu einer gesteigerten Neurotransmission im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra führen könnte. In der Tat erbrachte die neurochemische Analyse dieser beiden Regionen eine signifikant erhöhte GABA-Konzentration der Mausgruppe LA relativ zur Kontrollgruppe CA. Hierzu könnten des Weiteren auch die lokalen GABAergen Interneuronen im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra ihren Beitrag leisten. Wie im Globus pallidus wurde auch für die Gruppe HA eine, relativ zur Kontrollgruppe CA, signifikant erhöhte GABA-Konzentration im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra gefunden, was sich aufgrund der einander entgegengesetzten Verhaltensmerkmale der beiden Mausgruppen LA und HA nicht unmittelbar erschließen läßt. Allerdings zeigen diese Befunde, dass GABA im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra mit großer Wahrscheinlichkeit an der Ausformung der Verhaltensmerkmale beider Gruppen beteiligt ist.

4.15. Kritische Beurteilung der angewandten Methoden

Die im Rahmen dieser Arbeit angewandten Methoden zeichnen sich, entsprechend anderen wissenschaftlichen Methoden, durch Stärken wie auch durch Schwächen aus, die bei der kritischen Bewertung der durch diese Methoden gewonnenen Befunde mit berücksichtigt werden müssen.

In den Kapiteln 1.11. und 1.12. wurde bereits auf die methodischen Grenzen von Tiermodellen menschlichen Verhaltens hingewiesen. Ein entscheidender Vorteil von Tiermodellen besteht darin, dass nur am Tier invasive und potentiell schädigende Eingriffe möglich sind, die einen direkteren Erkenntnisgewinn über biologische Zusammenhänge ermöglichen, die sich am Menschen aus ethischen Gründen verbieten würden. Auch wenn beispielsweise moderne bildgebende Verfahren mittlerweile in der Lage sind, äußerst detailliert morphologische und funktionelle Begebenheiten abzubilden, so sind derartige Befunde doch stets nur indirekte Hinweise, die letzten Endes nicht in der Lage sind, biologische Sachverhalte in vollem Umfang darzustellen. Ein wichtiger Nachteil von Tiermodellen hingegen besteht darin, dass derartige Modelle ebenfalls nicht in der Lage sind, das menschliche Verhalten in seiner Gänze wiederzugeben (Green 1983), weshalb es aus wissenschaftlichen und ethischen Gründen von großer Bedeutung ist, ein Tiermodell möglichst hoher Güte zu wählen, um das Verhältnis von Nutzen und Aufwand hinreichend vertretbar zu gestalten.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 3 Gruppen von Mäusen in 7 Hirnregionen bezüglich der dort vorhandenen Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT, DA, Glutamat und GABA untersucht. Hierzu wurden, wie in Kapitel 2 ausführlich dargestellt, zunächst aus tiefgefrorenen koronaren Hirnschnitten die entsprechenden Hirnareale ausgestanzt und das so gewonnene Gewebe homogenisiert, um schließlich mittels High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) neurochemisch analysiert werden zu können.

Ein Vorteil dieser Methode besteht darin, dass relativ einfach eine größere Anzahl an Tieren und Hirnregionen untersucht werden kann, was letzten Endes zu einem größeren Stichprobenumfang führt, der seinerseits vorteilhaft für die statistische Auswertung ist. Zudem können mit Hilfe des hier angewandten Verfahrens relativ einfach mehrere Hirnregionen innerhalb eines Tieres zugleich untersucht werden, so dass funktionelle Zusammenhänge zwischen diesen unter Umständen erfasst werden können.

Ein bei der Beurteilung der hiesigen Ergebnisse stets zu berücksichtigender Nachteil der hier eingesetzten Methoden besteht darin, dass es sich bei diesen Methoden um ein post-mortem-Verfahren handelt. Das heißt, es können die hier vorgestellten Befunde nur mit Einschränkungen

auf in-vivo-Verhältnisse übertragen werden. Zudem ermöglicht die neurochemische Analyse der post-mortem-Stanzproben, neben den vergleichsweise ungenauen Aussagemöglichkeiten bezüglich der erfassten neuroanatomischen Strukturen, nur globale Aussagen über die in den einzelnen Hirnregionen vorherrschenden Neurotransmitterverhältnisse. Dynamische Prozesse wie kontinuierliche oder pulsatile Neurotransmitterfreisetzung, die beispielsweise mit der in-vivo-Mikrodialyse-Technik erfasst werden können, oder komplexe Regulations-Mechanismen auf Rezeptor-Ebene können hierbei nicht berücksichtigt werden.

4.16. Etablierung eines neuen genetischen Mausmodells der Zwangsstörung

Nachdem nun die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Befunde der neurochemischen Analyse in Bezug zum derzeitigen Erkenntnisstand hinsichtlich der Zwangsstörung betrachtet wurden, und sowohl die Stärken als auch die Schwächen von Tiermodellen, wie dem hiesigen, und den gewählten Untersuchungsmethoden diskutiert wurden, soll nun zur weiteren Etablierung des hier vorgestellten neuen genetischen Mausmodells der Zwangsstörung auf die in Kapitel 1.16. gestellten Fragen eingegangen werden.

Zunächst stellte sich die Frage, ob die genetisch veränderten Verhaltensmerkmale der untersuchten Tiere in einem Zusammenhang mit neurochemischen Veränderungen stehen. Wie bereits in Kapitel 4.1. ausführlich dargestellt, erbrachte die neurochemische Analyse der post-mortem-Stanzproben des medialen präfrontalen Cortex der Mausgruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten HA eine, im Vergleich zu den Gruppen CA und LA, signifikant erniedrigte 5-HT-Konzentration in dieser Hirnregion. Im Nucleus caudatus tendierten die Gruppen HA und LA zu höheren 5-HT-Konzentrationen relativ zur Kontrollgruppe CA. Im Nucleus accumbens hingegen zeigte sich eine tendenziell erniedrigte 5-HT-Konzentration bei der Gruppe HA. Ferner erbrachte die Bestimmung der Katecholamine sowohl im Nucleus accumbens als auch in der Amygdala tendenziell höhere DA-Konzentrationen für die Gruppen HA und LA im Vergleich zur Gruppe CA. Des Weiteren wurde für die Gruppe HA im Nucleus caudatus eine tendenziell, im Hippocampus eine signifikant erhöhte Glutamat-Konzentration der Gruppe HA gegenüber den anderen beiden Gruppen gefunden. Außer im Hippocampus waren die GABA-Konzentrationen der Gruppe LA stets in allen untersuchten Hirnregionen signifikant erhöht. Für die Gruppe HA ließen sich im Globus pallidus und im ventralen tegmentalen Areal mit Substantia nigra ebenfalls signifikant erhöhte GABA-Konzentrationen finden. Da die Veränderungen des Verhaltens der Mausgruppen LA und HA durch bidirektionale Selektion hervorgerufen wurden (Lynch 1980, Bult und Lynch 1996, 1997, 2000; siehe Kapitel 1.14.), ist

anzunehmen, dass die hier vorgefundenen neurochemischen Veränderungen ebenfalls unter dem Selektionsdruck entstanden sind und sich dementsprechend an der Steuerung der veränderten Verhaltensmerkmale beteiligen.

Als nächstes ist zu klären, in welcher Beziehung die hier vorgefundenen neurochemischen Veränderungen zum derzeitigen neurobiologischen Modell der Zwangsstörung stehen. Es ist bekannt, dass eine erniedrigte 5-HT-Neurotransmission im präfrontalen Cortex zu Perseveration führt. Es ist ebenfalls bekannt, dass der mediale präfrontale Cortex, der, integriert in die cortico-striato-thalamischen Schaltkreise, und zugleich mit dem orbitofrontalen Cortex in Verbindung stehend, an der Ausführung emotionaler und kognitiver Funktionen beteiligt ist, auch Spezies-spezifische Verhalten, wie beispielsweise das Nestbauverhalten, steuert (siehe Kapitel 1.9.1.). Somit steht der Befund einer, gegenüber den beiden anderen Gruppen CA und LA, signifikant verminderten 5-HT-Konzentration im medialen präfrontalen Cortex der Mausgruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten HA in einem deutlichem Zusammenhang zum derzeitigen neurobiologischen Modell der Zwangsstörung (siehe Kapitel 1.7.), wobei an dieser Stelle festgehalten werden soll, dass dieser Befund insbesondere als ein wichtiger Schritt der empirischen Unterstützung der 5-HT-Hypothese der Zwangsstörung zu werten ist (Pogarell et al. 2003, Juckel et al., in Vorbereitung). Ein dem Befund im medialen präfrontalen Cortex vergleichbares Ergebnis zeigte sich im Nucleus accumbens, in dem das 5-HT der Gruppe HA ebenfalls relativ zu dem der Gruppen CA und LA erniedrigt war, wenn auch diese Werte keine Signifikanz erreichten. Weniger eindeutig stellten sich die serotonergen Veränderungen im Nucleus caudatus sowie die dopaminergen Veränderungen im Nucleus accumbens und in der Amygdala dar, da hier die sich im Verhalten diametral gegenüberstehenden Gruppen LA und HA auf neurochemischer Ebene gleichartige Alterationen aufwiesen. Ferner zeigten die Tiere der Gruppe HA neben der, im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen, abweichenden serotonergen und dopaminergen Neurotransmission auch Veränderungen hinsichtlich der glutamatergen Neurotransmission. So war Glutamat bei dieser Gruppe im Nucleus caudatus, in Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Studien zur Zwangsstörung (Rosenberg et al. 2000, 2001, Bolton et al. 2001, Nordstrom und Burton 2002), tendenziell gegenüber dem der Gruppen LA und CA erhöht. Ebenso war Glutamat im Hippocampus dieser Tiere erhöht, wobei hier die Ergebnisse sogar das Signifikanzniveau unterschritten. Auch dieser Befund stimmt mit möglicherweise gleichartigen Veränderungen bei Zwangsstörung überein (siehe Kapitel 4.12.). Ein besonders wichtiger Befund in diesem Zusammenhang ist auch die Tatsache, dass bei der Gruppe LA nahezu in allen untersuchten Hirnregionen GABA signifikant erhöht war, was zum einen das gehemmte Verhalten dieser Mäuse nachvollziehbar macht, und zum anderen die

Bedeutung der cortico-striato-thalamischen Schaltkreise bei der Steuerung der veränderten Verhaltensmerkmale der beiden Gruppen LA und HA unterstreicht. All diese Ergebnisse zusammen betrachtet zeigen deutlich, dass der weitaus größte Teil dieser Befunde sich mit den Erkenntnissen zur Neurobiologie der Zwangsstörung deckt.

Ferner stellte sich die Frage, ob die hiesigen Befunde zu einem besseren Verständnis der menschlichen Erkrankung beitragen. Wichtigster Befund in diesem Zusammenhang ist die signifikant erniedrigte 5-HT-Konzentration der Mausgruppe HA im medialen präfrontalen Cortex. Dieses Ergebnis steht sowohl in widerspruchslösem Verhältnis zum derzeitigen physiologischen Verständnis der Funktion des medialen präfrontalen Cortex und der Funktion des serotonergen Systems in dieser Hirnregion als auch zu vermuteten pathologischen Veränderungen dieser Funktionen bei Zwangsstörung. Des Weiteren lassen die hier gefundenen Alterationen der anderen 3 Neurotransmittersysteme vermuten, dass ähnlich Veränderungen auch bei von Zwangsstörung Betroffenen vorliegen könnten. Somit tragen die hiesigen Befunde eindeutig zu einem besseren Verständnis hinsichtlich der der Zwangsstörung zugrunde liegenden neurochemischen Veränderungen bei.

Eine weitere wichtige Frage zur Etablierung dieses genetischen Mausmodells als einem geeigneten Modell für Zwangsstörung bezieht sich auf die Validitätskriterien nach Willner (1986), die das hiesige Modell erfüllt. Das gesteigerte Nestbauverhalten der Mausgruppe HA kann, im Vergleich zum Nestbauverhalten der Gruppen CA und LA, als ein zu sich ständig wiederholenden Zwangshandlungen bei der menschlichen Erkrankung analoges repetitives Verhalten gedeutet werden und verleiht diesem Modell damit gute Ansichtsvalidität. Befunde über die Wirksamkeit von Substanzen, die auch bei der psychopharmakologischen Therapie der Zwangsstörung zum Einsatz kommen, stehen innerhalb dieses Tiermodells zum jetzigen Zeitpunkt noch aus, weshalb dieses Modell momentan nicht über Vorhersagevalidität verfügt. Da jedoch die hier erhobenen Befunde, insbesondere die Ergebnisse der neurochemischen Analyse der post-mortem-Stanzproben des medialen präfrontalen Cortex, in deutlichem Einklang mit dem derzeitigen neurobiologischen Verständnis der Erkrankung stehen, erhält dieses Tiermodell nun eindeutig Konstruktvalidität, und Konstruktvalidität wird als ein äußerst wichtiges Validitätskriterium bei Tiermodellen angesehen (Kalueff und Tuohimaa 2004). Dieses neue genetische Mausmodell der Zwangsstörung erfüllt damit zwei besonders wichtige der von Willner (1986) geforderten Validitätskriterien.

4.17. Zukünftige Ansätze und Aussichten einschließlich abschließender Bemerkungen

Im abschließenden Kapitel dieser Arbeit soll nun auf die letzten beiden Fragen aus Kapitel 1.16. eingegangen werden.

Als erstes soll die Frage nach weiteren Ansätzen und Aussichten, die mit diesem Mausmodell zur Verfügung stehen, beantwortet werden. Das hier neu vorgestellte genetische Mausmodell der Zwangsstörung erfüllt zwei sehr wichtige der an derartige Modelle zu stellenden Validitätskriterien. Nicht zuletzt aufgrund dieser Tatsache bietet es die Möglichkeit, neue Erkenntnisse über die dem Verhalten dieser Tiere zugrunde liegende Neurobiologie und damit zugleich über anzunehmende ähnliche Verhältnisse bei der Zwangsstörung des Menschen zu gewinnen. Darüber hinaus können mit Hilfe dieses Modells neue therapeutische Ansätze für die Krankheit entwickelt werden. So wäre es mit Sicherheit sinnvoll, andere neuropharmakologische Verfahren wie etwa die in-vivo-Mikrodialyse-Technik zum Einsatz zu bringen, um dynamische neurochemische Vorgänge besser verstehen zu können. Besonders faszinierende Möglichkeiten bieten auch neue, nicht invasive bildgebende Verfahren wie beispielsweise die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) für kleine Tiere, mittels derer morphologische und funktionelle Zusammenhänge untersucht werden können (Korff und Harvey 2006). Ferner eignen sich Tiermodelle wie das hier vorgestellte besonders gut für die Entwicklung neuer neuropharmakologischer Therapien. So können verschiedenartige Substanzen auf ihre Wirksamkeit hin überprüft werden und zugleich die durch sie ausgelösten unerwünschten Nebenwirkungen erfasst und vor der Erprobung am Menschen ausgeschlossen werden. Neben der Gruppe der SRI's, die einen positiven Effekt auf Zwangssymptome haben, könnten auch andere Substanzen getestet werden, von denen ebenfalls eine derartige Wirkung bekannt ist oder von denen eine solche aufgrund von theoretischen Überlegungen erwartet werden kann. Ein Beispiel hierfür sind die atypischen Antipsychotika, die bei Versagen der Monotherapie mit SRI's bei Zwangsstörung augmentatorisch gegeben werden können. Aber auch solche Substanzen, die selektiv am 5-HT_{1D}-Rezeptor und an 5-HT₂-Rezeptoren angreifen oder ihre Wirkung durch Beeinflussung des glutamatergen Systems entfalten, wie etwa der nicht-kompetitive NMDA-Rezeptor-Antagonist mit geringer Rezeptoraffinität Memantin oder Riluzol, könnten auf ihre Wirksamkeit hin überprüft werden. Riluzol wird derzeit bei der Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) eingesetzt, da man davon ausgeht, dass diese Substanz durch Senkung der zentralen Glutamat-Freisetzung die bei dieser Erkrankung auftretende Muskelpastizität abzuschwächen vermag (El Mansari und Blier 2006). Neben der Verwendung dieses Modells bezüglich neuropharmakologischer Fragestellungen könnte es zu der Erprobung

moderner neurochirurgischer Verfahren wie beispielsweise der Tiefenhirnstimulation, die bei schweren, Therapie-refraktären Fällen der Erkrankung Einsatz findet, dienen. Außer diesen Möglichkeiten hinsichtlich neuropharmakologischer Behandlungsmodalitäten und neurochirurgischer Interventionen ist es darüber hinaus vorstellbar, dass durch neue Erkenntnisse über die Neurobiologie der Zwangsstörung es möglich sein wird, spezifischere psychotherapeutische Verfahren für diese Erkrankung zu entwickeln.

Vor der Beantwortung der letzten und wichtigsten der in Kapitel 1.16. gestellten Fragen noch ein kurzer Vergleich dieses neuen genetischen Mausmodells der Zwangsstörung mit anderen Tiermodellen der Erkrankung, insbesondere mit den vier anderen derzeit vorhandenen genetischen Mausmodellen (Campbell et al. 1999, Greer und Capecchi 2002, Chou-Green et al. 2003, Berridge et al. 2004). Ein wichtiger Vorteil genetischer Tiermodelle, wie dem hier vorgestellten, gegenüber Verhaltensmodellen und pharmakologischen Modellen besteht, mit Ausnahmen (Broekamp und Jenck 1989), darin, dass die den Modellen Ansichtsvalidität verleihenden Verhaltensmerkmale spontan, ohne weitere äußere Einflüsse auftreten. So beruhen Verhaltensmodelle, wie beispielsweise das Signal-Abschwächungsmodell (Joel und Avisar 2001, Joel 2006), auf durch Konditionierung hervorgerufenen Verhaltensweisen. Nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass derartige Lernvorgänge die Zwangsstörung des Menschen nur unzureichend erklären können, erfahren derartige Tiermodelle eine Einschränkung ihrer Abbildungsfähigkeit (siehe Kapitel 1.6.). Dem gegenüber beruhen pharmakologische Modelle auf Substanz-induzierten Verhaltensänderungen, die ätiologisch in keinem Zusammenhang zur menschlichen Erkrankung stehen, was diese Modelle ebenfalls erheblich in ihrer Abbildungsfähigkeit einschränkt. Die vier anderen derzeit vorhandenen genetischen Mausmodelle der Zwangsstörung basieren nicht auf bekannten, der Zwangsstörung zugrunde liegenden Mutationen, sondern auf Mutationen so genannter „Kandidaten-Gene“, was so viel bedeutet, als dass die Genprodukte dieser Gene in einem Zusammenhang mit angenommenen neuroanatomisch-neurochemischen Veränderungen stehen. In der Tat führen derartige Mutationen zu Verhaltensmerkmalen, die den Zwangshandlungen bei Zwangsstörung sehr ähnlich sind (siehe Kapitel 1.13.3.). Da jedoch derzeit von einem gemischten Transmissionsmodell der Zwangsstörung ausgegangen wird (Pauls und Alsobrook 1999), erscheint der polygenetische Ursprung des hier vorgestellten genetischen Mausmodells wesentlich vorteilhafter zu sein (Bult und Lynch 2000).

Abschließend nun zurück zur letzten in Kapitel 1.16. formulierten Frage: Ist dieses Mausmodell ein geeignetes neues genetisches Mausmodell der Zwangsstörung? Die Beantwortung dieser Frage ergibt sich letztendlich aus dem bereits Gesagten. Die

neurochemischen Befunde, die im Rahmen dieser Arbeit erhoben wurden, stellen insbesondere einen wichtigen Schritt der empirischen Unterstützung der 5-HT-Hypothese der Zwangsstörung dar (Pogarell et al. 2003, Juckel et al., in Vorbereitung). Zugleich verleihen sie diesem Mausmodell sehr gute Konstruktvalidität, die gerade bei Tiermodellen ein äußerst wichtiges Validitätskriterium darstellt (Kalueff und Tuohimaa 2004). Es erfüllt damit, in Anbetracht der guten Ansichtsvalidität, zwei besonders wichtige an derartige Tiermodelle zu stellenden Anforderungen und sollte daher als ein Tiermodell hoher Güte angesehen werden. Somit ist es geradezu prädestiniert, mitzuhelfen, heuristische Fragestellungen hinsichtlich Genese, Neurobiologie und Therapie dieser, in erheblichem Mase die Lebensqualität einschränkenden, Erkrankung zu klären.

5. Zusammenfassung

Die Zwangsstörung gehört mit einer Prävalenz von 2-3% in der Gesamtbevölkerung mit zu den häufigsten neuro-psychiatrischen Erkrankungen überhaupt.

Das derzeitige neurobiologische Modell der Zwangsstörung beruht größtenteils auf Ergebnissen neuroanatomischer Studien sowie auf Befunden der funktionellen Bildgebung. Im Mittelpunkt dieses Modells stehen Veränderungen entlang neuronaler Schaltkreise, die den präfrontalen Cortex, das Striatum und den Thalamus mit einschließen. Auf neurochemischer Ebene scheint, neben anderen Neurotransmittersystemen, vor allen Dingen das serotonerge System Alterationen aufzuweisen. Diese Annahme beruht vorwiegend auf der Beobachtung, dass serotonerg-wirksame Substanzen, wie beispielsweise die Gruppe der SSRI's, die Symptome der Erkrankung beeinflussen können.

Tiermodelle haben sich als besonders wertvolle Methoden erwiesen, zu einem besseren Verständnis menschlicher Erkrankungen beizutragen und dabei mitzuhelfen, wirkungsvolle, nebenwirkungsarme Therapien zu entwickeln. In der Absicht, ein neues genetisches Mausmodell der Zwangsstörung weiter zu etablieren, wurden im Rahmen dieser Arbeit 3 Gruppen von Mäusen untersucht. Diese Tiere waren zuvor bidirektional hinsichtlich thermoregulatorischen Nestbauverhaltens selektioniert worden. So entstand eine Gruppe mit gesteigertem Nestbauverhalten HA, eine Gruppe mit vermindertem Nestbauverhalten LA sowie eine Kontrollgruppe CA, die mittlere Werte bezüglich des Nestbauverhaltens zeigt. Insbesondere das gesteigerte Nestbauverhalten der Gruppe HA ähnelt phänomenologisch in eindrucklicher Weise dem perseverativ-repetitivem Verhalten bei Zwangsstörung. Untersucht wurden die Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT, DA, Glutamat und GABA im medialen präfrontalen Cortex, im Nucleus caudatus, im Nucleus accumbens, im Globus pallidus, im Hippocampus, in der Amygdala und im ventralen tegmentalen Areal zusammen mit der Substantia nigra pars compacta.

Zur Bestimmung der Neurotransmitter-Konzentrationen wurden zunächst aus koronaren Hirnschnitten die jeweils zu untersuchenden Hirnregionen ausgestanzt. Das so gewonnene Gewebe wurde anschließend homogenisiert und im Weiteren mittels High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) neurochemisch hinsichtlich der 4 zuvor genannten Neurotransmitter

analysiert. Zur statistischen Auswertung der Messdaten wurde, Software-gestützt, eine einfache Varianzanalyse (One-Way-ANOVA) durchgeführt.

Hierbei zeigte die Mausgruppe HA eine gegenüber den Gruppen LA und CA signifikant erniedrigte 5-HT-Konzentration im medialen präfrontalen Cortex. Ferner wies, neben weiteren Veränderungen des dopaminergen und glutamatergen Systems der hier untersuchten Tiere, insbesondere das GABAerge System der Mausgruppe LA eindeutige Unterschiede im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen auf. So war GABA bei diesen Mäusen in nahezu allen untersuchten Hirnregionen signifikant erhöht.

Es ist bekannt, dass eine erniedrigte 5-HT-Neurotransmission im präfrontalen Cortex zu perseverativem Verhalten führt. Es ist ebenfalls bekannt, dass der mediale präfrontale Cortex, integriert in die cortico-striato-thalamischen Schaltkreise und zugleich mit dem orbitofrontalen Cortex in Verbindung stehend, an emotionalen und kognitiven Funktionen, die bei Zwangsstörung beeinträchtigt zu sein scheinen, beteiligt ist und darüber hinaus auch Spezies-spezifische Verhaltensweisen, wie im Fall der hier vorgestellten Mäuse das Nestbauverhalten, steuert. Somit steht der Befund einer, gegenüber den beiden anderen Gruppen CA und LA, signifikant verminderten 5-HT-Konzentration im medialen präfrontalen Cortex der Mausgruppe HA in einem auffallend deutlichem Zusammenhang zum derzeitigen neurobiologischen Modell der Zwangsstörung. Ferner unterstreicht auch die, basierend auf den hiesigen Befunden, anzunehmende gesteigerte GABAerge Neurotransmission der Mausgruppe LA in Schlüsselpositionen entlang der cortico-striato-thalamischen Schaltkreise die Relevanz dieses Mausmodells hinsichtlich eines Tiermodells der Zwangsstörung.

Neben guter Ansichtvalidität erhält dieses Modell nun auch aufgrund der hier vorgestellten neurochemischen Befunde eine hervorragende Konstruktvalidität. Das hier vorgestellte Mausmodell ist somit ein neues genetisches Mausmodell der Zwangsstörung hoher Güte, das zwei besonders wichtige an derartige Modelle zu stellenden Anforderungen erfüllt. Zugleich stellen diese neurochemischen Befunde einen äußerst wichtigen Schritt in der empirischen Unterstützung der 5-HT-Hypothese der Zwangsstörung dar. Somit ist dieses Modell geradezu prädestiniert, mitzuhelfen, heuristische Fragestellungen hinsichtlich Genese, Neurobiologie und Therapie dieser, in erheblichem Maße die Lebensqualität einschränkenden, Erkrankung zu klären.

6. Literaturverzeichnis

A

Abelson, J.L., Curits, C.G., Sagher, O., et al., 2005. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 57(5): 510-6.

Adams, K.H., Hansen, E.S., Pinborg, L.H., et al., 2005. Patients with obsessive-compulsive disorder have increased 5-HT_{2A} receptor binding in caudate nuclei. *Int J Neuropsychopharmacol* 8: 391-401.

Adell, A., Artigas, F., 2004. The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. *Neurosci and Biobehav Rev* 28: 415-431.

Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L., 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9: 357-381.

Ali-Cherif, A., Royere, M.L., Gosset, A., et al. 1984. Troubles du comportement et de l'activité mentale après intoxication oxycarbonée. *Rev Neurol Paris* 140: 401-205.

Amaral, D.G., Witter, M.P., 1989. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 31(3): 571-591.

AMDP (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie), 1995. Das AMDP-System: Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde. In: Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie, Hrsg. 5. Auflage. Hogrefe Göttingen Bern Toronto Seattle.

Amy, S.P., Chari, R., Bult, A., 2000. Fos in the suprachiasmatic nucleus of house mice lines that reveal a different phase-delay response to the same light pulse. *J Biol Rhythms* 15: 95-102.

Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., et al., 2004. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 72: 195-221.

Apter, A., Pauls, D.L., Bleich, A., et al. 1993. An epidemiologic study of Gilles de la Tourette's syndrome in Israel. *Arch Gen Psychiatry* 50: 734-735.

Audet, M.A., Descarries, L., Doucet, G., 1989. Quantified regional and laminar distribution of the serotonin innervation in the anterior half of adult rat cerebral cortex. *J Chem Neuroanat* 2: 29-44.

B

Bandelow, B., Wedekind, D., 2006. Angst - Neurobiologie. In: Förstl, H., Hautzinger, M., Roth, G., Hrsg. *Neurobiologie psychischer Störungen*. Springer Medizin Verlag Heidelberg.

Barnes, N.M., Sharp, T., 1999. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38(8): 1083-1152.

Baumgarten, H.G., Grozdanovic, Z., 1998. Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl.* (35): 13-20.

Baxter, L.R., 1990. Brain imaging as a tool of establishing a theory of brain pathology in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatr* 51 Suppl: 22-5. Discussion 26.

Baxter, L.R., Schwartz, J.M., Bergman, K.S., et al. 1992. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 49: 681-689.

Baxter, L.R., Schwartz, J.M., Mazziotta, J.C., et al. 1988. Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed obsessive-compulsives. *Am J Psychiatry* 145: 1560-1563.

Ben-Pazi, A., Szechtman, H., Eilam, D., 2001. The morphogenesis of motor rituals in rats treated chronically with the dopamine agonist quinpirole. *Behav Neurosci* 115(6): 1301-17.

Berridge, K.C., Aldridge, J.W., Houchard, K.R., Zhuang, X., 2004. Sequential super-stereotypy of an instinctive fixed action pattern in hyper-dopaminergic mutant mice: a model of obsessive compulsive disorder and Tourettes's. *BMC Biol* 3(4): 1-16.

Björklund, A., Dunnett, S.B., 2007. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* [Epub ahead of print].

Blandini, F., Nappi, G., Tassorelli, C., Martignoni, E., 2000. Functional changes of basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 62: 63-88.

Bolam, J.P., Hanley, J.J., Booth, P.A.C., Bevan, M.D., 2000. Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat* 196: 527-542.

Bolton, J., Moore, G.J., MacMillan, S., Stewart, C.M., Rosenberg, D.R., 2001. Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine persist after medication discontinuation in pediatric OCD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 903-6.

Bossert-Zaudig, S., Zaudig, M., Simon, M., 2002. Aktuelle empirische Befunde zur Effektivität der Verhaltenstherapie bei der Zwangsstörung. In: Zaudig, M., Hauke, W., Hegerl, U., Hrsg. *Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie*. Schattauer Stuttgart.

Breiter, H.C., Rauch, S.L., Kwong, K.K., et al. 1996. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53: 595-606.

Bremner, J.D., Innis, R.B., Southwick, S.M., Staib, L., Zoghbi, S., Charney, D.S., 2000. Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 157: 1120-1126.

Brito, G.N., 1997. A neurobiological model for Tourette syndrome centered on the nucleus accumbens. *Med Hypotheses* 49: 133-142.

Broekamp, C.L., Jenck, F., 1989. The relationship between various animal models of anxiety, fear-related psychiatric symptoms and response to serotonergic drugs. In: Bevan, P., Cools, R., Archer, T., Hrsg. *Behavioral pharmacology of 5-HT*. Erlbaum Hillsdale: 321-35.

Brown, P., Molliver, M.E., 2000. Dual serotonin (5-HT) projections to the nucleus accumbens core and shell: relation of the 5-HT transporter to amphetamine-induced neurotoxicity. *J Neurosci* 20: 1952-1963.

Bult, A., Hiestand, L., van der Zee, E.A., Lynch, C.B., 1993. Circadian rhythms differ between selected mouse lines: a model to study the role of vasopressin neurons in the suprachiasmatic nuclei. *Brain Res Bull* 32: 623-7.

Bult, A., Kobylk, M.E., and Van der Zee, E.A., 2001. Differential expression of protein kinase C β I (PKC β I) but not PKC α and PKC β II in the suprachiasmatic nucleus of selected house mouse lines, and the relationship to arginine-vasopressin. *Brain Res* 914: 123-133.

Bult, A., Lynch, C.B., 1996. Multiple selection responses in house mice bidirectionally selected for thermoregulatory nest-building behavior: crosses of replicate lines. *Behav Genet* 26(4): 439-46.

Bult, A., Lynch, C.B., 1997. Nesting and fitness: lifetime reproductive success in house mice bidirectionally selected for thermoregulatory nest-building behavior. *Behav Genet* 27(3): 231-40.

Bult, A., Lynch, C.B., 2000. Breaking through artificial selection limits of an adaptive behavior in mice and the consequences for correlated responses. *Behav Genet* 30(3): 193-206.

C

Campbell, K.M., de Lecca, L., Severynse, D.M., et al. 1999. OCD-like behaviours caused by a neuropotentiating transgene targeted to cortical and limbic D1 + neurons. *J Neurosci* 19: 5044-53.

Carey, G., Gottesman I.I., 1981. Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorders. In: Klein, D.F., Radkin, J.G., Hrsg. *Anxiety: New Research and Changing Concepts*. Raven Press New York: 117-136.

Carey, P.D., Warwick, J., Niehaus, D.J.H., et al., 2004. Single photon computed tomography (SPECT) of anxiety disorders before and after treatment with citalopram. *BMC Psychiatry* 4: 30.

Carlsson, M.L., 2001. On the role of prefrontal cortex glutamate for antithetical phenomenology of obsessive compulsive disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25: 5-26.

Castillo, M.R., Hochstetler, K.J., Greene, D.M., et al., 2005. Circadian Rhythm of Core Body Temperature in Two Laboratory Mouse Lines. *Physiol Behav* 86: 538-545.

Chamberlain, S.R., Blackwell, A.D., Fineberg, N.A., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., 2005. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev* 29(3): 399-419.

Chan, C.S., Surmeier, D.J., Yung, W.-H., 2005. Striatal information signaling and integration in the globus pallidus: timing matters. *Neurosignals* 14: 281-289.

Chou-Green, J.M., Holscher, T.D., Dallman, M.F., et al., 2003. Compulsive behaviour in the 5-HT_{2C} receptor knockout mouse. *Phys Behav* 78: 641-9.

Clarke, H.F., Dalley, J.W., Crofts, H.S., Robbins, T.W., Roberts, A.C., 2004. Cognitive inflexibility after prefrontal serotonin depletion. *Science* 304: 878-880.

Crino, R.D., Andrews, G., 1996. Obsessive-compulsive disorder and axis I, comorbidity. *Anx Disord* 10(1): 37-46.

Cora-Locatelli, G., Greenberg, B.D., Martin, J.D., Murphy, D.L., 1998. Rebound psychiatric and physical symptoms after gabapentin discontinuation. *J Clin Psychiatry* 59: 131.

Cottraux, J., Mollard, E., Bouvard, M.A., 1990. A controlled study of fluvoxamine and exposure in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 5: 17-30.

D

Dahlström, A., Fuxe, K., 1964. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand* 62 Suppl. (232): 1-55.

Darwin, C., 1859. *On the origin of species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life*. John Murray London.

Davis, M., 1999. Functional neuroanatomy of anxiety and fear: a focus on the amygdala. In: Charney, D.S., Nestler, E.J., Bunney, B.S., Hrsg. *Neurobiology of mental illness*. Oxford University Press New York: 463-474.

Davis, M., Myers, K.M., 2002. The role of glutamate and gamma-aminobutyric acid in fear extinction: clinical implications for exposure therapy. *Biol Psychiatry* 52: 998-1007.

Davis, M., Rainnie, D., Cassell, M., 1994. Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *Trends Neurosci* 17(5): 208-214.

De Bruin, J.P.C., Feenstra, M.P.G., Broersen, L.M., et al., 2000. Role of the prefrontale cortex of the rat in learning and decision making: effects of transient inactivation. In: Uylings, H.B.M., Van Eden, C.G., De Bruin, J.P.C., Feenstra, M.P.G., Pennartz, C.M.A., Hrsg. *Cognition, emotion and autonomic responses: the integrative role of the prefrontal cortex and limbic structures*. *Progress in brain research* Nr. 126. Elsevier Amsterdam: 103-113.

Deckersbach, T., Savage, C., Curran, T., et al., 2002. A study of parallel implicit and explicit information processing in obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 159: 1770-1782.

Denys, D., Klompmaekers, A.A., Westenberg, H.G.M., 2004a. Synergistic dopamine increase in the rat prefrontal cortex with the combination of quetiapine and fluvoxamine. *Psychopharmacology* 176: 195-203.

Denys, D., van der Wee, N., Janssen, J., de Geus, F., Westenberg, H.G.M., 2004b. Low level of dopaminergic D₂ receptor binding in obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 55: 1041-1045.

De Olmos, J., Heimer, L., 1999. The concepts of the ventral striatopallidal system and extended amygdala. *Ann N Y Acad Sci* 877: 1-31.

Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H., Schulte-Markword, E., 1994. Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10, Kapitel IV (F), Forschungskriterien. Huber Bern Göttingen Toronto Seattle.

Dingledine, R., McBain, C.J., 1999. Glutamate and aspartate. In: Siegel, G.J., Agranoff, B.W., Albers, R.W., Fisher, S.K., Uhler, M.D., Hrsg. *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. 6. Auflage. Lippincott Williams and Wilkins.

Dolberg, O.T., Sasson, Y., Cohen, R., Zohar, J., 1995. The relevance of behavioral probes in obsessive-compulsive disorder. *Eur J Neuropsychopharmacol* 5: 161-162.

E

Ecker, W., Dehmlow, A., 1994. Der Einfluß von Persönlichkeitsstörungen auf die Verhaltenstherapie von Zwängen. *Prax Klein Verhaltensmed Rehab* 25: 23-31.

Eichenbaum, H., Cohen, N.J., 2001. *From conditioning to conscious recollection: memory systems of the brain*. Oxford University Press New York.

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 Spectr* 10: 1-12.

El Mansari, M., Blier, P., 1997. In vivo electrophysiological characterization of 5-HT receptors in the guinea pig head of caudate nucleus and OFC. *Neuropharmacology* 36: 577-88.

El Mansari, M., Blier, P., 2005. Responsiveness of postsynaptic 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors in the rat OFC following long-term serotonin reuptake inhibition. *J Psychiatry Neurosci* 30: 268-74.

El Mansari, M., Blier, B., 2006. Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 362-373.

El Mansari, M., Bouchard, C., Blier, P., 1995. Alterations of serotonin release in the guinea pig orbito-frontal cortex by selective serotonin reuptake inhibitors. Relevance to treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 13: 117-27.

Epstein, Y., Horowitz, M., Shapiro, Y., 1990. Hypothalamic and extrahypothalamic-limbic system vasopressin concentration under exposure to hyperosmolarity, hypovolemia and heat stress. *J Therm Biol* 15: 177-181.

Esquirol, J.E.D., 1834. *Des Maladies Mentales*. Paris Lafayette.

F

Feenstra, M.G.P., De Bruin, J.P.C., 2003. Strategy switching and the rat prefrontal cortex. In: Otani, S., Hrsg. *Prefrontal cortex: from synaptic plasticity to cognition*. Wolters-Kluwer Dordrecht.

Fernandez-Guasti, A., Ulloa, R.E., Nicolini, H., 2003. Age differences in the sensitivity to clomipramine in an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology* 166: 195-201.

Franklin, K.B.J., Paxinos, G., 1996. *The mouse brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, San Diego.

Frazer, A., Hensler, J.G., 1999. Serotonin. In: Siegel, G.J., Agranoff, B.W., Albers, R.W., Fisher, S.K., Uhler, M.D., Hrsg. *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. 6. Auflage. Lippincott Williams and Wilkins.

Freud, S., 1894. Die Abwehr-Neuropsychosen. Gesammelte Werke Band 1 Fischer Frankfurt am Main.

Freud, S., 1908. Charakter und Analerotik. Gesammelte Werke Band 7 Fischer Frankfurt am Main.

Fuster, J.M., 2001. The prefrontal cortex; an update: time is of the essence. *Neuron* 30: 319-323.

G

Garakani, A., Mathew, S.J., Charney, D.S., 2006. Neurobiology of anxiety disorders and implications for treatment. *Mt Sinai J Med* 73(7): 941-949.

Garner, J.P., Dufour, B., Gregg, L.E., Weisker, S.M., Mench, J.A., 2004b. Social and husbandry factors affecting the prevalence and severity of barbering ('whisker trimming') by laboratory mice. *Appl Anim Behav Sci* 89: 263–82.

Garner, J.P., Weisker, S.M., Dufour, B., Mench, J.A., 2004a. Barbering (fur and whisker trimming) by laboratory mice as a model of human trichotillomania and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Comp Med* 54(2): 216– 24.

George, M.S., Trimble, M.R., Ring, H.A., Sallee, F.R., Robertson, M.M., 1993. Obsessions in obsessive-compulsive disorder with and without Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 150: 93-97.

Giedd, J.N., Rapoport, J.L., Garvey, M.A., Perlmutter, S., Swedo, S.E., 2000. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 157: 281-283.

Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., et al., 1989. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 46: 1012-6.

Goodman, W.K., Price, L.H., Woods, S.W., 1991. Pharmacologic challenges in obsessive-compulsive disorder. In: Zohar, J., Insel, T., Rasmussen, S.A., Hrsg. The psychobiology of obsessive-compulsive disorder. Springer New York: 162-86.

Graybiel, A.M., 1990. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. Trends Neurosci 13: 244-254.

Green, S., 1983. Animal models in schizophrenia research. In: Davey, G.C.L., Hrsg. Animal models of human behaviour. John Wiley & Sons New York: 315-38.

Greenberg, B.D., Benjamin, J., Martin, J.D., et al., 1998. Delayed obsessive-compulsive disorder symptom exacerbation after a single dose of a serotonin antagonist in fluoxetine-treated but not untreated patients. Psychopharmacology 140: 434-44.

Greenberg, G., Partridge, T., Weiss, E., Pisula, W., 2004. Comparative psychology, a new perspective for the 21st century: up spiral staircase. Dev Psychobiol 44: 1-14.

Greer, J.M., Capecchi, M.R., 2002. Hoxb8 is required for normal grooming in mice. Neuron 33: 23-34.

Greisberg, S., McKay, D., 2003. Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications. Clin Psychol Rev 23: 95-117.

H

Haber, S.N., 2003. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. J Chem Neuroanat 26: 317-330.

Haber, S.N., Fudge, S.L., McFarland, N.R., 2000. Striatonigrostriatal pathways in primates from an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. J Neurosci 20: 2369-2382.

Harvey, B.H., Brink, C.B., Seedat, S., et al., 2002. Defining the neuromolecular action of myo-inositol: application to obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 26: 21-32.

Hauber, W., 1998. Involvement of basal ganglia transmitter systems in movement initiation. *Prog Neurobiol* 56: 507-540.

Hauber, W., Lutz, S., 1999. Dopamine D₁ or D₂ receptor blockade in the globus pallidus produces akinesia in the rat. *Behav Brain Res* 106: 143-150.

Hensler, J.G., 2006. Serotonergic modulation of the limbic system. *Neurosci Biobehav Rev* 30(2): 203-14.

Herrero, M.T., Barcia, C., Navarro, J.M., 2002. Functional anatomy of the thalamus and basal ganglia. *Child's Nerv Syst* 18: 386-404.

Hesse, S., Müller, U., Lincke, T., et al. 2005. Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 140: 63-72.

Horwath, E., Weissman, M.M., 2000. The epidemiology and cross-national presentation of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 23(3): 493-507.

I

Ichimaru, Y., Egawa, T., Sawa, A., 1995. 5-HT_{1A}-receptor subtype mediates the effect of fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, on marble-burying behavior in mice. *Jpn J Pharmacol* 68(1): 65– 70.

J

Jacobs, B.L., Azmitia, E.C., 1992. Structure and funktion of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 72: 165-229.

Jaspers, K., 1973. *Allgemeine Psychopathologie*. 1. Aufl. 1912. Springer Berlin Heidelberg New York.

Jinno, S., Kosaka, T., 2006. Cellular architecture of the mouse hippocampus: a quantitative aspect of chemically defined GABAergic neurons with stereology. *Neurosci Res* 56: 229-245.

Joel, D., 2006. Current animal models of obsessive compulsive disorder: a critical review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30(3): 374-88.

Joel, D., Avisar, A., 2001. Excessive lever pressing following post-training signal attenuation in rats: a possible animal model of obsessive compulsive disorder? *Behav Brain Res* 123: 77-87.

Joel, D., Doljansky, J., Schiller, D., 2005. 'Compulsive' lever pressing in rats is enhanced following lesions to the orbital cortex, but not to the basolateral nucleus of the amygdala or to the dorsal medial prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 21(8): 2252– 62.

Juckel, G., et al. [In Vorbereitung]

K

Kalueff, A.V., Tuohimaa, P., 2004. Experimental modeling of anxiety and depression. *Acta Neurobiol Exp Wars* 64: 439-448.

Kandel, E.R., 1995a. Zelluläre Grundlagen von Lernen und Gedächtnis. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell T.M., Hrsg. *Neurowissenschaften: eine Einführung*. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford.

Kandel, E.R., 1995b. Synaptische Integration. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell T.M., Hrsg. *Neurowissenschaften: eine Einführung*. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford.

Kapfhammer, H.-P., 2003. Zwangsstörung. In: Möller, H.-J., Laux, G., Kapfhammer, H.-P., Hrsg. *Psychiatrie & Psychotherapie*. 2. Auflage. Springer Berlin Heidelberg New York.

Kaplan, A., 1973. *The Conduct of Inquiry. Methodology for Behavioral Science*. International Textbook Company Aylesbury Buck.

Kapur, S., Remington, G., 1996. Serotonin-dopamine interactions and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153: 466-476.

Karno, M., Golding, J.M., Sorenson, S.B., Burnam, A., 1988. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 45: 1094-1099.

Kischka, U., Wallesch, C.-W., Wolf, G., 1997. *Methoden der Hirnforschung: eine Einführung*. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford.

Koch, M., 2006. Neuropharmakologie. In: Förstl, H., Hautzinger, M., Roth, G., Hrsg. *Neurobiologie psychischer Störungen*. Springer Medizin Verlag Heidelberg.

Kolb B., 1974a. Dissociation of the effects of lesions of the orbital or medial aspect of the prefrontal cortex of the brain with respect to activity. *Behav Biol* 10: 329-43.

Kolb B., 1974b. Prefrontal lesions alter eating and hoarding behavior in rats. *Physiol Behav* 12: 507-11.

Kolb B., Nonneman A.J., Singh R., 1974. Double dissociation of spatial impairment and perseveration following selektive prefrontal lesions in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 87: 772-80.

Kolb, B., Whishaw I.Q., 1983. Dissociation of the contributions of the prefrontal, motor and parietal cortex to the control of movement in the rat. *Can J Psychol* 37: 211-32.

Korff, S., Harvey, B.H., 2006. Animal models of obsessive-compulsive disorder: rationale to understanding psychobiology and pharmacology. *Psychiatr Clin N Am* 29: 371-390.

Kreiss, D.S., Lucki, I., 1997. Chronic administration of the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT differentially desensitizes 5-HT_{1A} autoreceptors of the dorsal and median raphe nuclei. *Synapse* 25: 107-116.

Kuhar, M.J., Couceyro, P.R., Lambert, P.D., 1999. Catecholamines. In: Siegel, G.J., Agranoff, B.W., Albers, R.W., Fisher, S.K., Uhler, M.D., Hrsg. *Basic neurochemistry: molcular, cellular and medical aspects*. 6. Auflage. Lippincott Williams and Wilkins.

Kupfermann, I., Kandel, E.R., 1995. Lernen und Gedächtnis. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell T.M., Hrsg. Neurowissenschaften: eine Einführung. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford.

Kwon, J.S., Kim, J.-J., Lee, D.W., et al., 2003. Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 122: 37-47.

L

Lacy, R.C., Lynch, C.B., and Lynch, G.R., 1978. Development and adult acclimation effects of ambient temperature on temperature regulation of mice selected for high and low levels of nest-building. *J Comp Physiol B* 123: 185-192.

Laffan, E.A., 1989. Artificial selection for thermoregulatory nest-building in the house mouse: analysis of the lines at their limits. Doktorarbeit Wesleyan University Middletown CT.

Laplane, D., Levasseur, M., Pillon, B., et al. 1989. Obsessive-compulsive and other behavioral changes with bilateral basal ganglia lesions. *Brain* 112: 699-725.

LeDoux, J., 1998. Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biol Psychiatry* 44: 1229-1238.

LeDoux, J.E., 2000. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23: 155-184.

Li, X., Morrow, D., Witkin, M., 2005. Decreases in nestlet shredding of mice by serotonin uptake inhibitors: comparison with marble burying. *Life Sci* 78(17): 1933-9.

Londei, T., Valentini, A.M., Leone, V.G., 1998. Investigative burying by laboratory mice may involve non-functional, compulsive, behaviour. *Behav Brain Res* 94(2): 249-54.

Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.C., Randall, R.J., 1951. Protein measurement with Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193(1): 265-75.

Lynch, C.B., 1980. Response to divergent selection for nesting behavior in *Mus Musculus*. *Genetics* 96: 757-765.

Lynch, C.B., 1992. Clinal variation in cold adaptation in *Mus domesticus*: verification of predictions from laboratory populations. *Am Nat* 139: 1219-1236.

M

Malizia, A.L., Cunningham, V.J., Bell, C.J., Liddle, P.F., Jones, T., Nutt, D.J., 1998. Decreased brain GABA_A-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry* 55: 715-720.

Marks, I.M., 1987. Fears, phobias and rituals. Panic, anxiety and their disorders. Oxford University Press New York.

Marks, I.M., 1997. Behavior therapy of obsessive-compulsive disorder. A decade of progress. *Can J Psychiatry* 42: 1021-1027.

Marks, I.M., Lelliot, P., Basoglu, M., et al., 1988. Clomipramine, self-exposure and therapist-aided exposure for obsessive-compulsive rituals. *Br J Psychiatry* 152: 522-34.

Marks, I.M., Stern, R.S., Maurson, D., Cobb, J., McDonald, R., 1980. Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals. *Br J Psychiatry* 136: 1-25.

Mataix-Cols, D., van den Heuvel, O.A., 2006. Common and distinct neural correlates of obsessive-compulsive disorder and related disorders. *Psychiatr Clin N Am* 29: 391-410.

Mavissakalian, N., Hamann, M.S., Jones, B., 1990. Correlates of DSM-III. Achses-II personality disorders in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 31(6): 481-89.

Mavrogiorgou, P., Hegerl, U., 2002. Psychopharmakotherapie der Zwangsstörungen. In: Zaudig, M., Hauke, W., Hegerl, U., Hrsg. Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie. Schattauer Stuttgart.

McClearn, G.E., Wilson, J.R., and Meredith, W., 1970. The use of isogenic and heterogenic mouse stocks in behavioral research. In: Lindzey, G., Theissen, D.D., (Hrsg). Contributions to behavior-genetic analysis: The mouse as a prototype. Appleton-Century-Crofts New York: 3-22.

McDougle, C.J., 1994. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 51: 302-8.

McDougle, C.J., Goodman, W.K., Price, L.H., 1994. Dopamine antagonists in Tic-related and psychotic spectrum obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 55: 24-31.

McDougle, C.J., Goodman, W.K., Price, L.H., et al., 1990. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 147: 652-4.

McKinney, W.T., 1984. Animal models of depression: an overview. *Psychiatr Dev* 2: 77-96.

McGrath, M.J., Campbell, K.M., Parks III, C.R., Burton, F.H., 2000. Glutamatergic drugs exacerbate symptomatic behavior in a transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Brain Res* 877(1): 23-30.

McGuire, P.K., Bench, C.J., Frith, C.D., et al. 1994. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry* 164: 459-468.

Meltzer, L.T., Christofferson, C.L., Serpa, K.A., 1997. Modulation of dopamine neuronal activity by glutamate receptor subtypes. *Neurosci Biobehav Rev* 21(4): 511-518.

Mentzos, S., 1982. Neurotische Konfliktverarbeitung. Einführung in die psychoanalytische Neurosenlehre unter Berücksichtigung neuer Perspektiven. Fischer Frankfurt am Main.

Meyer, V.R., 1999. Praxis der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie. Wiley-VCH, Weinheim.

Milanfranchi, A., Marazziti, D., Pfanner, C., et al., 1995. Comorbidity in obsessive-compulsive disorder: Focus on depression. *Eur Psychiatry* 10: 379-82.

Misgeld, U., 2004. Innervation of the substantia nigra. *Cell Tissue Res* 318: 107-114.

Moret, C., Briley, M., 2000. The possible role of 5-HT_{1B/D} receptors in psychiatric disorders and their potential as a target for therapy. *Eur J Pharmacol* 404: 1-12.

Mowrer, O.H., 1947. On the dual nature of learning – a re-interpretation of “conditioning” and “problem solving”. *Harvard Educational Rev* 17: 102-148.

Muir J.L., Everitt B.J., Robbins T.W. 1996. The cerebral cortex of the rat and visual attentional function: dissociable effects of mediofrontal, cingulate, anterior dorsolateral and parietal cortex lesions on five-choice serial reaction time task. *Cereb Cortex* 6: 470-81.

Mulder, A.B., Hodenpijl, M.G., Lopes da Silva, F.H., 1998. Electrophysiology of the hippocampus and amygdaloid projections to the nucleus accumbens of the rat: convergence, segregation, and interaction of inputs. *J Neurosci* 18: 5059-5102.

Myhrer, T., 2003. Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Res Rev* 41(2-3): 268-87.

N

Nestadt, G., Lan, T., Samuels, J., et al. 2000. Complex segregation analysis provides compelling evidence for a major gene underlying obsessive-compulsive disorder and for heterogenetics by sex. *Am J Human Gen* 67: 1611-1616.

Niedermeier, N., Zaudig, M., 2002. Definition und Beschreibung der Zwangsphänomene. In: Zaudig, M., Hauke, W., Hegerl, U., Hrsg. *Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie*. Schattauer Stuttgart.

Nordstrom, E.J., Burton, F.H., 2002. A transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder circuitry. *Mol Psychiatry* 7: 617-25.

O

Öngür D., Price J.L., 2000. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10: 206-19.

Olson, R.W., DeLorey, T.M., 1999. GABA and Glycine. In: Siegel, G.J., Agranoff, B.W., Albers, R.W., Fisher, S.K., Uhler, M.D., Hrsg. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. 6. Auflage. Lippincott Williams and Wilkins.

P

Panksepp, J., Moskal, J.R., Panksepp, J.B., Kroes, R.A., 2002. Comparative approaches in evolutionary psychology: molecular neuroscience meets the mind. *Neuro Endocrinol Lett* 23: 105-115.

Panksepp, J., Panksepp, J.B., 2000. The seven sins of evolutionary psychology. *Evol Cogn* 6: 108-131.

Pape, H.C., 2005. GABAergic neurons: gate masters of the amygdala, mastered by dopamine. *Neuron* 48(6): 877-9.

Pauls, D.L., Alsobrook, J.P., 1999. The inheritance of obsessive-compulsive disorder. *Child Adol Psych Clin North Am* 8: 481-496.

Pezze, M.A., Feldon, J., 2004. Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Prog Neurobiol* 74: 301-320.

Piacentini, J., Bergman, L., 2000. Obsessive-compulsive disorder in children. *Psych Clin North Am* 23: 519-533.

Pittman, Q.J., Chen, X.H., Mouihate, A., Hirasawa, M., Martin, S., 1998. Arginine vasopressin, fever and temperature regulation. *Adv Brain Vasopressin Prog Brain Res* 119: 383-392.

Plomin, R.J., Manosevitz, M., 1974. Behavioral polytypism in wild *Mus musculus*. *Behav Genet* 4: 145-157.

Pogarell, O., Hamann, C., Pöpperl, G., Juckel, G., et al., 2003. Elevated brain serotonin transporter availability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 54: 1406-1413.

R

Rachman, S., Hodgson, R.J., 1980. *Obsession and Compulsion*. Englewood Cliffs Prentice Hall New York.

Rainnie, D., 1999. Serotonergic modulation of neurotransmission in the rat basolateral amygdala. *J Neurophysiol* 82: 69-85.

Rapport, M.M., Green, A.A., Page, I.H., 1948. Crystalline Serotonin. *Science* 108(2804): 329-330.

Rauch, S.L., Jenike, M.A., Alpert, N.M., et al. 1994. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using 15-labeled carbon dioxide and positron emissions tomography. *Arch Gen Psychiatry* 51: 62-70.

Rauch, S.L., Savage, C.R., Alpert, N.M., et al., 1997. Probing striatal function in obsessive compulsive disorder: a PET study in implicit sequence learning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9(4): 568-573.

Rauch, S.L., Wedig, M.M., Wright, C.I., et al., 2007. Functional magnetic resonance imaging study of regional brain activation during implicit sequence learning in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 61: 330-336.

Rauch, S.L., Whalen, P.J., Curran, T., et al., 2001. Probing striato-thalamic function in obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome using neuroimaging methods. In: Cohen, D.J., Goetz, C.G., Jankovic, J., Hrsg. *Tourette Syndrome*. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia: 207-224.

Rose, J.E., Woolsey, C.N. (1948). The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Res Pub Nerv Ment Dis*: 210-232.

Rosenberg, D.R., MacMaster, F.P., Keshavan, M.S., Fitzgerald, K.D., Stewart, C.M., Moore, G.J., 2000. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 1096-103.

Rosenberg, D.R., MacMillan, S.N., Moore, G.J., 2001. Brain anatomy and chemistry may predict treatment response in paediatric obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 4: 179-90.

Roth, G., Dicke, U., 2006. Funktionelle Neuroanatomie des limbischen Systems. In: Förstl, H., Hautzinger, M., Roth, G., Hrsg. *Neurobiologie psychischer Störungen*. Springer Medizin Verlag Heidelberg.

Royall, D.R., Lauterbach, E.C., Cummings, J.L., et al., 2002. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(4): 377-405.

S

Sachdev, P.S., Malhi, G.S., 2005. Obsessive-compulsive behavior: a disorder of decision-making. *Aust N Z J Psychiatry* 39(9): 757-763.

Salkovskis, P.M., Forrester, E., Richards, C., 1998. Cognitive-behavioural approach to understanding obsessional thinking. *Br J Psychiatry* 173(35): 53-63.

Sanberg, P.R., 1986. Neurobehavioral aspects of some animal models of age-related neuropsychiatric disorders. In: Fisher, A., Hanin, I., Lachman, C., Hrsg. *Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Strategies for Research and Development*. *Adv Behav Biol* 29. Plenum Press New York: 479-485.

Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. 1996. *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - DSM-IV*. Übersetzung und Bearbeitung der 4. Auflage des DSM-IV. Hogrefe Göttingen Bern Toronto Seattle.

Saxena, S., Brody, A.L., Ho, M.L., 2002. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs depression. *Arch Gen Psychiatry* 59: 250-261.

Saxena, S., Brody, A.L., Ho, M.L., Zohrabi, N., Maidment, K.M., Baxter, L.R., 2003. Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry* 160: 522-532.

Saxena, S., Brody, A.L., Maidment, K.M., et al. 1999. Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 21: 683-693.

Saxena, S., Brody, A.L., Schwartz, J.M., Baxter, L.R., 1998. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 173 Suppl. (35): 26-37.

Saxena, S., Rauch S.L., 2000. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive behavior. *Psychiatr Clin North Am* 23: 563-86.

Scheschonka, A., Betz, H., Becker, C.-M., 2007. Nervengewebe. In: Löffler, G., Petrides, P.E., Heinrich, P., Hrsg. *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer Verlag Heidelberg.

Schilder, P., (1938). The organic background of obsessions and compulsions. *Am J Psychiatry* 94: 1397-1416.

Schneier, F.R., Martinez, D., Abi-Dargham, A., et al., 2007. Striatal dopamine D(2) receptor availability in ocd with and without comorbid social anxiety disorder: preliminary findings. *Depress anxiety* [Epub ahead of print].

Sekine, Y., Suzuki, K., Ramachandran, V., Blackburn, T.P., Ashby, Jr., C.R., 2007. Acute and repeated administration of fluoxetine, citalopram, and paroxetine significantly alters the activity of midbrain dopamine neurons in rats: an in vivo electrophysiological study. *Synapse* 61: 72-77.

Shafran, R., 2001. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Child Psychol Psychiatry Rev* 6: 50-58.

Shah, A.A., Sjovold, T., Treit, D., 2004. Inactivation of the medial prefrontal cortex with GABA_A receptor agonist muscimol increases open-arm activity in the elevated plus-maze and attenuates shock-probe burying in rats. *Brain Res* 1028: 112-115.

Shah, A.A., Treit, D., 2004. Infusion of midazolam into the medial prefrontal cortex produce anxiolytic effects in the elevated plus-maze and shock-probe burying test. *Brain Res* 996: 31-40.

Shiple, J.E., Kolb, B., 1977. Neural correlates of species typical behavior in the Syrian Golden hamster. *J Comp Physiol Psychol* 91: 1056-1073.

Simpson, H.B., Lombardo, I., Slifstein, M., et al. 2003. Serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study with [¹¹C]McN5652. *Biol Psychiatry* 54: 1414-1421.

Skoog, G., Skoog, I., 1999. A 40-year-follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56: 121-7.

Sluyter, F., Bult, A., Lynch, C.B., van Oortmerssen, G.A., Koolhaas, J.M., 1995. A comparison between house mouse lines selected for attack latency or nest-building: evidence for a genetic basis for alternative behavioral strategies. *Behav Genet* 25: 247-252.

Smith, Y., Kieval, J., 2000. Anatomy of the dopamine system in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 23: 28-33.

Snider, L.A., Swedo, S.E., 2000. Pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Med Ass* 284: 3104-3106.

Squire, L.R., Stark, C.E.L., Clark, R.E., 2004. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 27: 279-306.

Stanek, L., Walker, D.L., Davis, M., 2000. Amygdala infusion of LY354740, a group II metabotropic agonist, blocks fear-potentiated startle in rats. *Soc Neurosci Abstr* 26: 2020.

Stein, D.J., Dodman, N.H., Borchelt, P., Hollander, E., 1994. Behavioral disorders in veterinary practice: relevance to psychiatry. *Compr Psychiatry* 35(4): 275-285.

Steketee, J.D., 2003. Neurotransmitter systems of the medial prefrontal cortex: potential role in sensitization to psychostimulants. *Brain Res Rev* 41: 203-228.

Stengler-Wenzke, K., Müller, U., Angermeyer, M.C., et al. 2004. Reduced serotonin transporter availability in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254: 252-255.

Stengler-Wenzke, K., Müller, U., Barthel, H., Angermeyer, M.C., Sabri, O., Hesse, S., 2006. Serotonin transporter imaging with [¹²³I]β-CIT SPECT before and after one year of citalopram treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 53: 40-45.

Sturm, V., Lenartz, D., Koulousaki, A., et al., 2003. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorder. *J Chem Neuroanat* 26: 293-299.

Sullivan, R.M., Talangbayan, H., Einat, H., Szechtman, H., 1998. Effects of quinpirole on central dopamine in sensitized and non-sensitized rats. *Neuroscience* 89 (3): 781-789.

Szechtman, H., Eckert, M.J., Tse, W.S., et al. 2001. Compulsive checking behavior of quinpirole-sensitized rats as an animal model of Obsessive-Compulsive Disorder(OCD): form and control. *BMC Neurosci* 2(1): 4.

Szechtman, H., Eilam, D., 2005. Psychiatric models. In: Whishaw, I.Q., Kolb, B., Hrsg. *The behavior of the laboratory rat: a handbook with tests*. Oxford University Press: 462– 74.

Szechtman, H., Sulis, W., Eilam, D., 1998. Quinpirole induces compulsive checking behaviour in rats: a potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behav Neurosci* 112: 1475-85.

Szeszko, P.R., MacMillan, S., McMeniman, M., et al. 2004. Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naive pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 161: 1049-1056.

T

Tamura, A., Kawai, K., Takagi, K., 1997. Animal models used in cerebral ischemia and stroke research. In: ter Horst, G.J., Korf, J., Hrsg. *Clinical Pharmacology of Cerebral Ischemia*. Humana Press Totowa: 265-294.

Tepper, J.M., Koós, T., Wilson, C.J., 2004. GABAergic microcircuits in the neostriatum. *Trends Neurosci* 27(11): 662-669.

Trepel, M., 1999. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 2. Auflage. Urban & Fischer.

Tuke, T.H., 1894. Imperative Ideas. *Brain* 17: 179-97.

Tzschentke, T.M., 2001. Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol* 63: 241-320.

U

Uylings, H.B.M., Groenewegen H.J., Kolb, B., 2003. Do rats have a prefrontal cortex? *Behav Brain Res* 146: 3-17.

V

Van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., et al., 2004. Amygdala activity in obsessive-compulsive disorder with contamination fear: a study with oxygen-15 water positron emissions tomography. *Psychiatry Res* 132(3): 225-37.

Van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., et al., 2005a. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 62: 301-310.

Van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., et al., 2005b. Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder and hypochondriasis. *Arch Gen Psychiatry* 62: 922-33.

Van Oortmerssen, G.A., Bakker, T.C.M., 1981. Artificial selection for short and long attack latencies in wild *Mus musculus domesticus*. *Behav Genet* 11:115-126.

Van der Staay, F.J., 2006. Animal models of behavioral dysfunctions: basic concepts and classifications, and a evaluation strategy. *Brain Res Rev* 52(1): 131-59.

Van der Wee, N.J., Stevens, H., Hardeman, J.A., et al., 2004. Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naïve patients with obsessive-compulsive disorder shown by [¹²³I]β-CIT SPECT. *Am J Psychiatry* 161: 2201-2206.

Van der Veen, D.R., Castillo, M.R., Van der Zee, E.A., Jansen, K., Gerkema, M.P., Bult-Ito A., 2005. Circadian dynamics of vasopressin in mouse selection lines: translation and release in the SCN. *Brain Res* 1060: 16-25.

Van Oppen, P., Arntz, A., 1994. Cognitive therapy of obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 32(1): 79-87.

W

Walker, D.L., Davis, M., 2002. The role of amygdala glutamate receptors in fear learning, fear-potentiated startle, and extinction. *Pharmacol Biochem and Behav* 71: 379-392.

Weaver, D.R., 1998. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective, *J Biol Rhythms* 13: 100-112.

Whiteside, S.P., Port, J.D., Deacon, B.J., Abramowitz, J.S., 2006. A magnetic resonance spectroscopy investigation of obsessive-compulsive disorder and anxiety. *Psychiatry Res* 146: 137-147.

Willner, P., 1986. Validation criteria for animal models of human mental disorders: learned helplessness as a paradigm case. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 10: 677-690.

X

Xi, Z.-X., Stein, E.A., 2002. GABAergic mechanisms of opiate reinforcement. *Alcohol Alcohol* 37(5): 485-494.

Y

Yadin, E., Friedman, E., Bridger., W.H., 1991. Spontaneous alternation behaviour: an animal model for obsessive-compulsive disorder? *Pharmacol Biochem Behav* 40: 311-5.

Yan, L., Hochstetler, K. J., Silver, R., Bult-Ito, A., 2003. Relationship between Phase Shifts and Per Gene Expression in Mouse Suprachiasmatic Nucleus. *Neuroreport* 14: 1247-1251.

Z

Zai, G., Arnold, P., Burroughs, E., Barr, C.L., Richter, M.A., Kennedy, J.L., 2005. Evidence for the gamma-butyric acid type b receptor 1 (GABBR1) gene as a susceptibility factor in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 134(1): 25-9.

Zaudig, M., 2002. Epidemiologie, Komorbidität und Verlauf der Zwangsstörung. In: Zaudig, M., Hauke, W., Hegerl, U., Hrsg. *Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie*. Schattauer Stuttgart.

Zaudig, M., Niedermeier, N., 2002. Diagnose und Differentialdiagnose der Zwangsstörungen. In: Zaudig, M., Hauke, W., Hegerl, U., Hrsg. *Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie*. Schattauer Stuttgart.

Zhuang, X., Oosting, R.S., Jones, S.R., et al., 2001. Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(4): 1982– 7.

Zilles, K., 2006. Architektonik und funktionelle Neuroanatomie der Hirnrinde des Menschen. In: Förstl, H., Hautzinger, M., Roth, G., 2006. *Neurobiologie psychischer Störungen*. Springer Medizin Verlag Heidelberg.

7. Anhang

7.1. Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1.1.:	Die cortico-striato-thalamischen Schaltkreise.	11
Abb. 2.1.:	Schnittebene zur Präparation des medialen präfrontalen Cortex.	38
Abb. 2.2.:	Schnittebenen zur Präparation des Nucleus caudatus, des Nucleus accumbens, des Globus pallidus, des Hippocampus, der Amygdala, und des ventralen tegmentalens mit Substantia nigra.	39
Abb. 2.3.:	Chromatogramm einer Standard-Lösung aus Indolaminen und Katecholaminen.	42
Abb. 2.4.:	Chromatogramm einer Aminosäure-Probe.	44
Abb. 3.1.:	Die Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im medialen präfrontalen Cortex.	46
Abb. 3.2.:	Die Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Nucleus caudatus.	47
Abb. 3.3.:	Die Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Nucleus accumbens.	48
Abb. 3.4.:	Die Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Globus pallidus.	49
Abb. 3.5.:	Die Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Hippocampus.	50
Abb. 3.6.:	Die Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA in der Amygdala.	51

Abb. 3.7.:	Die Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra.	52
Abb. 3.8.:	Die Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im medialen präfrontalen Cortex.	53
Abb. 3.9.:	Die Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im Nucleus caudatus.	54
Abb. 3.10.:	Die Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im Nucleus accumbens.	55
Abb. 3.11.:	Die Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im Globus pallidus.	56
Abb. 3.12.:	Die Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im Hippocampus.	57
Abb. 3.13.:	Die Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA in der Amygdala.	58
Abb. 3.14.:	Die Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra.	59

7.2. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1.1.:	Diagnosekriterien der Zwangsstörung (300.3) nach dem DSM-IV.	7
Tabelle 1.2.:	Diagnosekriterien der Zwangsstörung (F42) nach der ICD-10.	8
Tabelle 2.1.:	Verwendete Chemikalien und Substanzen einschließlich Bezugsquelle.	35
Tabelle 3.1.:	Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im medialen präfrontalen Cortex.	45
Tabelle 3.2.:	Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Nucleus caudatus.	46
Tabelle 3.3.:	Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Nucleus accumbens.	47
Tabelle 3.4.:	Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Globus pallidus.	48
Tabelle 3.5.:	Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im Hippocampus.	49
Tabelle 3.6.:	Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA in der Amygdala.	50
Tabelle 3.7.:	Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT und DA im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra.	51
Tabelle 3.8.:	Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im medialen präfrontalen Cortex.	52

Tabelle 3.9.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im Nucleus caudatus.	53
Tabelle 3.10.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im Nucleus accumbens.	54
Tabelle 3.11.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im Globus pallidus.	55
Tabelle 3.12.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im Hippocampus.	56
Tabelle 3.13.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA in der Amygdala.	57
Tabelle 3.14.: Probenanzahl (N) und absolute Konzentrationen der Neurotransmitter Glutamat und GABA im ventralen tegmentalen Areal und in der Substantia nigra.	58

7.3. Verzeichnis der Abkürzungen

[¹²³ I]β-CIT	[¹²³ I]-2β-Carbomethoxy-3β-(4-Iodophenyl)Tropane
3-MT	3-Methoxytyramin
5-HIAA	5-Hydroxyindoleacetic Acid
5-HT	Serotonin
8-OH-DPAT	8-Hydroxy-2-(Di-n-Propylamino)-Tetralin Hydrobromide
ALS	Amyotrophen Lateralsklerose
AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie
AMPA	α-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole-Propionic Acid
ANOVA	Analysis of Variance
APA	American Psychiatric Association
CA	Control-Alaska
CA(1-3)	Cornu ammonis (Ammonshorn)
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DA	Dopamin
DAT	Dopamin-Transporter
dNC	Dorsaler Nucleus caudatus
DOI	±1-(2,5-Dimethoxy-4-Iodophenyl)-2-Aminopropane Hydrochloride
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylacetic Acid
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition
EDTA	Ethylene-Diamine-Tetra-Acetic Acid
GABA	γ-Aminobuttersäure
GABA-T	GABA-Transaminase
GAD	Glutamat-Decarboxylase
GPäS	Globus pallidus äußeres Segment
GpiS	Globus pallidus inneres Segment
HA	High-Alaska
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HVA	4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl-Acetic Acid
ICD-10	The International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems – Tenth Revision

LA	Low-Alaska
L-DOPA	L-Dihydroxyphenylalanin
MAO	Monoamin-Oxidase
MK-801	(+)-5-Methyl-10,11-Dihydro-5H-Dibenzo[a,d]Cyclohepten-5-10- Imine Maleate (Dizocilpin)
NA	Noradrenalin (Syn.: Norepinephrin)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSRI	Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor
OCD	Obsessive Compulsive Disorder
PANDAS	Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcus Infection
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Cortex
SERT	Serotonin-Transporter
SNC	Substantia nigra pars compacta
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SRI	Serotonin Reuptake Inhibitor
SSADH	Succinat-Semialdehyd-Dehydrogenase
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
STN	Nucleus subthalamicus
vNC	Ventraler Nucleus caudatus
VTA	Ventral Tegmental Area
WHO	World Health Organisation
Y-BOCS	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen Menschen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit ihren Beitrag geleistet haben.

An erster Stelle bin ich Herrn Prof. Dr. Georg Juckel, Ärztlicher Direktor der Westfälischen Klinik für Psychiatrie Bochum, für die Überlassung des Themas sowie für die langjährige fachliche Beratung und unablässige Unterstützung hinsichtlich dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Vor allen Dingen gilt mein Dank Frau Dr. Christine Winter für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Sie stand mir insbesondere während der räumlichen Abwesenheit von Prof. Dr. Georg Juckel mit Rat und Tat zur Seite. Weiterhin danke ich ihr für die Präparation des Hirngewebes, die statistische Auswertung der Daten, die zahlreichen Anregungen und die konstruktive Kritik.

Ferner möchte ich Herrn Dr. Reinhard Sohr für seine Anregungen, die konstruktive Kritik sowie die Messung der Aminosäuren sehr danken. Bei Frau Christiane Kölske möchte ich mich für ihre Hilfestellung bei der Messung der Indolamine und Katecholamine sowie bei der Bestimmung der Proteine bedanken. Des Weiteren danke ich Frau Renate Winter für die Anfertigung und Färbung der Schnittpräparate. Ich danke auch allen anderen Mitarbeitern des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie der Medizinischen Fakultät der Charité, mit denen ich zusammen gearbeitet habe, für ihre tatkräftige Unterstützung und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Besonderer Dank gilt auch meinen Eltern Hartwig und Heidrun Schaper, denen ich diese Arbeit widme, für die Liebe und Unterstützung, die sie mir entgegengebracht haben. Auch meinen Freunden möchte ich nachhaltig danken, die immer da waren, wenn ich sie brauchte, und die immer an mich geglaubt haben.

Dank sei auch Frau Ute Schaper-Stüber für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Stuttgart, im Frühjahr 2008

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

Erklärung

„Ich, Helge Ascan Schaper, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *Quantitative Bestimmung der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin, Glutamat und γ -Aminobuttersäure im Zwangsmodell der Maus* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, sie ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Stuttgart, den 24.03.2008