

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

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

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von
Rafed Arne Jalali
aus Minden/Westfalen

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. A. Kupsch
 2. Prof. Dr. med. K. Jendroska
 3. Prof. Dr. med. B. Schmitz

Datum der Promotion: 19.11.2010

Meiner Familie, Jenny & Julius

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Epidemiologie	9
1.2 Zwangserkrankung – Klinische Symptomatik.....	9
1.3 Ätiopathogenese.....	10
1.3.1. Basalganglien.....	10
1.3.2. Funktionelle Bildgebung	12
1.3.3. Transmitter	14
1.4 Therapieprinzipien	15
1.5 Die tiefe Hirnstimulation.....	16
1.6 Anwendungen der tiefen Hirnstimulation bei Zwang	18
1.7 Das Quinpirol-induzierte Zwangsmodell der Ratte	20
1.8 Arbeitshypothese.....	21
2. Material und Methoden	23
2.1 Versuchstiere und Haltungsbedingungen	23
2.2 Substanzenliste und Pufferlösungen	23
2.3 Geräte.....	24
2.4 Apparatur und Behandlung	24
2.5 Design	26
2.6 Operation.....	28
2.7 Systemische Wirkstoffapplikation	29
2.8 Stimulation.....	29
2.9 Histologie.....	30
2.10 Statistik	32
3. Ergebnisse	33
3.1 Der durch Quinpirol verursachte Kontrollzwang	34
3.2 Auswirkungen der Hochfrequenzstimulation auf den Quinpirol-induzierten Kontrollzwang	35
4. Diskussion	41
4.1 Übersicht	41
4.2 Kontrollzwang unter HFS.....	43
4.3 Muscimol-Ergebnisse	47
4.4 Schlussfolgerung	49
5. Zusammenfassung	50
Literaturübersicht	53
Abbildungsverzeichnis	70
Danksagung	71
Erklärung	73
Lebenslauf	74

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANOVA	analysis of variance
AP	anterior posterior
cm	Zentimeter
DBS	deep brain stimulation, tiefe Hirnstimulation
DV	dorso-ventral
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GP	Globus pallidus
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
HB	Homebase
HFS	high frequency stimulation, hochfrequente DBS
ICD-10	International classification of diseases
i.p.	intraperitoneal
KG	Körpergewicht
LFS	low frequency stimulation, niedrigfrequente DBS
m	Meter
MRT	Magnetresonanztomographie
ML	medial lateral
QNP	Quinpirol
NaCl	Natriumchlorid
OCD	obsessive compulsive disorder, Zwangsstörungen
PBS	phosphate buffer solution
PET	Positronenemissionstomographie
s/sec	Sekunde
s.c.	subkutan
SN	Substantia nigra
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticulata
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor
STN	Nucleus subthalamicus

1. EINLEITUNG

1.1 *Epidemiologie*

Zwangserkrankungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen mit einer Lebenszeit-Prävalenz von 3% (Rasmussen und Eisen, 1992; Sasson et al., 1997). Überträgt man diese Zahlen auf die Bundesrepublik Deutschland, so errechnen sich 1,5 bis 2 Millionen Menschen, die im Verlauf ihres Lebens erkranken. Zwangserkrankungen treten in Form von Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen und Zwangsimpulsen auf, die vorwiegend im prädisponierenden Alter der frühen Adoleszenz (12.-14. Lebensjahr) und im frühen Erwachsenenalter (20.-22. Lebensjahr) auftreten (Snider und Swedo, 2000; Shafran, 2001).

1.2 *Zwangserkrankung – Klinische Symptomatik*

Nach ICD-10 (ICD, engl.: International Classification of Diseases and Related Health Problems) kann die Zwangserkrankung (ICD-10 F42) in Zwangsgedanken (ICD-10 F42.0) und in Zwangshandlungen (ICD-10 F42.1), die isoliert oder kombiniert auftreten können, eingeteilt werden. Zwänge müssen mindestens über zwei Wochen vorhanden sein. Innerhalb dieser zwei Wochen müssen die Zwänge an den meisten Tagen nachweisbar sein und als eigene Gedanken, die als dem ich zugehörig, unangenehm oder quälend empfunden werden, durch den Betroffenen wahrgenommen werden (<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/index.htm>).

Zwangsgedanken (ICD-10 F42.0) sind Ideen oder Vorstellungen, die den Patienten wiederholt beschäftigen und starken Stereotypiecharakter aufweisen. Diese Gedanken sind oft quälend. Ihr Inhalt kann obszöner oder gewalttätiger Natur sein, und wird von den Betroffenen als sinnlos erlebt. Der Widerstand gegen Zwangsgedanken ist meist erfolglos und geht häufig mit Angst einher. Die Gedanken werden als eigene Gedanken erlebt, in Abgrenzung zur Schizophrenie (ICD-10 F20), obwohl ihr Inhalt (immer wieder auftretend) als unwillkürlich und abstoßend empfunden wird.

Zwangshandlungen oder Zwangsrituale (ICD-10 F42.1) sind stereotype Abläufe im Leben eines Leidtragenden, deren Prozedere soviel Zeit in Anspruch nehmen kann, dass tägliche Aufgaben und andere Verpflichtungen nicht mehr verrichtet werden können. Dies trifft auch auf Zwangsgedanken zu, die durch ihren repetitiven Charakter zu einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens führen können. Zwangshandlungen werden als unangenehm empfunden, und sie erfüllen auch keine nützlichen Aufgaben. Das Verlangen nach Sicherheit oder der Wunsch einem objektiv unwahrscheinlichen Ereignis durch prophylaktische Maßnahmen entgegen zu wirken, ist ein verbreitetes Erleben von Zwangshandlungen. Solche Verhaltensweisen werden genauso wie Zwangsgedanken als ineffektiv und unsinnig empfunden. Vegetative Angstsymptome, aber auch quälende innere Anspannung ohne ein vegetatives Korrelat können bei Zwangserkrankten zusätzlich vorhanden sein (<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2010/block-f40-48.htm>).

Die klinische Erfassung von zwanghaftem Verhalten im Menschen kann über verschiedene standardisierte Testverfahren wie dem Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory (MOCI: Hodgson und Rachman, 1977), der Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS; Åsberg et al., 1978), und der Yale-Brown Obsessive-Compulsive Rating Scale (Y-BOCS: Goodman et al., 1989) erfolgen.

1.3 Ätiopathogenese

1.3.1. Basalganglien

Gegenwärtige Erkenntnisse zur Ätiopathogenese von Zwang beruhen auf neuroanatomischen, neuropharmakologischen Studien sowie Ergebnissen aus der funktionellen Bildgebung. Die erhobenen Daten aus diesen Studien gehen von Störungen innerhalb der einzelnen Systeme, wie z.B. dem Basalganglien-thalamokortikalen System oder den entsprechenden Neurotransmittersystemen aus.

Die Basalganglien sind eine Gruppe von subkortikal gelegenen funktionell zusammengehörenden Hirnkernen, die maßgeblich an der Kontrolle motorischer Prozesse beteiligt sind. Streng gesehen werden folgende Strukturen zu den Basalganglien im Menschen gezählt:

Corpus striatum, bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen, sowie der Globus pallidus (GP) mit seiner Pars externa (GPe) und Pars interna (GPi). Funktionell werden jedoch auch der Nucleus subthalamicus (STN), die Substantia nigra (SN) mit ihren beiden Anteilen der Pars compacta (SNc) und der Pars reticulata (SNr) zu den Basalganglien hinzugezählt. Vereinfachend werden die Verschaltungen der Basalganglien in eine direkte und eine indirekte Schleife unterteilt (Alexander et al. 1986; Alexander und Crutscher, 1990; Saxena et al. 1998; Saxena und Rauch, 2000; Mataix-Cols und van den Heuvel, 2006) (siehe Abb. 1):

Den Eingang der Basalganglien bildet das Striatum. Der Ausgang wird durch den Globus pallidus internus und die Substantia nigra Pars reticulata repräsentiert.

Der direkte Weg verläuft folgendermaßen: Exzitatorisch glutamaterg wirkende Efferenzen, die dem präfrontalen Kortex entspringen, wirken auf das Striatum. Im Striatum befinden sich neben hemmenden cholinergen Neuronen zwei GABA-erge Projektionsneurone der direkten Schleife, die durch die Kotransmitter Substanz P und Dynorphin moduliert werden. Diese ziehen jeweils monosynaptisch zum Globus pallidus internus und zur Substantia nigra Pars reticulata (SNr) (Output-Region), die ihrerseits inhibitorisch durch GABA-erge Neurone auf den motorischen Thalamus wirken. Dadurch kommt es zu einer Hemmung im motorischen Thalamus. Diese wiederum bewirkt, dass die reziprok vorhandenen glutamatergen Verschaltungen, die vom Thalamus zum präfrontalen Kortex ziehen (Schluss der neuronalen Informationsschleife), zu einer Disinhibition (erregenden Effekt) führen. Vereinfachend gesagt kommt es durch die Hemmung der Hemmung zu einer Aktivierung thalamischer Kerne im direkten Weg.

Der indirekte Weg zeichnet sich durch einen inhibierenden Netzeffekt aus: Der Unterschied zur direkten Schleife besteht darin, dass polysynaptische Axone vom GABA-ergen GPe zum STN ziehen. Kotransmitter in der indirekten Schleife ist Enkephalin. Der STN ist das einzige Basalganglion, welches mit Glutamat einen exzitatorischen Transmitter aufweist (Do und Bean, 2003; Hammond et al., 1987). Der Nucleus subthalamicus aktiviert seinerseits die GABA-ergen Neurone des GPi und der SNr, was wiederum zu einer verstärkten Inhibition des Thalamus und damit auf Grund der reziproken Verschaltung mit dem präfrontalen Kortex zu einer Inhibition desselbigen führt. Der direkte als auch der indirekte Weg werden wiederum durch dopaminerge Neurone der SNc, die über das mediale Vorderhirnbündel zum Striatum ziehen, moduliert.

Dopamin aktiviert über D1-Rezeptoren die Neurone des direkten Wegs, welche die Motorik fördern und hemmt über D2-Rezeptoren die inhibierenden Neurone des indirekten Wegs. Hierdurch führt Dopamin zu einer Aktivierung der erregenden thalamokortikalen Projektionen.

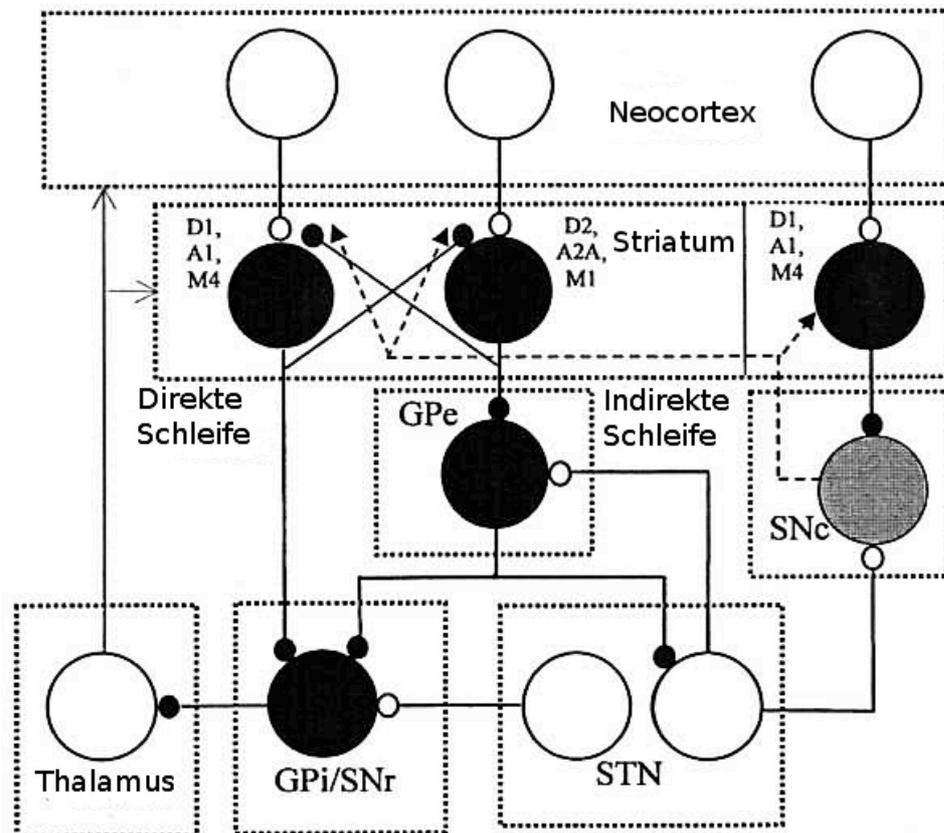


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Verschaltung der Basalganglien untereinander (modifiziert nach Silkis, 2001)

1.3.2. Funktionelle Bildgebung

Neben gestörten Abläufen der direkten bzw. indirekten Schleife konnten durch die funktionelle Bildgebung und weitere Studien mögliche pathologische Faktoren bei Zwangserkrankten aufgezeigt werden. So konnte bei Zwangserkrankten eine erhöhte metabolische Aktivität im präfrontalen Kortex nachgewiesen werden (Saxena et al. 1998, 2000; Moll und Rothenberger, 1999). Die erhöhte metabolische Aktivität normalisierte sich nach erfolgreicher Therapie, was durch Baxter et al. (1992) veranschaulicht werden konnte. Des Weiteren zeigten Rauch et al. (1994), dass es bei einer Provokation von Zwangssymptomen zu einer gesteigerten Durchblutung des orbitofrontalen Kortex kam.

Bezug nehmend auf das Modell der direkten und indirekten Schleife erscheint es plausibel, dass sich eine erhöhte Aktivität des präfrontalen Kortex (s.o.) bei Zwangserkrankten zeigt (Mataix-Cols und van den Heuvel, 2006). Durch die funktionelle Bildgebung konnten Baxter et al. (1988) einen erhöhten Glukosemetabolismus im Nucleus caudatus bei Zwangserkrankten darstellen, welcher sich einerseits durch die tiefe Hirnstimulation (Aouizerate et al., 2004; 2005), Psychopharmaka- als auch durch Psychotherapie normalisieren ließ (Baxter et al., 1992; Saxena et al., 1999; 2002). Auch hier wurden Provokationsstudien von Rauch et al. (1994) und McGuire et al. (1994) durchgeführt, die zum Ergebnis hatten, dass Zwang zu einer erhöhten Glukosemetabolisierung im Ncl. caudatus führt.

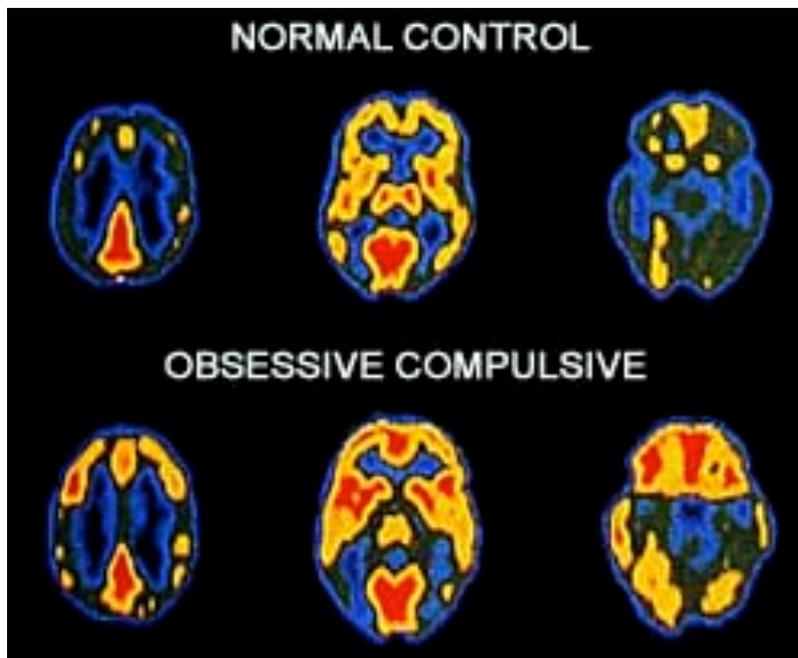


Abbildung 2: Glukosemetabolismus bei Gesunden und Zwangserkrankten per PET

Baxter konnte (1990) auch einen erhöhten Glukosestoffwechsel im Ncl. accumbens bei Zwangserkrankten beobachten (Baxter 1990, Baxter et al. 1988) (s. Abbildung 2). Arbeitsgruppen wie Apter et al. (1993); George et al. (1993); Brito (1997), die das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom untersucht hatten, welches häufig mit Zwangsstörung einhergeht, konnten ebenfalls eine Beteiligung des Ncl. accumbens aufzeigen. Weiterhin zeigten auch andere Fallstudien eine Beteiligung des vorderen Anteils der Capsula interna (Abelson et al., 2005; Gabriels et al., 2003), wo die tiefe Hirnstimulation zur Symptomreduktion der Zwangserkrankung führte. Diese Befunde konnten durch PET-Untersuchungen validiert werden (Hilker et al., 2004).

Auch eine Beteiligung des Hippocampus konnte bei Zwangserkrankten durch die funktionelle Bildgebung nachgewiesen werden (Kwon et al., 2003; Van den Heuvel et al., 2005a; Rauch et al., 1997; 2001; 2007). Diese Ergebnisse veranlassten Rauch et al. (2007) dazu, die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass es sich bei der Zwangserkrankung um eine hippocampale Funktionsstörung handeln könnte.

1.3.3. Transmitter

Die durch die bildgebenden Verfahren diagnostizierbaren Aktivitätsänderungen deuten auf Veränderungen der Transmitterbalance hin. Ein Nachweis konnte für den Botenstoff (Transmitter) Serotonin erbracht werden. Die Bedeutung dieses Botenstoffes zeigt sich anhand der positiven Beeinflussung durch selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) auf Symptome der Zwangserkrankung (Masand und Gupta, 1999; Piccinelli et al., 1995; Pigott und Seay, 1999; Stein et al., 1995; Zohar et al., 1992). Anhand neuroanatomischer und neurobiochemischer Studien wird davon ausgegangen, dass Serotonin das Gleichgewicht des kortiko-striato-thalamischen Schaltkreises moduliert (Baumgarten und Grozdanovic, 1998). Auch in den oben erwähnten Studien von Baxter et al. (1992) und Saxena et al. (2003), die einen erhöhten Glukosemetabolismus bei Zwangserkrankung nachgewiesen hatten, konnten durch die Gabe von SSRI nachweislich der Glukosemetabolismus in Zwangserkrankten normalisiert werden.

Veränderungen, bezüglich des Glutamatstoffwechsels bei Zwangserkrankung, konnten auch hier durch Befunde aus der funktionellen Bildgebung dargestellt werden. Hier zeigte Carlsson (2001), dass eine gesteigerte Durchblutung, ein erhöhter Stoffwechsel sowie eine verstärkte Aktivität im präfrontalen Kortex bei Betroffenen existieren. Carlsson berichtet ferner, dass bei Epilepsie, die zu einer vermehrten Glutamatfreisetzung im Kortex führt, Symptome der Zwangserkrankung auftreten können. Des Weiteren wird durch dieselbe Arbeitsgruppe eine Besserung der Symptomatik bei Durchtrennung von glutamatergen Projektionsneuronen im präfrontalen Kortex postuliert. El Mansari und Blier äußerten die Vermutung, dass neurochirurgische Verfahren, angewandt bei refraktärer Zwangsstörung, wie die Durchtrennung der anterioren Anteile der Capsula interna, den glutamatergen Einfluss vom Kortex zum Ncl. Caudatus vermindern (El Mansari und Blier, 2006).

Die gegenwärtige Studienlage in Bezug auf GABA und dessen Einflüsse bei Zwangserkrankung ist unzureichend. So hatte man beobachtet, dass bei einer Kombinationstherapie aus SSRI und dem GABA-Analogon Gabapentin Zwangssymptome reduziert werden können (Cora-Locatelli et al., 1998).

Die Beteiligung von Dopamin bei Zwang konnte neben den Therapieerfolgen beim Menschen (Kombination aus SSRI und Antipsychotika, wie im Folgenden Kapitel noch ausgeführt wird), auch in Tiermodellen veranschaulicht werden. So zeigten Szechtman et al. (1998), dass der D2-/D3-Rezeptoragonist Quinpirol in gesunden Ratten ein zwanghaftes Kontrollverhalten nachzubilden vermag. Damit im Zusammenhang stehende Studien, die mit Quinpirol chronisch behandelte Tiere post mortem untersuchten, stellten eine erniedrigte Dopaminkonzentration im linken präfrontalen Kortex fest (Sullivan et al., 1998). Denys et al. konnten (2004) bei in-vivo-Mikrodialyse-Untersuchungen an Ratten die Beteiligung von Dopamin aufzeigen. Sie verabreichten Ratten SSRI in Kombination mit atypischen Neuroleptika, einer möglichen Therapieoption bei „therapierefraktär“ Zwangserkrankten, und stellten fest, dass dies zu einem synergistischen Dopaminanstieg im präfrontalen Kortex führte (Denys et al., 2004a).

1.4 Therapieprinzipien

Entsprechend den ätiopathogenetischen Vorstellungen gibt es verschiedene Behandlungskonzepte, die neben pharmakologischen Interventionen, vorzugsweise selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) (Masand und Gupta, 1999; Piccinelli et al., 1995; Pigott und Seay, 1999; Stein et al., 1995; Zohar et al., 1992) auch die Verhaltenstherapie (Simpson et al., 2004) umfassen. In Fällen, bei denen die pharmakologische Therapie mit SSRI unzureichend war, wurde darüber hinaus auch eine Kombination aus SSRI und Antipsychotika z.B. Dopaminantagonisten mit Erfolg eingesetzt (McDougle et al., 1990; 1994; McDougle 1994).

Patienten, die auf die kombinierte Behandlung (SSRI & Antipsychotika) nicht ansprachen („therapieresistent“), zeigten nach ablativen Läsionen von Strukturen und Bahnen innerhalb der Basalganglien der thalamo-kortikalen Schleife rückläufige klinische Symptome (Lopes et al., 2004).

In der Behandlung von basalganglienassoziierten neurologischen Erkrankungen, wie z.B. M. Parkinson, konnten die ablativen Behandlungen weitestgehend durch die tiefe Hirnstimulation ersetzt werden: Einem reversiblen und anpassbarem Verfahren, welches zu ähnlichen Resultaten in Bezug auf das klinische Outcome führte (Schoorman et al., 2000; Breit et al., 2004; Deuschl et al., 2006; Krack et al., 2003; Temel und Visser-Vandewalle, 2004).

1.5 Die tiefe Hirnstimulation

In der folgenden tierexperimentellen Arbeit wird ein elektrisches Verfahren eingesetzt, die sogenannte deep brain stimulation (DBS) auch als „Hirnschrittmachertherapie“ bezeichnet.

Die „Hirnschrittmachertherapie“ ist ein bereits klinisch eingesetztes Verfahren für die Behandlung von Zwangserkrankten (Mallet et al., 2008). Da die Hirnschrittmachertherapie methodisch und auch inhaltlich eine wesentliche Rolle in der vorgelegten Arbeit zukommt, sei sie im folgenden kurz vorgestellt:

Seit der tierexperimentellen Einführung der tiefen Hirnstimulation durch den spanischen Neurophysiologen José Delgado in den 60-iger Jahren (Delgado, 1969) ist die „Hirnschrittmachertherapie“ kontinuierlich weiterentwickelt worden. Folgende Meilensteine waren für den klinischen Einsatz der tiefen Hirnstimulation (DBS) relevant:

- 1947: Die Einführung der stereotaktischen Technik durch Spiegel und Wycis bildete den Grundstein für die tiefe Hirnstimulation (Gabriel und Nashold, 1998; Bucy et al., 1964; Cooper, 1954; Iskandar und Nashold, 1995).
- 1969: Anwendung der ersten temporären Elektrodenimplantation bei einem Patienten mit Gesichtsschmerz. Kurze Zeit darauf erfolgte die erste Implantation des ersten Gerätes zur chronischen Thalamusstimulation gegen Tremor mit guten Ergebnissen (Hosobuchi et al., 1973).
- 1984: Fertigstellung des ersten implantierbaren Neurostimulators (Itrel[®], Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA).
- 1987: Erste Hochfrequenzstimulation im Nucleus ventralis intermedius des Thalamus bei parkinsonbedingten Tremor durch Benabid (Benabid et al., 1987).

- 1993: Erstmals die STN-Stimulation (Benazzouz et al., 1993) am MPTP-behandelten Affen.
- Im gleichen Jahr erfolgte auch der erste Einsatz am parkinsonerkrankten Menschen durch eine Forschungsgruppe in Grenoble (Pollack et al., 1993). Es gelang die günstige Beeinflussung mittels chronischer Stimulation von Rigor und Akinese. Der Effekt auf den Tremor war nicht so wirkungsvoll wie bei der thalamischen Stimulation.

Bis zum heutigen Tage (Stand Februar 2010) sind weltweit über 55000 Patienten mit der tiefen Hirnstimulation behandelt worden (Jens Kuhn et al., 2010). Hauptanwendungsgebiete sind die Parkinson-Krankheit (Deuschl et al., 2006), essentieller Tremor und Dystonien (Kupsch et al., 2006; Schuurman und Bosch, 2007).

Gegenwärtig in der Erprobung befinden sich Krankheiten wie Epilepsie, Zwangserkrankung, Depressionen oder Cluster-Kopfschmerz durch die tiefe Hirnstimulation zu behandeln (Mayberg, 2009; Schläpfer und Bewernick, 2009; Greenberg et al., 2006; Kupsch et al., 2002; Franzini et al., 2003; Hodaie et al., 2002; Sturm et al., 2003; Lozano et al., 2008; Heinze et al., 2009).

Die DBS stellt eine therapeutische und ethisch vertretbare (da reversible) Alternative zu ablativen psychochirurgischen Eingriffen dar. Gegenwärtig wurden weltweit 300 Patienten, die an Zwangserkrankung leiden, per tiefer Hirnstimulation behandelt (persönliche Mitteilung durch Prof. Kupsch, Januar 2010). Der modulative Charakter der DBS durch Eingreifen in die Netzwerke ist von entscheidendem Vorteil. Gegenwärtig wird postuliert, dass es durch die elektrische Stimulation zur reversiblen Hemmung der Nervenzellaktivität im Stimulationsgebiet kommt (Benazzouz et al., 2004; Meissner et al., 2005; Salin et al., 2002; Tai et al., 2003). Wahrscheinlich kommen dabei auch exzitatorische Einflüsse zum Tragen (Gradinaru et al., 2009). Ein weiterer Vorteil der DBS ist die Unversehrtheit von Strukturen, d. h. dass es zu keiner Läsion im Interventionsgebiet kommt, womit noch nachträglich die Möglichkeit für neurochirurgische Modulation auf Grund von Reversibilität bestehen bleibt. Sollte es zu einem Fortschreiten oder zu Nebenwirkungen im Rahmen der Behandlung kommen, so können diese durch Anpassung bzw. Veränderung von Parametern der tiefen Hirnstimulation nachträglich verändert werden. Diese Möglichkeiten bestehen für irreversible neurochirurgische Eingriffe nicht.

Dem zu Folge haben Eingriffe zur tiefen Hirnstimulation auf Grund des reversiblen Charakters ein geringeres Risiko im Vergleich zu chirurgischen Interventionen (Schuurman et al., 2000; Krack et al., 2003; Volkmann et al., 2007; Deuschl et al., 2006; Kupsch et al., 2006).

1.6 Anwendungen der tiefen Hirnstimulation bei Zwang

In den vergangenen Jahren wurde der Versuch unternommen, die hochfrequente DBS (HFS) in der Behandlung gegen Zwangserkrankungen zu etablieren. Verschiedene „case reports“ dokumentieren die Effekte der HFS auf den vorderen (anterioren) Anteil der Capsula interna (Abelson et al., 2005; Gabriels et al., 2003), den ventralen Ncl. caudatus (Aouizerate et al., 2004; Aouizerate et al., 2005) und den Ncl. accumbens sowie die ventrale Kapsel / ventrales Striatum (Greenberg et al., 2006; Rauch et al., 2006; Sturm et al., 2003) bei zwangserkrankten Patienten. So konnte auch durch neurochirurgisch-stereotaktische Eingriffe, die zur Symptomreduktion bei Betroffenen führten, eine Beteiligung des Ncl. accumbens nachgewiesen werden (Fontaine et al., 2004; Mallet et al., 2002; Sturm et al., 2003).

Des Weiteren gibt es auch Berichte über die Auswirkung der tiefen Hirnstimulation bei Parkinsonpatienten, welche komorbid an Zwang erkrankt waren. Hier kam es unter HFS ebenfalls zu einer Symptomreduktion der Zwangserkrankung (Fontaine et al., 2004; Mallet et al., 2002). Greenberg und Mitarbeiter gingen (2006) folgender Fragestellung nach: Führt die tiefe Hirnstimulation bei therapieresistenter Zwangsstörung auch noch nach drei Jahren zu einer signifikanten Besserung der Symptomatik und des Funktionsniveaus? Letztendlich konnte als Ergebnis ein Erfolg durch die tiefe Hirnstimulation verzeichnet werden, jedoch ist für eine genauere Betrachtung dieser Problematik eine größere kontrollierte Studie nötig (Greenberg et al., 2006).

Eine durch Mallet et al. kürzlich veröffentlichte Multicenterstudie, die bei 18 Patienten durchgeführt worden war, verzeichnete ebenfalls beeindruckende Ergebnisse: Bei dieser Studie wurde eine Symptomabschwächung von Zwang unter HFS des Ncl. subthalamicus anhand klinischer Tests nachvollzogen und dokumentiert.

Zu diesem Schluss kommt auch eine Studie von Okun et al., bei der fünf „therapierefraktäre“ zwangserkrankte Patienten teilgenommen hatten.

Hier wurden ebenfalls die positiven Auswirkungen der tiefen Hirnstimulation nachgewiesen, so wie auch die verschiedenen Lokalisationen im Tiefenhirnbereich zur möglichen therapeutischen Beeinflussung der Zwangserkrankung unter dem Gesichtspunkt der einfachen und flexiblen Durchführung, die die tiefe Hirnstimulation mit sich bringt (Okun et al., 2003).

Die Ergebnisse dieser Studien ermutigen, dass die HFS als mögliche effektive Behandlungsoption gegen Zwang eingesetzt werden kann, und dass die HFS des ventralen Striatums eine mögliche Abschwächung der Symptome bei Zwang hervorrufen könnte.

Die Inhomogenität (insbesondere zu Beginn dieser Arbeit) der gegenwärtigen Studienlage macht aber deutlich, dass hier weitere Anstrengungen unternommen werden müssen, um möglich positive Behandlungsstrategien zu entwickeln und die mit Zwangserkrankung assoziierten Hirnregionen zu identifizieren. Dieses Ziel könnte durch geeignete Tiermodelle verwirklicht werden. Zu Beginn dieser Arbeit lag keine Studie vor, die im Tiermodell die Auswirkungen der HFS auf nachgebildete Zwangssymptome in Ratten untersucht hatte. Gegenwärtig gibt es zwei Studien aus einem geeigneten Tiermodell: Van Kuyck et al. (2003) fanden in Ratten eher einen Anstieg als einen Rückgang des zwangserkrankten Verhaltens bei elektrischer Stimulation bzw. ablativen Läsionen des Ncl. accumbens. Folglich interpretierten die Autoren die Ergebnisse dahin gehend, dass die elektrische Stimulation des Ncl. accumbens weder für die Behandlung von Zwang noch dass das Tiermodell an sich Zwangserkrankung hinreichend repräsentiert. Eine andere nahelegende Erklärung für die Ergebnisse der van Kuyck et al.- Studie könnte sein, dass sie an Stelle der HFS LFS (low frequency stimulation) angewendet hatten; wohingegen die HFS typischerweise im klinischen Alltag zur Anwendung kommt und die Frequenz einen kritischen Faktor für die Verhaltenseffekte zeigt (Review: Perlmutter und Mink, 2006). 2008 erfolgte eine weitere Van Kuyck-Arbeit, bei der die HFS schließlich erfolgreich gegen nachgebildete Zwangssymptome in Ratten eingesetzt wurde, allerdings mit einer allgemeinen Reduktion des „behavioural outputs“ (Van Kuyck et al., 2008).

1.7 Das Quinpirol-induzierte Zwangsmodell der Ratte

In der vorliegenden Studie wird Quinpirol als auslösendes Agens für Zwangsverhalten bei Ratten verwendet. Dieses Tiermodell konnte als „Zwangstiermodell“ etabliert werden (Szechtman et al., 1998). Gegenwärtige Betrachtungen und Vergleiche zu anderen „Zwangstiermodellen“ wurden für dieses Tiermodell unternommen (Eilam und Szechtman, 2005; Joel, 2006; Man et al., 2004). Ratten, welche chronisch mit dem D2/D3-Rezeptoragonisten Quinpirol behandelt werden, entwickelten zwangsähnliches Verhalten, welches an den Kontrollzwang bei zwangserkrankten Patienten erinnert (Szechtman et al., 1998; 2001).

Das zwanghafte Verhalten präsentiert sich dem Beobachter dabei als ein selektives sich wiederholendes Aufsuchen einer limitierten Anzahl markierter Objekte in einem offenen Feld mit der Vollführung von spezifischen Bewegungsmustern an den bevorzugten (ausgewählten) Objekten.

Um Parallelen zwischen menschlichem und tierischem Zwangsverhalten genauer darstellen und eruieren zu können, werden bei Versuchstieren zwanghafte Attribute definiert.

Der Kontrollzwang im Tier lässt sich anhand von räumlich-zeitlichen Parametern im offenen Feld identifizieren und analysieren (Szechtman et al., 1998):

1. Die Objektauswahl
2. Die Rückkehrzeit zu den ausgewählten Objekten
3. Das Aufsuchen anderer Objekte
4. Die motorischen Rituale (zwanghafte Rituale)

Unter chronischer Applikation von Quinpirol wählen Ratten maximal 2 (Homebases) von 25 präsentierten Objekten im offenen Feld aus. Dabei suchen Versuchstiere, die mit Quinpirol behandelt werden, statistisch häufiger die bevorzugten Objekte auf, und kehren in kürzeren Zeitabständen zu diesen zurück, als Kontrolltiere.

Des Weiteren weisen Quinpirol-Ratten einen Rückgang innerhalb ihres normalen Verhaltens- und Bewegungsmusters auf und vollführen an den Homebases ein ritualisiertes Motorverhalten (Homebase Behaviour) (Golani et al., 1993; Szechtman et al., 1994 a,b).

Mit diesem Verhalten erfüllen sie die Kriterien der bei Menschen angewandten standardisierten Testverfahren, wie der Yale-Brown-Obsessive-Compulsive-Rating Scale (Y-BOCS: Goodman et al., 1989). Durch Gabe des selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitors Clomipramin, konnte das durch Quinpirol induzierte Zwangsverhalten, analog zur Behandlung zwangserkrankter Patienten, teilweise unterdrückt werden (Szechtman et al., 1998).

1.8 Arbeitshypothese

Bei Zwangserkrankten soll eine Störung innerhalb der in Abb. 1 dargestellten Schaltkreise vorliegen. Diese Störung zeichnet sich dadurch aus, dass der Ablauf der direkten Schleife dahin gehend verändert ist, dass es zu einer erhöhten Disinhibition kommt. Dies könnte erklären lassen, dass es bei Zwangserkrankten zur Aufrechterhaltung und ggf. Verstärkung von Verhalten bzw. Zwangsverhalten kommt (Mataix-Cols und van den Heuvel 2006). Eine Modulation dieser Feedbackschleife kann durch dopaminerge Neurone der SNc erfolgen, die entweder durch die Aktivierung von D1-Rezeptoren fördernd auf den direkten oder über die D2-Rezeptoren hemmend auf den indirekten Weg wirken (Alexander et al., 1990; Vitek und Giroux, 2000).

Die im Kapitel 1.3 zur Ätiopathogenese vorgestellten Human-Studien haben alle gemein, dass sie eine Korrelation zwischen Symptom und einer mehr oder weniger spezifischen neurobiologischen Dysfunktion aufzeigen. Tierexperimentelle Studien eignen sich, da bei allen Human-Studien eine kausale Verknüpfung zwischen Symptom und neurobiologischer Dysfunktion fehlt. Wir haben in unserer Arbeitsgruppe um Frau Professor Winter & Herrn Professor Kupsch die Auswirkungen unterschiedlicher Aktivitätszustände einzelner Kerngebiete auf Induktion oder Reduktion motorisch repetitiver Verhaltensanomalien in der Ratte untersucht. Zunächst wurde bei Ratten repetitives Verhalten pharmakologisch induziert und im Anschluss daran Elektroden bzw. Kanülen in die zu untersuchenden Areale implantiert. Über die implantierten Elektroden bzw. Kanülen konnte während der entsprechenden Testungstage entweder eine funktionelle Aktivitätsmodulation mittels Hochfrequenzstimulation bzw. über eine pharmakologische Inhibition durch selektive Applikation des GABA-Agonisten Muscimol in den entsprechenden Kerngebieten durchgeführt werden.

Durch diesen Aufbau sollte die Relevanz der untersuchten Kerngebiete in der Reduktion bereits existierenden repetitiven Verhaltens in Ratten untersucht werden. In einem anderen Ansatz haben wir, in Erweiterung zu vorherigen Experimenten unserer Kooperationspartnerin Daphna Joel aus Israel, zunächst die betreffenden Areale ablativ lädiert und die Auswirkungen dieser Läsion auf die Induktion repetitiven Verhaltens und somit die pathophysiologische Relevanz der untersuchten Kerngebiete in der Manifestation repetitiver Verhaltensanomalien dokumentiert. Bislang wurden durch unsere Arbeitsgruppe folgende Areale untersucht: Nucleus subthalamicus, Nucleus accumbens unterteilt in eine Schalen- und Kernregion, Globus pallidus unterteilt in einen inneren und äußeren Anteil.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Effekte der HFS des Ncl. subthalamicus auf zwanghaftes Verhalten im Quinpirol-Tiermodell bei zwangserkrankten Ratten untersucht. Der experimentelle Aufbau ermöglicht den Einfluss der HFS auf den Ncl. subthalamicus als mögliches neurologisches Ziel in der Behandlung von Zwangserkrankung und ihrer Mechanismen, die dem Einfluss des STN unterliegen, zu erörtern. Zum besseren Verständnis schloss sich eine Studie an, die die Auswirkungen der pharmakologischen Inaktivierung des STN durch Muscimol untersuchte (Winter et al., 2008). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen lediglich zum besseren Verständnis der eigenen Ergebnisse mit diskutiert werden.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Versuchstiere und Haltungsbedingungen

Für die Tierversuche wurden n = 18 männliche Wistarratten des Stammes HSDWIN: WU verwendet (Harlan-Winkelmann, Borcheln, Deutschland, Gewicht: 220-450 g während der Studie). Die Versuchstiere wurden während der gesamten Zeit der Versuche in temperatur- und feuchtigkeitskontrollierter Umgebung einzeln in standardisierten Käfigen gehalten. Die Fütterung erfolgte mit Altromin® 1324 Standarddiät (Altromin, Lage-Lippe, Deutschland), welches genauso wie Wasser frei zur Verfügung stand. Die Tiere unterlagen einem 12-stündigen Tag-Nacht-Rhythmus, mit einer Helligkeitsphase von 6.00 bis 18.00 Uhr. Die Temperatur des Tierstalls betrug konstant 18° C und die Luftfeuchtigkeit lag bei 50%.

Die in dieser Arbeit dargestellten Tierversuche erfolgten in Kooperation mit Daphna Joel, Tel Aviv University, Israel. Sie oblagen den Bestimmungen des Tierschutzgesetzes § 8 Absatz 1 und wurden von der Senatsverwaltung für Gesundheit in Berlin genehmigt. Die Anzahl der Versuchstiere sowie die Dauer der operativen Eingriffe wurden so kurz wie möglich gehalten.

2.2 Substanzenliste und Pufferlösungen

Substanz	Hersteller / Bezugsquelle
Natriumchlorid	Merck, Darmstadt, Deutschland
Quinpirol-HCl	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Pentobarbital-Natrium	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Paraformaldehyd	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Wasserstoffperoxid	Merck, Darmstadt, Deutschland
Technovit 5071	Heraeus Kulzer GmbH & Co. KG, Wehrheim/Ts., Deutschland
Natriumhydrogenphosphat	Merck, Darmstadt, Deutschland
di-Natriumhydrogenphosphat	Merck, Darmstadt, Deutschland
Zahnzement Technovit 5071	Heraeus Kulzer GmbH & Co. HG, Wehrheim/Ts., Deutschland
Entellan®	Merck, Darmstadt, Deutschland
Nissl-Reagens (Kresylviolett)	Merck, Darmstadt, Deutschland

Für die Perfusion wurde folgende Pufferlösung verwendet: PBS (phosphate buffer solution), Zusammensetzung für einen Liter: 9g Natriumchlorid, 2,63g Natriumdihydrogenphosphat, 29,1g Dinatriumhydrogenphosphat und Aquadest.

2.3 Geräte

Gerät	Hersteller / Bezugsquelle
Stereotaktischer Rahmen	Stoelting Co, Illinois, USA
Dentalbohrer BD Microlance™ 3 23 G x 1, Nr 16, 0,6 x 25 mm	Becton Dickinson GmbH, Deutschland
BD Discardit™ II 5 ml Luer	Becton Dickinson GmbH, Deutschland
Gefriermikrotom (Cryostat 1800)	Reichert-Jung, Deutschland

2.4 Apparatur und Behandlung

Vor den Experimenten wurden die Ratten für 2 Minuten täglich an 5 Tagen der Woche aus den Käfigen genommen. Mit Beginn des Experiments wurde den Ratten 2x wöchentlich (insgesamt 13 subkutane Injektionen) entweder physiologische Kochsalzlösung (Kontrollgruppe) oder Quinpirol (Quinpirol-Gruppe) injiziert. 15 Minuten nach jeder Injektion wurden die Tiere im offenen Feld platziert und ihr Verhalten auf Videoband für 30 Minuten (kontinuierlich) aufgezeichnet.

Das offene Feld bestand aus einer Glasplatte mit einer Größe von 140 cm x 140 cm und 20 cm Höhe, welches in 25 rechteckige Abschnitte (Subareale) unterteilt war, und zusätzlich 4 Plexiglaskästchen an festen Standorten aufwies (Szechtman et al., 1998).

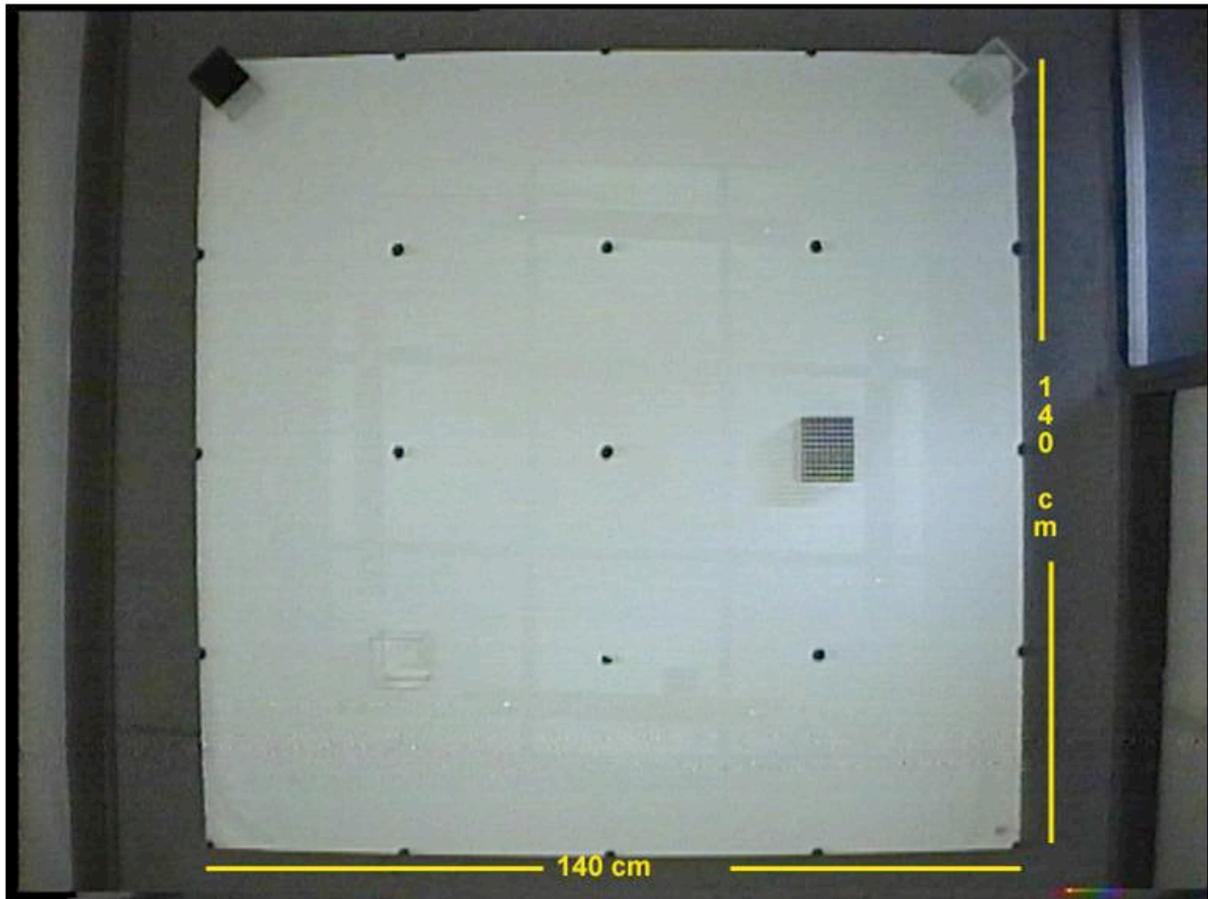


Abbildung 3: Offenes Feld

Für die Auswertung der Videobänder wurde ein Computer benutzt (TSE VideoMot 2 System, Technical & Scientific Equipment, Bad Homburg, Deutschland).

Folgende Messwerte wurden für jede Sitzung und Ratte betrachtet bzw. ausgewertet:

1. Zurückgelegte Gesamtstrecke
2. Gesamtzeit von Aktivität und Inaktivität
3. Frequenz der Stopps an jedem Abschnitt im offenen Feld
4. Durchschnittliche Rückkehrzeit zu einem gegebenen Ort
5. Gesamtzeit der Stopps/Aufenthalte zu gegebenen Orten
6. Reihenfolge der Besuche im offenen Feld
7. Lokomotion

Der Ort im offenen Feld, der die höchste Verweildauer aufwies, wurde für jedes Tier individuell als Homepage definiert (HB; Eilam und Golani, 1989) und das Zwangsverhalten wurde in Bezug zu dieser Homepage analysiert.

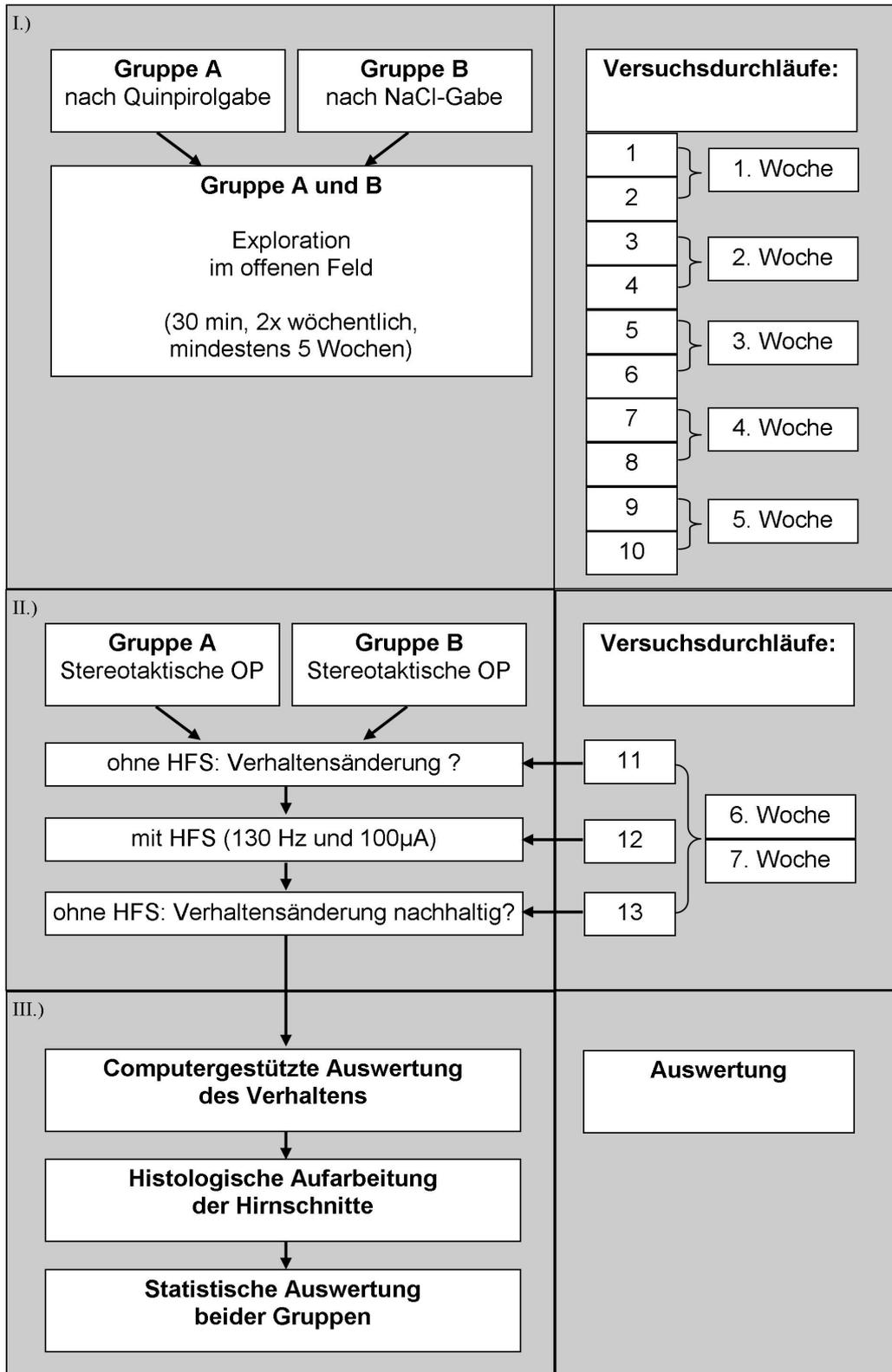
Analog zu Szechtman et al. (1998) präsentiert sich Zwangsverhalten, wenn die Ratten folgende drei Verhaltenskriterien erfüllen:

Die Ratte kehrt zu ihrer Homepage exzessiv häufiger und exzessiv schneller zurück und sucht weniger andere Orte auf, bevor sie zur HB zurückkehrt (im Vergleich zur Wahrscheinlichkeit, mit der sie im Durchschnitt ein Subareal aufsuchen würde). Das Verhalten kann durch die Analyse folgender drei Parameter dargestellt werden: Gesamtzahl der HB-Besuche, durchschnittliche Rückkehrzeit zur HB und die durchschnittliche Anzahl von Stopps bevor zur HB zurückgekehrt wird. Zusätzlich wurde eine Arithmetik verwandt, die die Vorhersage des Kontrollzwangs in relativer Unabhängigkeit von der Bewegung (Lokomotion) erlaubt, weil repetitive Gaben von Quinpirol zu einer Bewegungserhöhung/-verstärkung führen (Szechtman et al., 1994 a,b; Eilam und Szechtman, 1990; 1989; Szumlinski et al., 1997).

Zunächst wurde, für jede Ratte individuell, die erwartete Anzahl der Besuche in einem Versuchsdurchlauf durch die Anzahl der besuchten Örtlichkeiten geteilt. Im Folgenden wurde das Verhältnis von beobachteten zu erwarteten Homepage-Besuchen berechnet, indem man die Anzahl der HB-Besuche durch die erwartete Anzahl der Besuche teilte.

2.5 Design

Die Studie bestand aus 2 Phasen. In der ersten Phase erhielten die Ratten 10 Injektionen (2 Injektionen pro Woche mit einem 3-4 Tage testfreiem Abschnitt) à 0,5 mg/kg KG Quinpirol (n=14) oder Kochsalzlösung (n=4) gefolgt von Verhaltenstests (15 Minuten nach Injektion) im offenen Feld. Vorangegangene Arbeiten hatten gezeigt, dass die Effekte der chronisch-intermittierenden Quinpirolapplikationen ein Plateau nach 8-10 Injektionen erreichen (Einat und Szechtman, 1993; Szechtman et al., 1994 a,b; Szumlinski et al., 1997; Szechtman et al., 1998). Nach dem 10. Verhaltenstest wurden die mit Quinpirol behandelten Ratten (n=14) und die Kontrollgruppe (n=4) zufällig ausgewählt, um die HFS durchzuführen. Die Ratten, die der HFS unterzogen wurden, erhielten eine bilaterale Implantation von SNEX-Elektroden. Das folgende Schema veranschaulicht das Studiendesign für die Ratten, die einer HFS unterzogen wurden:



In der 2. Phase wurden die Auswirkungen der STN-HFS untersucht. Im Speziellen erhielten die Kontroll- und QNP-Ratten im HFS-Experiment weitere drei Kochsalz- bzw. QNP-Injektionen (2 Injektionen pro Woche), jede gefolgt von Verhaltenstests (Durchgang 11-13). Die HFS wurde während des 12. Durchgangs durchgeführt. Nach erfolgter operativer bilateraler Elektrodenimplantation wurden die Effekte der chirurgischen Manipulation eine Woche nach Elektrodenanlage eingeschätzt, um eine Heilung der Mikrotraumata, die durch die Implantation verursacht wurden, zu ermöglichen (Baunez et al., 2007; Bressand et al., 2002). Laut vorangegangenen Studien sind Erholungsintervalle von 3-4 Tagen zwischen den Durchgängen für eine Remission der vorübergehenden Effekte der HFS ausreichend (Baunez et al., 2005; Baunez und Robbins, 1999; Bergmann et al., 2004; Lee et al., 2004; 2006; Mehta et al., 2005; Meissner et al., 2002; 2003; 2001; 2004; Tai et al., 2003). Ferner zeigte der letzte Testdurchgang für die HFS eine Reversibilität der Behandlungsmanipulation.

2.6 Operation

Stereotaktische Operationen wurden nach dem 10. Durchgang unter Pentobarbital-Anästhesie (60 mg/kg KG, i.p.) durchgeführt. Für jede Operation wurde der Einschnitt 3,3 mm unter der Intraaurallinie durchgeführt. Es erfolgte die Elektrodenimplantation sowie die Implantation der Kanülen.

Zwei Elektroden (Concentric bipolar SNEX 100 mit Connector, RMI Woodland Hills, CA, USA) wurden bilateral in den STN – 3,8 mm posterior und 2,5 mm lateral des Bregma, sowie 7,6 mm ventral der Dura (Paxinos und Watson, 1998) implantiert. Die Elektroden wurden mit Stahlschrauben sowie Zahnzement (Technovit) an der Schädeloberfläche befestigt.



Abbildung 4: Ratte mit Stimulationselektroden

2.7 Systemische Wirkstoffapplikation

Quinpirol wurde in 0,9%-iger Kochsalzlösung aufgelöst, um eine Konzentration von 0,5 mg/ ml herzustellen. Anschließend wurde die Lösung subkutan unter die Nackenhaut, mit einer Dosis von 0,5 mg/ kg KG, injiziert. Die Kontrollratten erhielten das gleiche Injektionsvolumen mit physiologischer Kochsalzlösung.

2.8 Stimulation

Im 12. Durchgang wurden die Tiere unter der tiefen Hirnstimulation auf dem Versuchsfeld beobachtet. Die Stimulation erfolgte mit einem separaten Stimulator (Coulbourn Instruments, Allentown, PA, USA). Die implantierten Elektroden wurden via isoliertem Kabelsystem, welches von der Decke im Beobachtungsraum herunterhing, mit dem Stimulator verbunden. Die problemlose Kabelführung wurde mittels Drehgelenk und einer feinen Feder (mit minimalem Widerstand) umgesetzt, so dass es zu keiner Bewegungseinschränkung der Ratten im offenen Feld kam. Für die Stimulation wurden folgende Parameter verwendet:

Ein konstanter Spannungsmodus, eine Frequenz von 130 Hz und eine Impulsbreite von 60 μ sec sowie eine Stromstärke von 100 μ A, welches durch ein Computerprogramm mit der dazugehörigen Hardware umgesetzt wurde.

Diese Einstellungen erfolgten in Anlehnung an den klinischen Alltag (Moro et al., 2002) sowie an generelle Stimulationsparameter, die zur effektiven Stimulation des STN in anderen Studien verwendet wurden (Baunez et al., 2007; Benazzouz et al., 1995; Desbonnet et al., 2004; Meissner et al., 2003; Salin et al., 2004; 2006; Windels et al., 2000). Die Stromstärke von 100 μ A wurde auf Basis der minimalen Gewebsschädigung in Anlehnung an eine Arbeit von Harnack et al. (2004) gewählt.

Darüber hinaus zeigten vorangegangene Studien, dass bei 100 μ A verhaltens- und biochemische Veränderungen hervorgerufen werden können (eigene unveröffentlichte Daten: 50–300 μ A; Baunez et al., 2007: 50 μ A; Boulet et al., 2006: 60/200 μ A; Darbaky et al., 2003: 50/300 μ A; Desbonnet et al., 2004: 30/150 μ A). Zusätzlich haben wir in einer Pilotstudie herausgefunden, dass höhere Stromstärken während der HFS des STN zu einer Abnahme der Bewegung (Lokomotion) führen und somit den positiven Effekt in Bezug auf das Zwangsverhalten maskieren. Die Stimulation erfolgte mit Beginn der Verhaltensbeobachtung (15 min nach Quinpirol-Injektion) und wurde über 30 min fortgesetzt.

2.9 Histologie

Mit der histologischen Aufarbeitung der Rattengehirne wurde das Ziel der Verifikation der Lokalisation der Stimulationselektroden bzw. Kanülen im Kerngebiet des Nucleus subthalamicus verfolgt. Hierzu wurden die Gehirne zuerst fixiert und anschließend Kryostatschnitte der zu untersuchenden Hirnregion (STN) angefertigt.

Nachdem ein Versuchszyklus beendet war, wurden alle Versuchstiere mit Chloralhydrat (50 mg/kg KG gelöst in 0,9%-iger NaCl-Lösung) narkotisiert. Daraufhin erfolgte eine Thorakotomie, die mit der Freilegung des Herzens und der aufsteigenden Aorta verbunden war. Nach Inzision des linken Ventrikels und des rechten Atriums wurde über den linken Ventrikel eine Knopfkanüle, die mit einer Förderpumpe verbunden war, bis in die Aorta ascendens vorgeschoben. Über die Kanüle erfolgte die Perfusion mit 150 ml Pufferlösung (PBS) und in einem zweiten Schritt mit 150-200 ml einer 4%-igen Paraformaldehydlösung.

Nachdem der Sockel mit den eingelassenen Stimulationselektroden bzw. Kanülen vorsichtig entfernt wurde, erfolgte die Dekapitation mittels Guillotine und die Präparation des Gehirns.

Das Gehirn wurde behutsam dem Schädel entnommen und zur weiteren Fixation in ein zu diesem Zweck vorbereitetes Gefäß überführt, welches ebenfalls mit 4%-iger Paraformaldehydlösung gefüllt war. Eine Umlagerung der isolierten Rattengehirne in 20%-ige Saccharoselösung erfolgte nach 24 Stunden, mit dem Ziel der Kryoprotektion für das histologische Material. Die Gehirne wurden mit gekühltem Propanol, das mit Hilfe von flüssigem Stickstoff auf -70 °C herunter gekühlt wurde, eingefroren und anschließend auf Korkplättchen aufgefroren. Mittels eines Gefriermikrotoms wurden koronare Schnittserien (40 µm) angefertigt. Die Schnitte aus der Region des Nucleus subthalamicus wurden umgehend auf einen Objektträger aufgebracht und zu einem späteren Zeitpunkt gefärbt (Färbung nach Nissl).

Die auf Objektträger aufgetragenen Hirnschnitte wurden mithilfe einer Alkoholreihe dehydriert. Hierfür wurde das histologische Material für jeweils fünf Minuten beginnend mit destilliertem Wasser zunächst in eine aufsteigende und dann in eine absteigende Alkoholkonzentration überführt. Im Anschluss erfolgte eine fünfminütige Färbung mit Nissl-Reagens (Kresylviolett [Merck[®], Darmstadt, Deutschland] 1% in Aqua dest.; pH 3,6) und danach eine Spülung mit destilliertem Wasser. Es erfolgte eine Behandlung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und eine 15-minütige Spülung mit Xylol mit nachfolgender Lufttrocknung der Präparate. Abschließend wurden die Präparate mit einem Einbettungsmedium (Entellan[®]) eingedeckelt.

Die Verifikation für die richtige Lage der Elektroden erfolgte unter Zuhilfenahme des Atlas von Paxinos und Watson (1998). Nur Tiere, deren Elektroden innerhalb der anatomischen Grenzen des STN korrekt platziert worden waren, wurden in die statistische Auswertung mit einbezogen.

2.10 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm Sigmaplot 9[®] (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) für die gesamte Versuchsreihe und alle Tiere einheitlich durchgeführt. Die Überprüfung der Signifikanzen wurde anhand eines t-Tests für Versuchsphase 1 durchgeführt. Dieser Test wurde zur Auswertung des tierischen Verhaltens zwischen den Gruppen (Kontrollgruppe verglichen mit der Quinpirolgruppe im 10. Durchgang) eingesetzt. In der zweiten Versuchsphase wurde eine einfache Varianzanalyse mittels One-Way-ANOVA-Test durchgeführt. Hier sollten die unterschiedlichen Behandlungsbedingungen innerhalb einer Gruppe (10., 12. Durchgang) verglichen werden. Zeigten sich hier signifikante Unterschiede, so wurde der Holm-Sidak-Post-Hoc-Test als paarweiser multipler Vergleichstest angewendet. Ein Wahrscheinlichkeitslevel für p von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

3. ERGEBNISSE

Im Kapitel zur Histologie wurde bereits erwähnt, dass lediglich die Ergebnisse der Ratten mit korrekter Platzierung der Elektroden im Kerngebiet des STN einbezogen wurden. Wie in Abbildung 5A zu erkennen ist, endet die Spitze der Elektrode (hier als Artefakt zu sehen) im STN. Außerdem zeigt sie eine schematische Rekonstruktion der Elektroden im Kerngebiet des STN (Abbildung 5B). Vier der mit Quinpirol behandelten Ratten aus der STN-Stimulationsgruppe wurden aufgrund einer fehlerhaften Lokalisation der Elektroden bzw. Dysfunktion ausgeschlossen. Damit wurden in die endgültige Auswertung 10 Ratten aus der STN-Stimulationsgruppe, sowie 4 Ratten aus der Kochsalz-Stimulationsgruppe einbezogen.

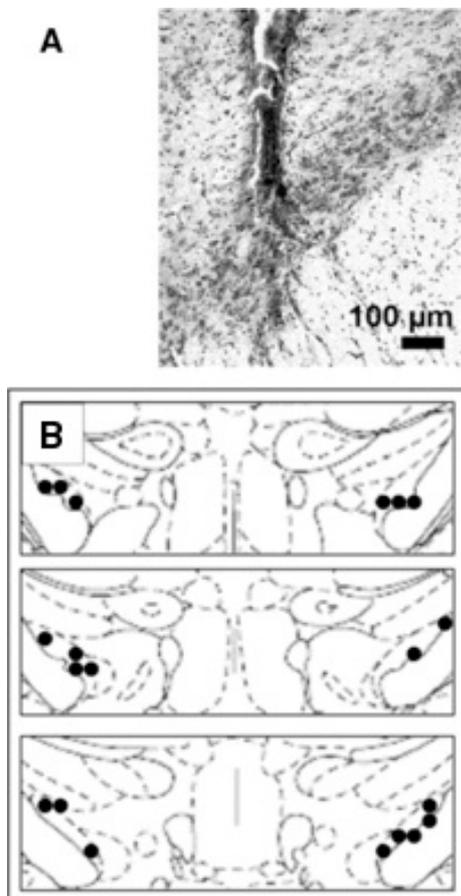


Abbildung 5:

A: Histologisches Präparat nach Nissl-Färbung mit Lage der Elektrode
B: Schematische Rekonstruktion der Elektrodenlage bei einer Ratte mit repräsentativer Elektrodenlage

3.1 Der durch Quinpirol verursachte Kontrollzwang

Die chronisch-intermittierende Quinpirolapplikation führt zu einer Induktion zwanghaften Verhaltens. Dieses lässt sich anhand folgender drei Kriterien nachvollziehen (Szechtman et al., 1998):

1. Mit Quinpirol behandelte Ratten suchten ihre Homebase signifikant häufiger auf als mit Kochsalzlösung behandelte Kontrolltiere gemessen in der totalen Besuchsfrequenz an der Homebase ($*P < 0,05$, t-Test; Abb. 6A) und in dem Verhältnis tatsächlicher zu erwarteter Homebase-Besuche ($*P < 0,05$, t-Test; Abb. 6B).
2. Die durchschnittliche Rückkehrzeit zur Homebase war mehr als 10-mal kürzer bei Quinpirol-Ratten als bei der Kontroll-Gruppe ($*P < 0,05$, t-Test; Abb. 6C).
3. Quinpirol-behandelte Ratten suchten nur wenige Orte im offenen Feld auf, bevor sie zu ihrer Homebase zurückkehrten. Im Gegensatz dazu suchten die mit Kochsalzlösung behandelten Ratten fast 3-mal mehr andere Orte im offenen Feld auf, bevor sie zur Homebase zurückkehrten ($*P < 0,05$, t-Test; Abb. 6D).

Die totale Distanz, welche Kontrolltiere und QNP-behandelte Ratten während des 10. Durchgangs zurücklegten zeigt, dass QNP die Lokomotion signifikant erhöht ($*P < 0,05$, t-Test; Abb. 7A).

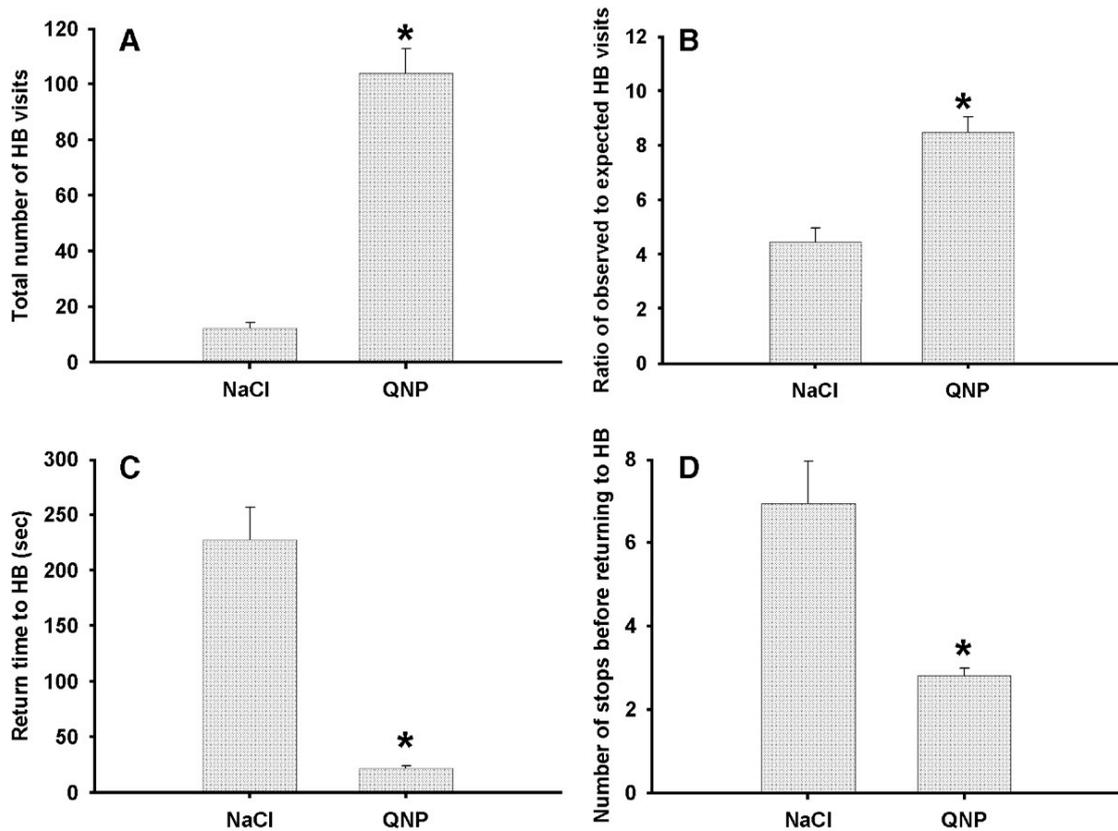


Abbildung 6:

- A: Gesamtzahl der Homebase-Besuche
- B: Verhältnis beobachteter zu erwarteter Homebase-Besuche
- C: Rückkehrzeit (s) zur Homebase
- D: Anzahl der Stopps vor der Rückkehr zur Homebase

(* kennzeichnet signifikanten Unterschied: $P < 0,05$, t-Test)

3.2 Auswirkungen der Hochfrequenzstimulation auf den Quinpirol-induzierten Kontrollzwang

Kontrollgruppe:

Die HFS des STN hatte keine Effekte auf die Kontrollratten (siehe Tabelle 1): Dies kann anhand der Rückkehrfrequenz, der Rückkehrzeit zur HB als auch der Anzahl der anderen aufgesuchten Orte im offenen Feld, bevor zur HB zurückgekehrt wurde, nachvollzogen werden. Zusätzlich hatte die HFS keinen Effekt auf die Lokomotion in den Kontrolltieren.

Quinpirol-Gruppe:

Die HFS des STN hatte keine Effekte auf die Lokomotion in QNP-behandelten Ratten, was sich an der totalen Distanz, die die Ratten während des 10., 12. und 13. Durchgangs zurücklegten, zeigte ($F(2,29)=2,61$, $P=0,10$, Abb. 7B).

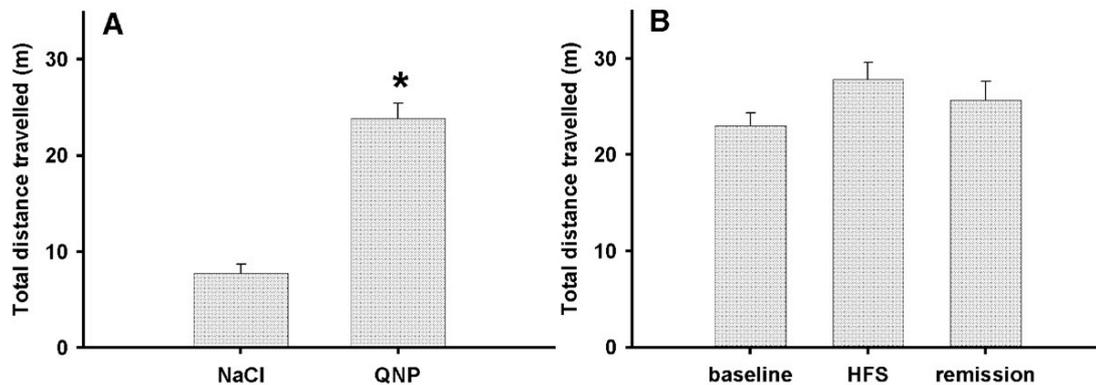


Abbildung 7:

A: Totale Distanz, die Kontrolltiere und QNP-behandelte Ratten während des 10. Durchgangs zurücklegten

B: Totale Distanz, die von QNP-behandelten Ratten im 10., 12. und 13. Durchgang zurückgelegt wurde

(* kennzeichnet signifikanten Unterschied: $P<0,05$, t-Test)

Unter HFS des STN kam es zu einer vorübergehenden Abschwächung des QNP-induzierten Zwangsverhaltens (Abbildung 8A-D), was durch 4 Messgrößen dokumentiert ist:

Die mit Quinpirol behandelten Ratten suchten unter HFS (12. Durchgang) ihre HB signifikant weniger auf, als sie das zuvor noch ohne HFS getan hatten (Durchgang 10 und 13, $F(2,29)=9,98$, $P<0,05$, Abb. 8A). Das Verhältnis tatsächlicher zu erwarteter Homebase-Besuche war signifikant niedriger unter HFS (12. Durchgang) als ohne HFS (10. und 13. Durchgang, $F(2,29)=8,18$, $P<0,05$, Abb. 8B)

- 1.) Die durchschnittliche Rückkehrzeit zur Homebase war zwei mal länger bei Quinpirol-Ratten unter Hochfrequenzstimulation als bei denselben Ratten ohne HFS ($F(2,29)=9,79$, $P<0,05$, Abb. 8C).

2.) Quinpirol-behandelte Ratten, die mit Hochfrequenzstimulation behandelt wurden, besuchten zwei mal häufiger andere Orte im offenen Feld, bevor sie wieder zur Homebase zurückkehrten als noch zuvor ohne HFS (F(2,29)=15,071, $P<0,05$, Abb. 8D).

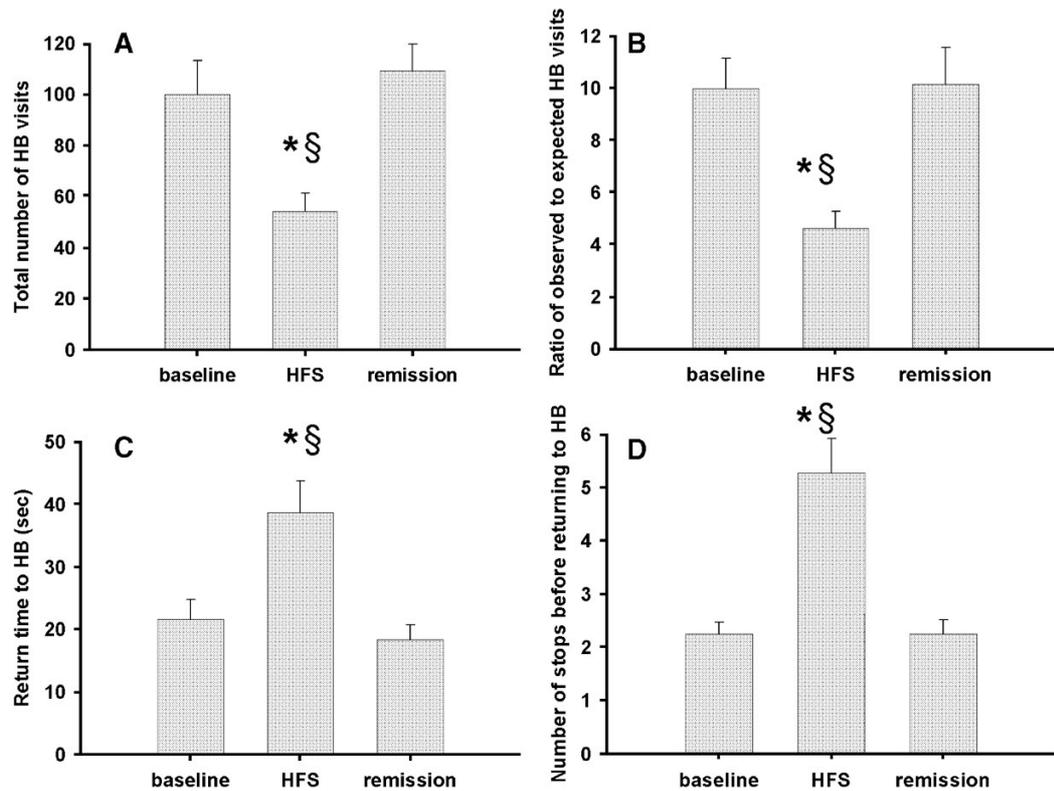


Abbildung 8:

- A: Gesamtzahl der Homebase-Besuche
- B: Verhältnis beobachteter zu erwarteter Homebase-Besuche
- C: Rückkehrzeit (s) zur Homebase
- D: Anzahl der Stopps vor der Rückkehr zur Homebase

(* kennzeichnet signifikanten Unterschied: $P<0,05$ gegen baseline, t-Test)
 (§ kennzeichnet signifikanten Unterschied: $P<0,05$ gegen remission, Varianzanalyse mittels One-Way-ANOVA-Test, gefolgt von Holm-Sidak-Post-Hoc-Test)

	Zurückgelegte Distanz in m	Gesamtzahl der HB-Besuche	Verhältnis beobachtete/erwartete HB-Besuche	Rückkehrzeit zur HB in sec	Anzahl von Stopps vor Rückkehr zur HB
HFS					
Durchgang 10	7.0 +/- 0.7	11.7 +/- 4.2	4.3 +/- 0.8	219.2 +/- 66.2	5.1 +/- 0.7
Durchgang 12	8.8 +/- 0.8	13.0 +/- 9.5	5.2 +/- 2.4	244.6 +/- 94.5	5.0 +/- 1.4
Durchgang 13	5.8 +/- 1.1	11.3 +/- 4.5	4.0 +/- 1.3	309.9 +/- 127.9	6.3 +/- 1.5
ANOVA-Test	F(2,11)=0.24 P=0.16	F(2,11)=0.53 P=0.61	F(2,11)=0.43 P=0.67	F(2,11)=2.11 P=0.2	F(2,11)=1.88 P=0.23

Tabelle 1: Darstellung geeigneter Parameter für Kontrollzwang und Lokomotion unter HFS des Ncl. Subthalamicus



Abbildung 9: Quinpirol-Ratte ohne tiefe Hirnstimulation



Abbildung 10: Quinpirol-Ratte mit tiefer Hirnstimulation

4. DISKUSSION

4.1 Übersicht

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer Studie, die die Effekte der HFS und der pharmakologischen Inaktivierung (Winter et al., 2008) des STN im Quinpirol-Tiermodell für Zwangskrankheit untersuchte. Zehn Injektionen des D2/D3-Agonisten Quinpirol (zweimal wöchentlich s.c. appliziert) führten zu einem quantifizierbaren Zwangsverhalten in den behandelten Ratten (Szechtman et al., 1998; 2001). So suchten die mit Quinpirol behandelten Ratten im Vergleich zur Kontrollgruppe die Homebase exzessiv häufiger und schneller auf. Sie hielten sich nur an wenigen anderen Orten auf, bevor sie zur Homebase zurückkehrten. Zusätzlich zum Zwangsverhalten entwickelten die mit Quinpirol behandelten Ratten eine Sensibilisierung für Lokomotion, welche sich in einer erhöhten Bewegungsaktivität widerspiegelte (Culver et al., 2000; Einat et al., 1996; Einat und Szechtman, 1993; Szechtman et al., 1994b; Szechtman et al., 1994a; Szumlinski et al., 1997).

Folgende Messwerte wurden für jede Ratte und Sitzung ausgewertet:

1. Zurückgelegte Gesamtstrecke
2. Gesamtzeit von Aktivität und Inaktivität
3. Frequenz der Stopps an jedem Abschnitt im offenen Feld
4. Durchschnittliche Rückkehrzeit zu einem gegebenen Ort
5. Gesamtzeit der Stopps/Aufenthalte zu gegebenen Orten
6. Reihenfolge der Besuche im offenen Feld
7. Lokomotion

Der Ort im offenen Feld, der die höchste Verweildauer aufwies, wurde für jedes Tier individuell als Homebase definiert (HB; Eilam und Golani, 1989) und das Zwangsverhalten wurde in Bezug zu der Homebase analysiert. Analog zu Szechtman et al. (1998) präsentiert sich Zwangsverhalten, wenn die Ratten folgende drei Verhaltenskriterien erfüllen:

Die Ratte kehrt zu ihrer Homebase exzessiv häufiger und schneller zurück und sucht weniger andere Orte auf, bevor sie zur HB zurückkehrt (im Vergleich zur Wahrscheinlichkeit, mit der sie im Durchschnitt ein Subareal aufsuchen würde). Das Verhalten konnte durch die Analyse folgender drei Parameter dargestellt werden: Gesamtzahl der HB-Besuche, durchschnittliche Rückkehrzeit zur HB und die durchschnittliche Anzahl von Stopps bevor zur HB zurückgekehrt wird. Zusätzlich wurde eine Arithmetik verwandt, die die Vorhersage des Kontrollzwangs in relativer Unabhängigkeit von der Bewegung (Lokomotion) erlaubt (Szechtman et al., 1994 a,b; Eilam und Szechtman, 1990; 1989; Szumlinski et al., 1997).

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte eine bilaterale Elektrodenimplantation im Ncl. subthalamicus, um die Auswirkungen der HFS auf die nachgebildete Zwangserkrankung in Ratten zu untersuchen. In die Auswertung wurden nur Ratten mit histologisch verifizierter Elektrodenlage einbezogen: Insgesamt 10 Ratten aus der STN-Stimulationsgruppe sowie vier Ratten aus der Kochsalz-Stimulationsgruppe.

Die Stimulation wurde mit Beginn der Verhaltensbeobachtung begonnen (15 min nach Quinpirol-Injektion) und über 30 min fortgesetzt. Unter HFS kam es zu einer Reduktion des nachgebildeten Zwangsverhaltens in den mit Quinpirol behandelten Ratten, jedoch zu keiner Abnahme der Lokomotion.

In der hier vorliegenden Arbeit hatte die HFS des STN keine Auswirkungen auf das Verhalten sowie die Lokomotion in gesunden Kontrollratten. Die Auswahl geeigneter Stimulationsparameter für diese Arbeit erfolgte in Anlehnung an die klinische Situation und an Vorarbeiten von Baunez et al., (2007); Benazzouz et al.,(1995); Desbonnet et al., (2004); Meissner et al., (2003); Salin et al., (2004; 2006); Windels et al., (2000), mit einem konstanten Spannungsmodus, einer Frequenz von 130 Hz und einer Impulsbreite von 60 μ sec (Moro et al., 2002) sowie einer Stromstärke von 100 μ A. Die Stromstärke wurde mit dem Ziel der minimalen Gewebsschädigung gemäß Harnack et al. (2004) gewählt. In einer Pilotstudie fanden wir heraus, dass es bei höheren Stromstärken (150 μ A) während der STN-HFS zu einer Abnahme der Lokomotion in Ratten kam und somit der symptomreduzierende Effekt in Bezug auf das nachgebildete Zwangsverhalten ggf. maskiert wurde.

4.2 Kontrollzwang unter HFS

Wesentliche Ergebnisse der gegenwärtigen Studie umfassen, dass die HFS des STN Zwangsverhalten in QNP-Ratten abschwächte. Die HFS des STN hatte keinen Effekt auf die Lokomotion QNP-behandelter Ratten. Dies legt nahe, dass die Abschwächung der nachgebildeten Zwangshandlungen nach STN-HFS auf einen Stimulationseffekt zurückzuführen ist, welcher dem Zwangsverhalten entgegen wirkt und somit keinen unspezifischen Effekt auf die Bewegung (Lokomotion) darstellt.

Weiterhin war der Effekt, der dem Zwangsverhalten durch STN-HFS entgegenwirkte, reversibel, was dadurch dargestellt wurde, dass Zwangshandlungen das Ausmaß vor Stimulation (im 13. Durchgang, welcher sich der Stimulationsphase im Durchgang 12 anschloss) wieder erreichten. Es ist zudem unwahrscheinlich, dass die Unterschiede im Verhalten der Ratten zwischen Stimulation- und Remissionsphasen durch die Operation an sich bedingt sind (7. bzw. 10. - 11. Tag). Folgende Punkte sollen diese Beobachtungen verdeutlichen:

1. Es traten keine Unterschiede im Zwangsverhalten der Ratten im 10. Durchgang (vor OP) und 11. Durchgang auf, was darauf hindeutet, dass drei bis vier Tage post operationem die OP-Effekte das Verhalten der Ratten nicht mehr beeinflussten.
2. Zu diesem Zeitpunkt waren die durch Elektrodenimplantation bedingten Gewebsverletzungen und Entzündungsreaktionen vermutlich größtenteils verheilt. Dies lässt sich aus weiteren Studien ableiten, in denen der Vergleich zwischen STN-HFS und einer Läsion des STN untersucht wurde. Es konnten hierbei differentielle Verhaltensweisen (Baunez et al., 2007) sowie elektrophysiologische Effekte für die HFS des STN (Bressand et al., 2002) im Gegensatz zu einer Läsion im selben Kerngebiet dargestellt werden.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Annahme, dass im HFS-Experiment keine nennenswerten Gewebsveränderung zwischen Durchgang 12 (HFS) und Durchgang 13 (Remission) vorhanden waren. Bemerkenswert ist, dass die Effekte der HFS sofort mit Beginn der Stimulation beobachtet werden konnten, wohingegen in zwangserkrankten Patienten die zwangsmindernden STN-HFS-Effekte verzögert auftraten (Fontaine et al., 2004; Mallet et al., 2002; 2008; Sturm et al., 2003).

Diese Diskrepanz könnte die Spezifität des Stimulationsareals beim Menschen oder vorbestehende pathologische Veränderungen bzw. Komorbiditäten widerspiegeln (z.B. Morbus Parkinson).

Zwangssymptome wurden durch die STN-HFS im Quinpirol-Tiermodell für Zwangskrankheit vermindert. Dieses Tiermodell simuliert eher eine dopaminerge Hyperaktivität als eine Hypoaktivität. Dies unterstreicht, dass die HFS therapeutische Effekte auch bei „Dopaminüberschußsyndromen“ hervorrufen könnte und nicht ausschließlich dem an Parkinson erkrankten Gehirn vorbehalten sein muss. Außerdem legen die tierexperimentellen Ergebnisse nahe, dass sich HFS-Effekte bei Gesunden im Vergleich zu z.B. Parkinsonerkrankten unterscheiden (Salin et al., 2002; Windels et al., 2000). Dies entspricht z.B. dem Weiteren klinischen Einsatz der DBS bei Erkrankungen wie Essentieller Tremor, Dystonie, Depression, Epilepsie, allesamt Erkrankungen ohne Dopamin-Defizit.

Obwohl das neurologische Korrelat des QNP-induzierten Zwangsverhaltens noch nicht bekannt ist, zeigte die wiederholte intermittierende Gabe gleicher Dosen von QNP, die auch in der hier vorliegenden Arbeit angewendet worden sind, dass es sowohl die Funktionsweise der Basalganglien als auch der thalamokortikalen Schleife, die an motorischen Abläufen und Zwangsverhalten beteiligt sind, verändert haben könnte (Carpenter et al., 2003; Richards et al., 2005; 2007). Es wird spekuliert, dass die Aktivität der direkten und indirekten Schleife durch wiederholte intermittierende QNP-Gaben verändert worden sein könnte. Als Folge dessen könnte es zu einer Beeinträchtigung der Balance zwischen diesen beiden gekommen sein (Perreault et al., 2006).

Zudem besteht die Möglichkeit, dass die HFS des STN subthalamische Axone erregt (Desbonnet et al., 2004), welche die Lokomotorregionen im Hirnstamm versorgen (Hamani et al., 2004). Eine Aktivierung dieser Axone per HFS könnte die Effekte der verminderten Lokomotion maskiert haben, hervorgerufen durch eine HFS-induzierte Inhibition der STN Neurone (Benazzouz et al., 2004; Meissner et al., 2005; Salin et al., 2002; Tai et al., 2003). Darüber hinaus zeigen Ergebnisse von McIntyre et al. (2004 a,b), dass eine effektive tiefe Hirnstimulation im STN (-3 V; 0.1 ms; 150 Hz), welche sich eigentlich innerhalb der Grenzen des Kerns befinden sollte, das umliegende Gewebe miterfassen kann, was zu einem vergrößerten Stimulationsareal über die Grenzen des STN hinaus führt.

Das Stimulationsareal bzw. erfasste Stimulationsvolumen kann sich durch graue und weiße Substanz als auch durch minimale Abweichungen der Elektroden spitze (durchschnittlich 1 mm) ändern. Selbst wenn sich die Elektroden spitze innerhalb des STN befindet, können so unterschiedliche andere Nervenanteile miterfassen werden.

Gegenwärtig gibt es vier verschiedene Erklärungsmodelle über die Funktionsweisen der tiefen Hirnstimulation:

1. Durch die Hochfrequenzstimulation kommt es in der Nähe der Stimulationselektrode zu einer Blockade von spannungsabhängigen Ionenkanälen an den Nervenzellmembranen. Es kommt zu einem sogenannten Depolarisationsblock (Beurrier et al., 2001).
2. Die unphysiologischen Hochfrequenzsignale, die an der Elektroden spitze entstehen, maskieren krankhaft veränderte Nervenzellaktivitäten [Jamming] (Montgomery und Baker, 2000).
3. Durch die hochfrequente Stimulation kommt es zu einer Erschöpfung des Transmitterpools (synaptische Depression) an efferenten Axonen und damit zu einer Hemmung synaptischer Übertragungen im Projektionskern (Brock et al., 1952; Zucker und Regehr, 2002).
4. Aufgrund der antidromen Erregung inhibitorischer Afferenzen, welche die Neurone im stimulierten Kerngebiet hemmen, kommt es zur Freisetzung von GABA (GABAerge Hemmung) (Dostrovsky et al., 2000).

Die Mechanismen der HFS könnten mit einer Reduktion der neuronalen Aktivität im STN zusammenhängen. Welche Mechanismen zu einer Abschwächung des Kontrollzwangs führen, sind gegenwärtig nicht geklärt. Die HFS des STN dämpft möglicherweise die Aktivität von subthalamischen Neuronen, könnte aber zugleich STN-Efferenzen verstärkt aktivieren, was wiederum zu einer antidromen Aktivierung der Neurone anderer Kerne führen könnte, deren Axone durch den STN ziehen (Hashimoto et al., 2003; Maurice et al., 2003). Neuronale Veränderungen, die vermutlich durch wiederholte intermittierende QNP-Gaben hervorgerufen worden sein könnten, und für die wir in dem hier vorliegenden Studiendesign keine biochemischen Beweise liefern können, könnten möglicherweise durch die HFS des STN antagonisiert werden, was durch zukünftige Studien untersucht werden könnte.

Trotz verschiedenster Erklärungsansätze kann festgehalten werden, dass es bei den erkrankten Tieren zu einer „Normalisierung“ des nachgebildeten Kontrollzwangs kam. Die gegenwärtigen Ergebnisse, wonach die HFS des STN dem tierexperimentellen Kontrollzwang entgegenwirken, stimmen mit anderen Arbeiten überein, die den Ncl. subthalamicus als Schlüsselstruktur der indirekten Schleife untersucht hatten (Alexander et al., 1986; Alexander und Crutcher, 1990; Benazzouz und Hallet, 2000; Joel und Weiner, 1997). So konnte gezeigt werden, dass bei gesunden Ratten nach HFS des STN eine Aktivitätsabnahme anderer Basalganglienkerne beobachtet werden kann (Benazzouz et al., 1995); ein Effekt, welcher nach gegenwärtigem Verständnis unter Zuhilfenahme anatomisch-funktioneller Modelle der Basalganglienverschaltungen eher zu einem Aktivitätsanstieg als zu einer -abnahme des Verhaltens führen müsste (Albin et al., 1989; Baxter et al., 1996; Joel und Weiner, 1997; Parent und Hazrati, 1995; Saxena und Rauch, 2000). So scheint es, dass die derzeitig bestehenden Modelle zur Basalganglienverschaltung nicht mit den gegenwärtigen Ergebnissen in Einklang gebracht werden können (Marsden und Obeso, 1994). Klinische Daten zeigen, dass die STN-HFS zu einer Abnahme des Zwangsverhaltens in Parkinsonpatienten führt (Fontaine et al., 2004; Mallet et al., 2002). Eine im November 2008 veröffentlichte Multicenterstudie, in welche 18 Patienten einbezogen wurden, von denen acht Patienten als schwer erkrankt also als „therapieresistente Zwangserkrankung“ eingestuft worden waren, zeigte dass es unter DBS des Ncl. subthalamicus ebenfalls zu einer Symptomabschwächung kam (Mallet et al., 2008).

4.3 Muscimol-Ergebnisse

Es sind Ergebnisse zur pharmakologischen Inaktivierung des Ncl. subthalamicus via Muscimol, einem GABA-A-Rezeptoragonisten, durch Winter et al. (2008) publiziert worden. Zu diesem Zweck wurden bilateral Kanülen in den Ncl. subthalamicus implantiert, über welche die Mikroinjektion des Muscimols durchgeführt werden konnte. Nur Ratten mit histologisch verifizierter Kanülenlage wurden in die Ergebnisse einbezogen (10 Muscimol-Ratten und fünf Kontrolltiere). Diese Ergebnisse sind nicht Gegenstand der hier vorgestellten Dissertation ergänzen aber inhaltlich die vorliegende Arbeit. Sie sollen im Folgenden der Vollständigkeit halber kurz erwähnt werden. Details bei Winter et al. (2008).

Kontrollratten:

Die pharmakologische Beeinflussung des STN per intrazerebraler Mikroinjektion mit Muscimol, in den Dosierungen 0,01 µg, 0,005 µg sowie 0,001 µg pro 0,5 µl pro Seite, zeigte für alle Injektionen einen dosisabhängigen Effekt auf die Lokomotion. Die niedrigste Dosis (0,001 µg/ Seite), die in der Versuchsreihe zum Einsatz kam, zeigte keinen Effekt bei den Kontrollratten. Hingegen zeigten die anderen Dosierungen (0,01 und 0,005 µg/ Seite) jeweils eine Abnahme für die Parameter „Totale Distanz“, „Gesamtanzahl der Homepage-Besuche“ und die „Rückkehrzeit zur Homepage“. Bemerkenswert ist, dass Muscimol in allen drei getesteten Dosierungen keinen Effekt auf Verhaltensmessungen hatte, die unabhängig von Lokomotion sind. Im Folgenden sind dies: „Verhältnis beobachteter zu erwarteter Homepage-Besuche“ und die „Anzahl der Stopps vor der Rückkehr zur Homepage“.

Quinpirol-Ratten:

Die intrazerebrale Mikroinjektion von Muscimol in der höchsten Dosierung (0,01 µg/ Seite) führte zu einer signifikanten Abnahme der Lokomotion, wohingegen die zwei niedrigeren Dosierungen (0,005 und 0,001 µg/ Seite) keinen Effekt auf die Lokomotion hatten.

Der Kontrollzwang wurde durch Muscimol dosisabhängig beeinflusst. Die Anzahl der Homepage-Besuche wurde durch die beiden höheren Dosierungen (0,01 und 0,005 µg/ Seite) reduziert aber nicht durch die niedrigste Dosierung (0,001 µg/ Seite).

Bei dem Verhältnis von beobachteten zu erwarteten Homepage-Besuchen zeigte sich für alle drei Dosierungen eine signifikante Abnahme für das Zurückkehren zur Homepage. Die durchschnittliche Rückkehrzeit zur Homepage wurde durch die höchste Dosierung von Muscimol (0,01 µg/ Seite) signifikant verlängert, nicht aber für die beiden niedrigeren Dosierung (0,005 und 0,001 µg/ Seite). Eine erhöhte Anzahl an Stopps bevor die Rückkehr zur Homepage erfolgte, wurde für die beiden höheren Dosierungen beobachtet (0,01 und 0,005 µg/ Seite), nicht aber für die niedrigste Dosierung (0,001 µg/ Seite).

Die Übertragbarkeit der Musicimol-Ergebnisse auf die Ergebnisse der HFS ist schwierig. So kam es bei der pharmakologischen Inaktivierung des Ncl. subthalamicus via Muscimol zu einer Abnahme der Lokomotion sowohl bei den Kontroll- als auch Quinpirol-Ratten, wohingegen die HFS in der hier vorliegenden Arbeit keine Einflüsse auf die Lokomotion gezeigt hatte. Allerdings konnte durch den Einsatz von höheren Stromstärken während der HFS eine Abnahme der Lokomotion hervorgerufen werden, was wir in einer Pilotstudie feststellten. Die HFS wie auch die pharmakologische Inaktivierung des STN via Muscimol zeigten ähnliche Auswirkungen auf den Kontrollzwang und führten beide zu einer Reduktion der Symptome. Möglicherweise rufen beide Verfahren auf unterschiedliche Weise einen ähnlichen Effekt auf Systemebene hervor: So dokumentieren einige Veröffentlichungen eine Blockade der neuronalen STN-Aktivität unter Muscimol-Applikation, was zu einer Abnahme oder sogar zum Verstummen der STN-Funktion führte (Baufreton et al., 2001; Smith und Grace, 1992). Unter HFS des STN wurde eine verminderte neuronale Aktivität der STN-Neurone sowie erhöhte Aktivität von STN-Efferenzen, welche gleichzeitig zu einer antidromen Aktivierung anderer Neurone führen könnte, die durch den STN ziehen, beobachtet (Hashimoto et al., 2003; Maurice et al., 2003).

4.4 Schlussfolgerung

Die gegenwärtige Arbeit demonstriert spezifische und selektive Effekte der HFS des STN, die dem Zwang im Rattenmodell für Zwangserkrankung entgegenwirken. Unabhängig von der grundsätzlichen Frage der Translation präklinischer Daten in die Klinik, reihen sich diese Ergebnisse nahtlos in vorangegangene Berichte über die Abschwächung von Zwangssymptomen in Parkinson- als auch zwangserkrankten Patienten ein, die zeigen, dass die HFS des STN wirksam in der Abschwächung von Symptomen zwangserkrankter Patienten sein könnte. Die hier vorgestellten Ergebnisse öffnen Perspektiven für weitere Studien über die Effekte der STN-HFS im Vergleich zu den Effekten weiterer Hirnareale unter HFS, die ebenfalls potentiell relevant für die Zwangserkrankung sein könnten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Zwangserkrankung ist eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen, die z.B. mit Kontrollzwang und Zwangsvorstellungen, sowie mit einer erheblichen Lebensqualitätseinbuße einhergehen. Funktionell bildgebende Methoden haben gezeigt, dass kortikale-striatale-thalamische-kortikale Verknüpfungen und mesotemporale Areale an der Pathophysiologie der Zwangserkrankung beteiligt sind. Bei Patienten, die auf die Pharmakotherapie nicht ansprechen, konnte durch partielle, stereotaktische, ablativ Läsionen eine Rückbildung der Symptome erreicht werden. Die Irreversibilität von ablativen Verfahren stellt jedoch einen Hauptgrund für den zurückhaltenden Einsatz von läsionellen Verfahren in den meisten Zentren in den USA und Europa bei Zwangspatienten dar. So ist bei der Mehrzahl der neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen die partielle ablativ Läsion durch die reversible Hochfrequenzstimulation ersetzt worden. Für die Wirkweise der Hochfrequenzstimulation wird vorrangig eine Inhibition der neuronalen Aktivität der jeweils stimulierten Region diskutiert.

Der Nucleus subthalamicus stellt eine der wichtigsten neuroanatomischen Strukturen unter den Basalganglien dar, die für motorkortikale Abläufe verantwortlich sind. In der Parkinson-, Essentieller Tremor-, Dystonie-, Epilepsie- und Depressionsbehandlung stellt die STN-HFS heute eine mögliche wie auch etablierte Therapiealternative für Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium dar.

Der Nucleus subthalamicus ist mit assoziativen, limbischen und motorkortikalen sowie subkortikalen Regionen verbunden. Eine Beeinflussung des STN durch Hochfrequenzstimulation könnte folglich einen Einfluss auf motorische als auch auf nicht-motorische Funktionen des Verhaltens besitzen. Neuste Studien zeigen, dass die Hochfrequenzstimulation des STN unterschiedliche nicht-motorische Aspekte des Verhaltens, wie z.B. kognitive Leistungen, Stimmung und Motivation beeinflussen kann. Weiterhin konnte klinisch demonstriert werden, dass die Hochfrequenzstimulation des Nucleus subthalamicus Kontrollzwänge reduziert, der bei 18 Zwangserkrankten und 3 Parkinsonpatienten vorhanden war.

Mit der Absicht die ätiopathologische Rolle des Nucleus subthalamicus bei Zwang tierexperimentell weiter zu untersuchen, führten wir eine bilaterale Hochfrequenzstimulation des STN und deren Einfluss auf Kontrollzwang im Quinpirol-Tiermodell für Zwangskrankheit durch. Wir konnten zeigen, dass sowohl die Hochfrequenzstimulation als auch die pharmakologische Inaktivierung des STN die Symptome des tierexperimentellen Kontrollzwangs reduzieren. Die HFS des Nucleus subthalamicus antagonisiert nachgebildeten Kontrollzwang im Quinpirol-Tiermodell. Dies belegt erstmals tierexperimentell die Rolle des STN als mögliches therapeutisches Zielgebiet bei der Behandlung von Zwangssymptomen.

LITERATURÜBERSICHT

- Abelson, J.L., Curtis, G.C., Sagher, O., Albucher, R.C., Harrigan, M., Taylor, S.F., Martis, B., Giordani, B., 2005. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 57, 510–516.
- Albin, R.L., Young, A.B., Penney, J.B., 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 12, 366–375.
- Alexander G.E., Crutcher M.D., 1990. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13(7):266-71.
- 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.
- Aouizerate B., Cuny, E., Martin-Guehl, C., Guehl, D., Amieva, H., Benazzouz, A., 2004. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg* 101:682-6.
- Aouizerate, B., Martin-Guehl, C., Cuny, E., Guehl, D., Amieva, H., Benazzouz, A., Fabrigoule, C., Bioulac, B., Tignol, J., Burbaud, P., 2005. Deep brain stimulation for OCD and major depression. *Am. J. Psychiatry* 162, 2192.
- 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.
- Åsberg M., Montgomery, S.A., Perris, C., 1978. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand*;(Suppl. 271):5–27.
- Baufreton, J., Garret, M., Dovero, S., Dufy, B., Bioulac, B., Taupignon, A., 2001. Activation of GABA(A) receptors in subthalamic neurons in vitro: properties of native receptors and inhibition mechanisms. *J. Neurophysiol.* 86, 75–85.
- Baumgarten, H.G., Grozdanovic, Z., 1998. Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl.* (35): 13-20.

- Baunez, C., Robbins, T.W., 1999. Effects of transient inactivation of the subthalamic nucleus by local muscimol and APV infusions on performance on the five-choice serial reaction time task in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 141, 57–65.
- Baunez, C., Dias, C., Cador, M., Amalric, M., 2005. The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat. Neurosci.* 8, 484–489.
- Baunez, C., Christakou, A., Chudasama, Y., Forni, C., Robbins, T.W., 2007. Bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on attentional performance: transient deleterious effects and enhanced motivation in both intact and parkinsonian rats. *Eur. J. Neurosci.* 25, 1187–1194.
- Baxter, Jr., 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, Jr., L.R., 1992. Neuroimaging studies of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 15(4): 871-884.
- Baxter, Jr., L.R., Saxena, S., Brody, A.L., Ackermann, R.F., Colgan, M., Schwartz, J.M., Ilen-Martinez, Z., Fuster, J.M., Phelps, M.E., 1996. Brain Mediation of Obsessive-Compulsive Disorder Symptoms: Evidence From Functional Brain Imaging Studies in the Human and Nonhuman Primate. *Semin. Clin. Neuropsychiatry* 1, 32–47.
- Baxter, L.R. Jr., Schwartz, J.M., Mazziotta, J.C., Phelps, M.E., Pahl, J.J., Guze, B.H., Fairbanks, L., 1988. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 145(12):1560-3.
- Benabid, A.L., Pollak, P., Louveau, A., 1987. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 50(1-6):344-6.
- Benazzouz, A., Piallat, B., Pollak, P., Benabid, A.L., 1995. Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neurosci. Lett.* 189, 77–80.
- Benazzouz, A., Hallett, M., 2000. Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology* 55(12 suppl 6): S13-6.

- Benazzouz, A., Tai, C.H., Meissner, W., Bioulac, B., Bezard, E., Gross, C., 2004. High-frequency stimulation of both zona incerta and subthalamic nucleus induces a similar normalization of basal ganglia metabolic activity in experimental parkinsonism. *FASEB J.* 18, 528–530.
- Benazzouz, A., 1993. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high frequency stimulation in MTPT-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 5:382-389.
- Bergmann, O., Winter, C., Meissner, W., Harnack, D., Kupsch, A., Morgenstern, R., Reum, T., 2004. Subthalamic high frequency stimulation induced rotations are differentially mediated by D1 and D2 receptors. *Neuropharmacology* 46, 974–983.
- Beurrier, C., Bioulac, B., Audin, J., Hammond, C., 2001. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol.* 85(4):1351-6.
- Boulet, S., Lacombe, E., Carcenac, C., Feuerstein, C., Sgambato-Faure, V., Poupard, A., Savasta, M., 2006. Subthalamic stimulation-induced forelimb dyskinesias are linked to an increase in glutamate levels in the substantia nigra pars reticulata. *J. Neurosci.* 26, 10768–10776.
- Breit, S., Schulz, J.B., Benabid, A.L., 2004. Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res* 318, 275–288.
- Bressand, K., Dematteis, M., Ming, G.D., Vercueil, L., Louis, B.A., Benazzouz, A., 2002. Superior colliculus firing changes after lesion or electrical stimulation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain Res.* 943, 93–100.
- Brito, G.N., 1997. A neurobiological model for Tourette syndrome centered on the nucleus accumbens. *Med Hypotheses* 49: 133-142.
- Brock, L.G., Coombs, J.S., Eccles, J.C., 1952. The recording of potentials from motoneurons with an intracellular electrode. *J Physiol.* 117(4):431-60.
- Bucy, P.C., Keplinger, J.E., Siqueira, E.B., 1964. Destruction of the „pyramidal tract” in man. *J Neurosurg* 21:285-298.

- 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.
- Carpenter, T.L., Pazdernik, T.L., Levant, B., 2003. Differences in quinpirole-induced local cerebral glucose utilization between naive and sensitized rats. *Brain Res.* 964, 295–301.
- Cooper, I.S., 1954. Surgical alleviation of parkinsonism; effects of occlusion of the anterior coroidal artery. *J Am Geriatr Soc* 2:691-718.
- 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.
- Cosgrove, G.R., Rauch, S.L., 2000. Psychosurgery. *Neurosurg Clin N Amer* 6:167-176.
- Coubes, P., 2000. Treatment of DYT1-generalized dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 355:2220-2221.
- Culver, K.E., Rosenfeld, J.M., Szechtman, H., 2000. A switch mechanism between locomotion and mouthing implicated in sensitization to quinpirole in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 151: 202-210.
- Darbaky, Y., Forni, C., Amalric, M., Baunez, C., 2003. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus has beneficial antiparkinsonian effects on motor functions in rats, but less efficiency in a choice reaction time task. *Eur. J. Neurosci.* 18, 951–956.
- Delgado, J.M.R., 1969. *Physical Control of the Mind: Toward a Psychocivilized Society.* Harper and Row. ISBN 0060902086.
- Denys, D., de Geus, F., van Megen, H.J., Westenberg, H.G., 2004a. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 65:1040-8.
- Denys, D., van der Wee, N., Janssen, J., De Geus, F., Westenberg, H.G., 2004b. Low level of dopaminergic D2 receptor binding in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 55:1041-5.

- Desbonnet, L., Temel, Y., Visser-Vandewalle, V., Blokland, A., Hornikx, V., Steinbusch, H.W., 2004. Premature responding following bilateral stimulation of the rat subthalamic nucleus is amplitude and frequency dependent. *Brain Res.* 1008, 198–204.
- DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/index.htm>
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schafer, H., Botzel, K., Daniels, C., Deutschlander, A., Dillmann, U., Eisner, W., Gruber, D., Hamel, W., Herzog, J., Hilker, R., Klebe, S., Kloss, M., Koy, J., Krause, M., Kupsch, A., Lorenz, D., Lorenzl, S., Mehdorn, H.M., Moringlane, J.R., Oertel, W., Pinsker, M.O., Reichmann, H., Reuss, A., Schneider, G.H., Schnitzler, A., Steude, U., Sturm, V., Timmermann, L., Tronnier, V., Trottenberg, T., Wojtecki, L., Wolf, E., Poewe, W., Voges, J., 2006. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 355, 896–908.
- Do, M.T., Bean, B.P., 2003. Subthreshold sodium currents and pacemaking of subthalamic neurons: modulation by slow inactivation. *Neuron*; 39: 109-20.
- Dostrovsky, J.O., Levy, R., Wu, J.P., Hutchison, W.D., Tasker, R.R., Lozano, A.M., 2000. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol.* 84(1):570-4.
- Eilam, D., Golani, I., 1989. Homebase behavior of rats (*Rattus norvegicus*) exploring a novel environment. *Behav Brain Res* 34: 199-211.
- Eilam, D., Golani, I., Szechtman, H., 1989. D2-agonist quinpirole induces perseveration of routes and hyperactivity but not perseveration of movements. *Brain Res.* 26; 490(2): 255-67.
- Eilam, D., Szechtman, H., 1990. Dosing regimen differentiates sensitization of locomotion and mouthing to D2 agonist quinpirole. 36(4): 989-91.
- 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.

- Eilam, D., Szechtman, H., 1989. Biphasic effect of D-2 agonist quinpirole on locomotion and movements. *Eur J Pharmacol.* 28; 161(2-3): 151-7.
- Einat, H., Einat, D., Allan, M., Talangbayan, H., Tsafnat, T., Szechtman, H., 1996. Associational and nonassociational mechanisms in locomotor sensitization to the dopamine agonist quinpirole. *Psychopharmacology (Berl)* 127: 95-101.
- Einat, H., Szechtman, H., 1993. Longlasting consequences of chronic treatment with the dopamine agonist quinpirole for the undrugged behavior of rats. *Behav Brain Res* 54: 35-41.
- 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.
- Fontaine, D., Mattei, V., Borg, M., von Langsdorff, D., Magnie, M.N., Chanalet, S., Robert, P., Paquis, P., 2004. Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. Case report. *J Neurosurg* 100(6): 1084-6.
- Franzini, A., 2003. Stimulation of posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery* 52:1095-1099; discussion 1099-1101.
- Gabriel, E.M., Nashold, Jr., B.S., 1998. Evolution of neuro ablative surgery for involuntary movement disorders: An historical review. *Neurosurgery* 42:575-590; discussion 590-591.
- Gabriels, L., Cosyns, P., Nuttin, B., Demeulemeester, H., Gybels, J., 2003. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand* 107: 275-282.
- 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.

- Golani, I., Benjamini, Y., Eilam, D., 1993. Stopping behavior: constraints on exploration in rats (*Rattus norvegicus*). *Behav Res.* 26; 53(1-2): 21-33.
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., Hill, C.L., Heninger, G.R., Charney, D.S., 1989. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 46(11), 1006-1011.
- Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K.R., Henderson, J.M., Deisseroth, K., 2009. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry.*Science.* 17;324(5925):354-9.
- Greenberg, B.D., Malone, D.A., Friehs, G.M., Rezai, A.R., Kubu, C.S., Malloy, P.F., Salloway, S.P., Okun, M.S., Goodman, W.K., Rasmussen, S.A., 2006. Three year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*; 31: 2384-2393.
- Hamani, C., Saint-Cyr, J.A., Fraser, J., Kaplitt, M., Lozano, A.M., 2004. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain* 127, 4–20.
- Hammond, C., Deniau, J.M., Rizk, A., Feger, J., 1978. Electrophysiological demonstration of an excitatory subthalamonigral pathway in the rat. *Brain Res*; 151: 235-44.
- Harnack, D., Winter, C., Meissner, W., Reum, T., Kupsch, A., Morgenstern, R., 2004. The effects of electrode material, charge density and stimulation duration on the safety of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats. *J. Neurosci. Methods* 138, 207–216.
- Hashimoto, T., Elder, C.M., Okun, M.S., Patrick, S.K., Vitek, J.L., 2003. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J. Neurosci.* 23, 1916–1923.
- Heinze, H.J., Heldmann, M., Voges, J., Hinrichs, H., Marco-Pallares, J., Hopf, J.M., Müller, U.J., Galazky, I., Sturm, V., Bogerts, B., Münte, T.F., 2009. Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects. *Front Hum Neurosci.* 3:22.

- Hilker, R., Voges, J., Weisenbach, S., Kalbe, E., Burghaus, L., Ghaemi, M., Lehrke, R., Koulousakis, A., Herholz, K., Sturm, V., Heiss, W.D., 2004. Subthalamic nucleus stimulation restores glucose metabolism in associative and limbic cortices and in cerebellum: evidence from a FDG-PET study in advanced Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 24(1): 7-16.
- Hodaie, M., 2002. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 43:603-608.
- Hodgson, R.J., Rachman, S., 1977. Obsessional-compulsive complaints. *Behav Res Ther*, 15(5), 389-395.
- Hosobuchi, Y., Adams, J.E., Rutkin, B., 1973. Chronic thalamic stimulation for the control of facial anaesthesia dolorosa. *Arch Neurol* 29:158-161.
- Iskandar, B.J., Nashold, Jr., B.S., 1995. History of functional neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 6:1-25.
- Joel, D., Weiner, I., 1997. The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 23, 62–78.
- Joel, D., Ayalon, L., Tarrasch, R., Veenman, L., Feldon, J., Weiner, I., 1998. Electrolytic lesion of globus pallidus ameliorates the behavioral and neurodegenerative effects of quinolinic acid lesion of the striatum: a potential novel treatment in a rat model of Huntington's disease. *Brain Res.* 787, 143–148.
- Joel, D., Ayalon, L., Tarrasch, R., Weiner, I., 2003. Deficits induced by quinolinic acid lesion to the striatum in a position discrimination and reversal task are ameliorated by permanent and temporary lesion to the globus pallidus: a potential novel treatment in a rat model of Huntington's disease. *Mov. Disord.* 18, 1499–1507.
- Joel, D., 2006. Current animal models of obsessive compulsive disorder: a critical review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30(3): 374-88.

- Krack, P., Batir, A., Van, B.N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P.D., Benazzouz, A., LeBas, J.F., Benabid, A.L., Pollak, P., 2003. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 349, 1925–1934.
- Kuhn, J., Gründler, T.O.J., Lenartz, D., Sturm, V., Klosterkötter, J., Huff, W., 2010. Tiefe Hirnstimulation bei psychiatrischen Erkrankungen. *Dtsch Arztebl Int*; 107(7): 105-13.
- Kupsch, A., Bohlen, O.V., Meissner, W., 2002. Deep brain stimulation of the accumbens and the central amygdaloid nucleus affect quinpirole induced compulsive checking behavior in rats. 896.12 abstract viewer/itinerary planner. Society of Neuroscience, CD Rom Washington, DC.
- Kupsch, A., Benecke, R., Müller, J., Trottenberg, T., Schneider, G.H., Poewe, W., Eisner, W., Wolters, A., Müller, J.U., Deuschl, G., Pinski, M.O., Skogseid, I.M., Roeste, G.K., Vollmer-Haase, J., Brentrup, A., Krause, M., Tronnier, V., Schnitzler, A., Voges, J., Nikkhah, G., Vesper, J., Naumann, M., Volkmann, J., 2006. Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med.* 9;355(19):1978-90.
- 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.
- Lee, K.H., Blaha, C.D., Harris, B.T., Cooper, S., Hitti, F.L., Leiter, J.C., Roberts, D.W., Kim, U., 2006. Dopamine efflux in the rat striatum evoked by electrical stimulation of the subthalamic nucleus: potential mechanism of action in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.* 23, 1005–1014.
- Lee, K.H., Chang, S.Y., Roberts, D.W., Kim, U., 2004. Neurotransmitter release from high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Neurosurg.* 101, 511–517.
- Lozano, A.M., Mayberg, H.S., Giacobbe, P., Hamani, C., Craddock, R.C., Kennedy, S.H., 2008. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 15;64(6):461-7.

- Mallet, L., Mesnage, V., Houeto, J.L., Pelissolo, A., Yelnik, J., Behar, C., 2002. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet* 360: 1302-1304.
- Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M.L., Fontaine, D., du Montcel, S.T., Yelnik, J., Chéreau, I., Arbus, C., Raoul, S., Aouizerate, B., Damier, P., Chabardès, S., Czernecki, V., Ardouin, C., Krebs, M.O., Bardinet, E., Chaynes, P., Burbaud, P., Cornu, P., Derost, P., Bougerol, T., Bataille, B., Mattei, V., Dormont, D., Devaux, B., Vérin, M., Houeto, J.L., Pollak, P., Benabid, A.L., Agid, Y., Krack, P., Millet, B., Pelissolo, A., 2008. STOC Study Group: Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med.* 359(20): 2121-34.
- Man, J., Hudson, A.L., Ashton, D., Nutt, D.J., 2004. Animal models for obsessive-compulsive disorder. *Curr. Neuropharmacology* 2, 1–7.
- Marsden, C.D., Obeso, J.A., 1994. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain: a journal of neurology* ;117 (Pt 4):877-97.
- Masand, P.S., Gupta, S., 1999. Selective serotonin-reuptake inhibitors: an update. *HarvRev Psychiatry* 7: 69-84.
- 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.
- Maurice, N., Thierry, A.M., Glowinski, J., Deniau, J.M., 2003. Spontaneous and evoked activity of substantia nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.* 23, 9929–9936.
- Mayberg, H.S., 2009. Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *J Clin Invest.* 119(4):717-25. doi: 10.1172/JCI38454. Review.
- 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.
- McGuire, P.K., Bench, C.J., Frith, C.D., et al. 1994. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry* 164: 459-468.
- McIntyre, C.C., Mori, S., Sherman, D.L., Thakor, N.V., Vitek, J.L., 2004a. Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clin. Neurophysiol.* 115, 589–595.
- McIntyre, C.C., Savasta, M., Walter, B.L., Vitek, J.L., 2004b. How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *J. Clin. Neurophysiol.* 21, 40–50.
- Mehta, A., Menalled, L., Chesselet, M.F., 2005. Behavioral responses to injections of muscimol into the subthalamic nucleus: temporal changes after nigrostriatal lesions. *Neuroscience* 131, 769–778.
- Meissner, W., Harnack, D., Reese, R., Paul, G., Reum, T., Ansorge, M., Kusserow, H., Winter, C., Morgenstern, R., Kupsch, A., 2003. Highfrequency stimulation of the subthalamic nucleus enhances striatal dopamine release and metabolism in rats. *J. Neurochem.* 85, 601–609.
- Meissner, W., Harnack, D., Paul, G., Reum, T., Sohr, R., Morgenstern, R., Kupsch, A., 2002. Deep brain stimulation of subthalamic neurons increases striatal dopamine metabolism and induces contralateral circling in freely moving 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Neurosci. Lett.* 328, 105–108.
- Meissner, W., Reum, T., Paul, G., Harnack, D., Sohr, R., Morgenstern, R., Kupsch, A., 2001. Striatal dopaminergic metabolism is increased by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Neurosci. Lett.* 303, 165–168.

- Meissner, W., Harnack, D., Hoessle, N., Bezard, E., Winter, C., Morgenstern, R., Kupsch, A., 2004. High frequency stimulation of the entopeduncular nucleus has no effect on striatal dopaminergic transmission. *Neurochem. Int.* 44, 281–286.
- Meissner, W., Leblois, A., Hansel, D., Bioulac, B., Gross, C.E., Benazzouz, A., Boraud, T., 2005. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain* 128(Pt 10):2372-82.
- Moll, G.H., Rothenberger, A., 1999. Nachbarschaft von Tic und Zwang. *Nervenarzt*; 70: 1–10.
- Montgomery, Jr., E.B., Baker, K.B., 2000. Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol Res.* 22(3):259-66.
- Moro, E., Esselink, R.J., Xie, J., Hommel, M., Benabid, A.L., Pollak, P., 2002. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 59, 706–713.
- Okun, M.S., Green, J., Saben, R., Gross, R., Foote, K.D., Vitek, J.L., 2003. Mood changes with deep brain stimulation of STN and GPi: results of a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74:1584-1586.
- Parent, A., Hazrati, L.N., 1995. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res. Brain Res. Rev* 20, 128–154.
- Paxinos, G. and Watson, C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 4th Ed. 1998. San Diego, CA, Academic Press. London.
- Perlmutter, J.S., Mink, J.W., 2006. Deep brain stimulation. *Annu Rev. Neurosci.* 29, 229–257.
- Perreault, M.L., Graham, D., Bisnaire, L., Simms, J., Hayton, S., Szechtman, H., 2006. Kappa-opioid agonist U69593 potentiates locomotor sensitization to the D2/D3 agonist quinpirole: pre- and postsynaptic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 31, 1967–1981.

- Piccinelli, M., Pini, S., Bellantuono, C., Wilkinson, G., 1995. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 166: 424-443.
- Pigott, T.A., Seay, S.M., 1999. A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 60: 101-106.
- Pollack, P., 1993. Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris)* 149:175-176.
- Rauch, S.L., Dougherty, D.D., Malone, D., Rezai, A., Friehs, G., Fischman, A.J., Alpert, N.M., Haber, S.N., Stypulkowski, P.H., Rise, M.T., Rasmussen, S.A., Greenberg, B.D., 2006. Afunctional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patientswith obsessive-compulsive disorder. *J. Neurosurg.* 104, 558–565.
- 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.
- Rasmussen, S.A., Eisen, J.L., 1992. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 53 Suppl: 4-10.
- Richards, T.L., Pazdernik, T.L., Levant, B., 2007. Clorgyline-induced modification of behavioral sensitization to quinpirole: Effects on local cerebral glucose utilization. *Brain Res.* 1160, 124–133.
- Richards, T.L., Pazdernik, T.L., Levant, B., 2005. Altered quinpirole-induced local cerebral glucose utilization in anterior cortical regions in rats after sensitization to quinpirole. *Brain Res.* 1042, 53–61.

- Salin, P., Manrique, C., Forni, C., Kerkerian-Le Goff, L., 2002. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus selectively reverses dopamine denervation-induced cellular defects in the output structures of the basal ganglia in the rat. *J Neurosci* 22:5137-48.
- Sasson, Y., Zohar, J., Chopra, M., Lustig, M., Iancu, I., Hendler, T., 1997. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a world view. *J Clin Psychiatry* 58 Suppl 12: 7-10.
- Saxena, S., Brody, A.L., Schwartz, J.M., Baxter, Jr., L.R., 1998. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998:26-37.
- Saxena, S., Rauch, S.L., 2000. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 23(3):563-86.
- Scheel-Kruger, J., Magelund, D., Olanas, M.C., 1981. Role of GABA in the striatal output system: globus pallidus, nucleus entopeduncularis, substantia nigra and nucleus subthalamicus. In: DiChiara, G., Gessa, D.L. (Eds.), *GABA and the basal ganglia*. Raven Press, New York, pp. 165–186.
- Schläpfer, T.E., Bewernick, B.H., 2009. Deep brain stimulation for psychiatric disorders -state of the art. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 34:37-57. Review.
- Schuurman, P.R., Bosch, D.A., 2007. Surgical considerations in movement disorders: deep brain stimulation, ablation and transplantation. *Acta Neurochir Suppl.* 97(Pt 2):119-25. Review. PMID: 17691297.
- Schuurman, P.R., Bosch, D.A., Bossuyt, P.M., Bonsel, G.J., van Someren, E.J., de Bie, R.M., Merkus, M.P., Speelman, J.D., 2000. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med.* 17;342(7):461-8.
- Shafran, R., 2001. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Child Psychol Psychiatry Rev* 6: 50-58.
- Shi, L.H., Luo, F., Woodward, D.J., Chang, J.Y., 2006. Basal ganglia neural responses during behaviorally effective deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in rats performing a treadmill locomotion test. *Synapse* 59, 445–457.

- Shi, L.H., Woodward, D.J., Luo, F., Anstrom, K., Schallert, T., Chang, J.Y., 2004. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus reverses limb use asymmetry in rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesions. *Brain Res.* 1013, 98–106.
- Silkis, I., 2001. The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. II. Mechanism of synergistic modulation of thalamic activity via the direct and indirect pathways through the basal ganglia. *Biosystems*; 59: 7-14.
- Simpson, H.B., Liebowitz, M.R., Foa, E.B., Kozak, M.J., Schmidt, A.B., Rowan, V., 2004. Post-treatment effects of exposure therapy and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 19: 225-233.
- Smith, I.D., Grace, A.A., 1992. Role of the subthalamic nucleus in the regulation of nigral dopamine neuron activity. *Synapse* 12, 287–303.
- Snider, L.A., Swedo, S.E., 2000. Pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Med Ass* 284: 3104-3106.
- Stein, D.J., Spadaccini, E., Hollander, E., 1995. Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 10: 11-18.
- Sturm, V., Lenartz, D., Koulousakis, A., Treuer, H., Herholz, K., Klein, J.C., 2003. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *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., Dai, H., Mustafa, S., Einat, H., Sullivan, R.M., 1994a. Effects of dose and interdose interval on locomotor sensitization to the dopamine agonist quinpirole. *Pharmacol Biochem Behav* 48: 921-928.
- Szechtman, H., Talangbayan, H., Canaran, G., Dai, H., Eilam, D., 1994b. Dynamics of behavioral sensitization induced by the dopamine agonist quinpirole and a proposed central energy control mechanism. *Psychopharmacology (Berl)* 115: 95-104.

- Szechtman, H., Eckert, M.J., Tse, W.S., Boersma, J.T., Bonura, C.A., McClelland, J.Z., 2001. Compulsive checking behavior of quinpirole-sensitized rats as an animal model of Obsessive-Compulsive Disorder(OCD): form and control. *BMC Neurosci* 2: 4.
- Szechtman, H., Sulis, W., Eilam, D., 1998. Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: a potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behav Neurosci* 112: 1475-1485.
- Szumliński, K.K., Allan, M., Talangbayan, H., Tracey, A., Szechtman, H., 1997. Locomotor sensitization to quinpirole: environment-modulated increase in efficacy and context-dependent increase in potency. *Psychopharmacology (Berl)* 134: 193-200.
- Tai, C.H., Borraud, T., Bezdard, E., Bioulac, B., Gross, C., Benazzouz, A., 2003. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridges neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB J* 17:1820-30.
- Temel, Y., Visser-Vandewalle, V., 2004: Surgery in Tourette syndrome. *Mov Disord* 19: 3-14.
- 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 Kuyck, K., Demeulemeester, H., Feys, H., De, W.W., Dewil, M., Tousseyn, T., De, S.P., Gybels, J., Bogaerts, K., Dom, R., Nuttin, B., 2003. Effects of electrical stimulation or lesion in nucleus accumbens on the behaviour of rats in a T-maze after administration of 8-OH-DPAT or vehicle. *Behav. Brain Res.* 140, 165–173.
- van Kuyck, K., Brak, K., Das, J., Rizopoulos, D., Nuttin, B., 2008. Comparative study of the effects of electrical stimulation in the nucleus accumbens, the mediodorsal thalamic nucleus and the bed nucleus of the stria terminalis in rats with schedule-induced polydipsia. *Brain Res.* 27;1201:93-9.

- Vitek, J.L., Giroux, M., 2000. Physiology of hypokinetic and hyperkinetic movement disorders: model for dyskinesia. *Ann Neurol.* 47(4 Suppl 1):S131-40. Review.
- Volkman, J., 2007. Die Tiefe Hirnstimulation zur Behandlung der Parkinsonkrankheit; Steinkopff Dr. Dietrich V; Kiel.
- Wichmann, T., Bergman, H., DeLong, M.R., 1994. The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 72, 521–530.
- Windels, F., Bruet, N., Poupard, A., Urbain, N., Chouvet, G., Feuerstein, C., Savasta, M., 2000. Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur. J. Neurosci.* 12, 4141–4146.
- Winter, C., Mundt, A., Jalali, R., Joel, D., Harnack, D., Morgenstern, R., Juckel, G., Kupsch, A., 2008. High frequency stimulation and temporary inactivation of the subthalamic nucleus reduce quinpirole-induced compulsive checking behavior in rats. *Exp Neurol.* 210(1):217-28.
- Zohar, J., Zohar-Kadouch, R.C., Kindler, S., 1992. Current concepts in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Drugs* 43: 210-218.
- Zucker, R.S., Regehr, W.G., 2002. Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol.* 64:355-405.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Verschaltung der Basalganglien untereinander (modifiziert nach Silkis, 2001)	12
Abbildung 2: Glukosemetabolismus bei Gesunden und Zwangserkrankten per PET	13
Abbildung 3: offenes Feld	25
Abbildung 4: Ratte mit Stimulationselektroden	29
Abbildung 5 A: Histologisches Präparat nach Nissl-Färbung mit Lage der Elektrode	33
Abbildung 5 B: Schematische Rekonstruktion der Elektrodenlage bei einer Ratte mit repräsentativer Elektrodenlage	33
Abbildung 6 A: Gesamtzahl der Homebase-Besuche	35
B: Verhältnis beobachteter zu erwarteter Homebase-Besuche	
C: Rückkehrzeit (s) zur Homebase	
D: Anzahl der Stopps vor der Rückkehr zur Homebase	
Abbildung 7 A: Totale Distanz, die Kontrolltiere und QNP-behandelte Ratten während des 10. Durchgangs zurücklegten	36
Abbildung 7 B: Totale Distanz, die von QNP-behandelten Ratten im 10., 12. und 13. Durchgang zurückgelegt wurde	36
Abbildung 8 A: Gesamtzahl der Homebase-Besuche	37
B: Verhältnis beobachteter zu erwarteter Homebase-Besuche	
C: Rückkehrzeit (s) zur Homebase	
D: Anzahl der Stopps vor der Rückkehr zur Homebase	
Abbildung 9: Quinpirol-Ratte ohne tiefe Hirnstimulation	38
Abbildung 10: Quinpirol-Ratte mit tiefer Hirnstimulation	39

DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Andreas Kupsch danke ich, der mir vorab eine Hospitation in seiner Arbeitsgruppe ermöglichte, und mir während meiner Dissertationsarbeit unterstützend und beratend zur Seite stand.

Frau Prof. Dr. Christine Winter danke ich für die nette Einarbeitung in die Thematik dieser Arbeit, für die Vermittlung von Fertigkeiten zur Bewältigung von stereotaktischen Operationen an Ratten, darüber hinaus für die Planung und Durchführung der Versuchsreihen sowie deren Auswertung.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Georg Juckel, der es mir ermöglicht hat, mit dem Videomot 2-System meine Auswertungen voranzutreiben.

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

Danken möchte ich Frau Renate Winter und Frau Christiane Kölske, die mir bei der technischen Umsetzung und der Anfertigung von histologischen Präparaten eine sehr große Hilfe waren, und von deren langjähriger Laborarbeit ich profitieren konnte.

Bedanken möchte ich mich bei meinen Mitstreitern Thomas Lee und Olaf Bergmann, die mich bei meinen stereotaktischen Operationen tatkräftig unterstützt haben. Mein Dank gilt auch allen anderen Doktoranden, mit denen ich anregende Diskussionen führen konnte und mit denen ich eine angenehme Zeit verbracht habe.

ERKLÄRUNG

Ich, Rafed Arne Jalali, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Auswirkungen der tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus auf zwanghaftes Verhalten im Quinpirol-Tiermodell für Zwangskrankheit“* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 01.03.2010

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.