

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

DISSERTATION

Tiefe Hirnstimulation in der therapieresistenten psychiatrischen  
Erkrankung – tierexperimentelle Untersuchungen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anaïs Djodari-Irani

aus Wuppertal

Gutachter:           1. Prof. Dr. med. C. Winter  
                          2. Prof. Dr. A. K. Braun  
                          3. Prof. Dr. med. I. Puls

Datum der Promotion:  01.02.2013

# Inhaltsverzeichnis

<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	5
<i>1 Zusammenfassung</i>	6
<b>1.1 Abstract</b>	6
<b>1.2 Einleitung, Zielstellung</b>	8
<b>1.3 Methodik</b>	11
1.3.1 Validierung eines Tiermodells	11
1.3.2 Untersuchung hypothetisierter THS-Targets durch Aktivitätsmodulation	11
1.3.3 Vergleichende Untersuchung unterschiedlicher Areale und Arten der Aktivitätsmodulation zur Darstellung der optimalen Stimulationsareale und der Wirkmechanismen	12
<b>1.4. Ergebnisse</b>	14
1.4.1 Validierung eines Tiermodells	14
1.4.2 Untersuchung hypothetisierter THS-Targets durch Aktivitätsmodulation	14
1.4.3 Vergleichende Untersuchung unterschiedlicher Areale und Arten der Aktivitätsmodulation zur Darstellung der optimalen Stimulationsareale und der Wirkmechanismen	14
<b>1.5 Diskussion</b>	16
1.5.1 Validierung eines Tiermodells	16
1.5.2 Untersuchung hypothetisierter THS-Targets durch Aktivitätsmodulation	17
1.5.3 Vergleichende Untersuchung unterschiedlicher Areale und Arten der Aktivitätsmodulation zur Darstellung der optimalen Stimulationsareale und der Wirkmechanismen	18
<b>1.6 Referenzen (Literaturverzeichnis)</b>	22

<b>2 Anteilserklärung</b>	<b>33</b>
<b>2.1 Djodari-Irani A., Klein J., Banzhaf J., Joel D., Heinz A., Harnack D., Lagemann T., Juckel G., Kupsch A., Morgenstern R., Winter C.,</b> Activity modulation of the globus pallidus and the nucleus entopeduncularis affects compulsive checking in rats, Behav Brain Res. 219 (2011)	33
<b>2.2 Winter C., Vollmayr B., Djodari-Irani A., Klein J., Sartorius A.,</b> Pharmacological inhibition of the lateral habenula improves depressive-like behavior in an animal model of treatment resistant depression, Beha Brain Res. 216 (2011)	33
<b>2.3 Mundt A., Klein J., Joel D., Heinz A., Djodari-Irani A., Harnack D., Kupsch A., Orawa H., Juckel G., Morgenstern R., Winter C.,</b> High-Frequency stimulation of the nucleus accumbens core and shell reduces quinpirole-induced compulsive checking in rats, Eur J Neurosci. 29 (2009)	33
<b>2.4 Winter C., Djodari-Irani A., Sohr R., Morgenstern R., Feldon J., Juckel G., Meyer U.,</b> Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia, Int J Neuropsychopharmacol. 12 (2009)	34
<b>3 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen</b>	<b>35</b>
<b>4 Lebenslauf</b>	<b>36</b>
<b>5 komplette Publikationsliste</b>	<b>37</b>
<b>5.1. Publikationen</b>	37
<b>5.2 Vorträge und Poster</b>	38
<b>6 Selbständigkeitserklärung</b>	<b>39</b>
<b>7 Danksagung</b>	<b>40</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Cg 25	dorsales anteriores Cingulum
cLH	Congenital learned helplessness
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure
HB	Homebase
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
EKT	Elektrokrampftherapie
GABA	gamma-Aminobuttersäure
GP	Globus pallidus
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
5-HIAA	Hydroxyindolessigsäure
HVA	Homovanillinsäure
NAc	Nucleus accumbens
NAcc	Nucleus accumbens core
NaCl	Kochsalz(lösung)
OCD	obsessive-compulsive disorder, Zwangserkrankung
Poly I:C	polyriboinosinic-polyribocytidilic acid
SA-Modell	Signal attenuation-Modell
STN	Nucleus subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Abstract

Da sich psychiatrische Erkrankungen oftmals therapieresistent gegenüber konventionellen Konzepten wie Psychopharmakologie bzw. psychotherapeutischen Ansätzen zeigen, sind Erforschungen neuer Therapieoptionen notwendig. Nach irreversiblen und nicht adjustablen ablativen Methoden der Vergangenheit stellt die Tiefe Hirnstimulation (THS) ein elegantes, da reversibles und anpassbares Therapiekonzept z.B. in der Behandlung der therapieresistenten Zwangserkrankung (obsessive-compulsive disorder, OCD), der therapieresistenten Depression oder auch der therapierefraktären Schizophrenie dar.

Die Inkonsistenz der Datenlage zur THS hinsichtlich geeigneter Zielstrukturen, zu applizierender Stromstärke sowie positiver Therapieeffekte machen eine Evaluation der THS im Sinne eines strukturierten Brain mappings lohnenswerter Zielbereiche der jeweiligen Erkrankung notwendig. Dies setzt die Existenz geeigneter Tiermodelle voraus.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten wir das Poly I:C Tiermodell der Schizophrenie in der Maus und konnten dazu beitragen darzustellen, dass es sich dabei um ein hochvalides Tiermodell für die therapieresistente Schizophrenie handelt. Somit steht mit dem Poly I:C Modell ein geeignetes Modell für nachfolgende Untersuchungen zu adäquaten THS-Zielstrukturen in der Schizophrenie zur Verfügung.

Im Rahmen unserer eigentlichen Brain mapping-Untersuchungen führten wir erstmals eine pharmakologische Inaktivierung (via Applikation des GABA-A-Agonisten Muscimol) der in der Depression als überaktiv angenommenen lateralen Habenula durch, um hypothetisierte Zielstrukturen der THS in der therapieresistenten Depression zu evaluieren. Hier verwendeten wir das bereits gut untersuchte und hochvalide Tiermodell der kongenitalen erlernten Hilflosigkeit (cLH) in der Ratte. Wir konnten zeigen, dass es sich bei dem untersuchten Kerngebiet um ein interessantes Target für die THS in der therapieresistenten Depression handelt.

Darüber hinaus untersuchten wir unterschiedliche Zielgebiete und Arten der Aktivitätsmodulation (THS und pharmakologische Inaktivierung via Muscimol) zur Ermittlung der optimalen Stimulationsareale der OCD und der Wirkmechanismen der THS anhand des ebenfalls gut validierten Quinpirol-Modells in der Ratte. Hier konnten wir demonstrieren, dass es sich bei (i) Ncl. accumbens core und shell, (ii) nicht jedoch Globus pallidus externus und internus, um lohnenswerte Targets für die THS der therapierefraktären OCD im Menschen

handelt.

Im Rahmen dieser Untersuchungen beleuchteten wir zudem die zugrundeliegenden Pathomechanismen der untersuchten psychiatrischen Erkrankungen auf Hirnkernebene und konnten zudem zeigen, dass die bislang zumeist als inhibitorisch angenommene THS in Abhängigkeit vom behandelten Zielgebiet auch divergente Effekte zur pharmakologischen Inhibition zur Folge haben kann.

Die vorliegende zusammenfassende Darstellung der durchgeführten Untersuchungen kann darüber hinaus exemplarisch darlegen, welche Schritte zur Evaluation lohnenswerter THS-Targets in der therapieresistenten psychiatrischen Erkrankung notwendig sind.

## 1.2 Einleitung, Zielstellung

Vielmals erweisen sich die häufigen psychiatrischen Erkrankungen OCD (Lebenszeitprävalenz bis zu 3,5% [1]), Schizophrenie (Lebenszeitprävalenz bis 1% [2]) und Depression (Lebenszeitprävalenz 12 bis 25% [3]) als therapieresistent. So sind bis zu 30% der OCD-Erkrankungen therapierefraktär [4] auf Standardregimes wie Gabe von SSRIs [5] bzw. kognitiv-behavioraler Therapie [6]. In der Depression zeigen sich 10 bis 15% [7], in der Schizophrenie gar 20 bis 30% [8] therapieresistent. Diese Zahlen unterstreichen die Notwendigkeit der Erforschung neuartiger Therapieoptionen. Die THS stellt hier ein potentiell Konzept dar. Vorliegende Daten zu verwendeten Zielstrukturen, verabreichten Stromstärken wie auch positiven Therapieeffekten im Menschen zeigen sich in der OCD [11]-[32] und der Depression [33]-[40] inkonsistent und fehlen in der Schizophrenie gänzlich. Aus diesem Grunde ist ein strukturiertes Brain mapping der entsprechenden Kerne zur Identifizierung lohnenswerter Targets mit Hilfe von geeigneten Tiermodellen unabdingbar.

Ein Beispiel für die Entwicklung eines adäquaten Tiermodells stellen die Untersuchungen zum Poly I:C Modell der Schizophrenie in der Maus dar. In diesem führt eine Virus-ähnliche Infektion mittels Verabreichung von polyribonucleosinic-polyribocytidilic acid (Poly I:C) zur Imitation einer Akut Phase Reaktion [41]-[43] entsprechend der Hypothese der pränatalen maternalen Virusinfektion [44]-[46] in der Schizophrenie. In den adulten Hirnen der Nachkommen infizierter Mütter untersuchten wir im Folgenden den Neurotransmittergehalt via Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC), um Hinweise auf Schizophrenie-ähnliche Muster durch die pränatale Immunaktivierung auf Transmitterebene zu erhalten. Unser Ansatz konnte somit die vielfältigen Untersuchungen zur translationalen Güte dieses Modells unterstützen und demonstrieren, dass es sich beim Poly I:C Modell um ein hochvalides Tiermodell handelt. Ein solches ist notwendig, um hypothetisierte THS-Targets durch Aktivitätsmodulation der entsprechenden Hirnkerne evaluieren zu können.

Dies wiederum führten wir für die therapieresistente Depression im gut validierten Tiermodell der kongenitalen erlernten Hilflosigkeit (congenital learned helplessness, cLH) in der Ratte durch. Hypothesengeleitet stellen unter anderem das dorsale anteriore Cingulum (Cg 25) [47], [48] sowie der NAcc [49]-[51] wichtige potentielle Zielgebiete für die elektrische Modulation in der therapieresistenten Depression dar. Da moderne Theorien zur Pathophysiologie der Depression sich von Studien zu Mechanismen der verwendeten Antidepressiva ableiten, welche das serotonerge (ausgehend von den dorsalen Raphekernen) bzw. noradrenerge (ausgehend vom Locus coeruleus) System beeinflussen und in beiden Systemen die Ausgangskerne durch die



laterale Habenula angesteuert werden, wird in der Pathogenese der Depression eine Überaktivität dieses Kerns postuliert [52],[53] und war aus diesem Grunde Ziel unserer ersten Untersuchung zur Möglichkeit der THS in der Depression. Bisherige Untersuchungen zur Wirkweise der THS auf depressives Verhalten in der Ratte erfolgte primär an nativen Kontrollen nach Stressbedingter Induktion [54] erlernt-hilflosen Verhaltens als ein Symptom der Depression. Native Tiere können aber tatsächlich kein Modell der Depression, v.a. kein Modell der therapieresistenten Depression, darstellen. Im cLH-Modell in der Ratte [55],[56] hingegen werden Depressions-ähnliche Symptome (wie Freudlosigkeit, verminderter Antrieb, verminderte Lernfähigkeit, Störungen des Schlafs, Erhöhung der Stresshormone) durch Exposition der Ratten gegenüber unkontrollierbarem Stress und unberechenbaren aversiven Ereignissen erzeugt und Stämme mit genetisch bedingter Vulnerabilität für Hilflosigkeit durch selektive Zucht extrahiert (kongenitale LH, cLH). cLH-Tiere sind therapieresistent gegen antidepressive medikamentöse und dreiwöchige Elektrokrampftherapie (EKT) [56] - somit repräsentiert die cLH ein valides Modell für den therapieresistenten depressiven Patienten.

Zur Erforschung lohnenswerter THS-Targets in therapieresistenten psychiatrischen Erkrankungen sind darüber hinaus vergleichende Untersuchungen unterschiedlicher Targets und Arten der Aktivitätsmodulation zur Darstellung der optimalen Stimulationsareale von Nöten. Eine solche Untersuchung führten wir zur Erforschung unterschiedlicher angenommener Targets in der OCD im gut validierten Quinpirol-Tiermodell in der Ratte durch, in welchem die chronisch-intermittierende subkutane Gabe des D2/D3-Antagonisten Quinpirol über 5 Wochen in einem Open Field-Szenario zu zwangsähnlichem Verhalten der Tiere [57]-[61] führt. In der Genese der OCD weisen Studien auf eine Involvierung des Basalganglien-Thalamo-kortikalen Regelkreises hin [9], [10]. Da vorangegangene Untersuchungen entsprechend zeigen konnten, dass ablative Verfahren innerhalb dieses Regelkreises zu einer Reduktion klinischer Symptome führen können [9], beleuchteten wir entsprechend im Rahmen dieses vergleichenden Arbeitsschrittes die Auswirkungen der Aktivitätsmodulation der Kerne Globus pallidus externus (GPe) wie internus (GPi) sowie des Ncl. accumbens (NAc) core und shell. Der Ncl. subthalamicus (STN) als Hauptstruktur des indirekten Weges des Basalganglienregelkreises war durch unsere Arbeitsgruppe bereits in einer vorangegangenen Studie untersucht worden [24]-[26].

Zur Evaluation der Wirkmechanismen der THS, welche bislang noch unklar sind und in bisher durchgeführten Studien auf eine Aktivitätsreduktion der angesteuerten Neurone hinweisen (entweder als (i) Effekt durch Erregung inhibitorischer Neurone [62]-[66], (ii) direkter Inhibition

der betreffenden Zellkörper [67] oder auch (iii) als Effekt von Modulation efferenter Projektionen der stimulierten Region [68]-[72]), stellten wir zusätzlich in der GP-Studie der OCD die Aktivitätsmodulation durch THS der pharmakologischen Inaktivierung der Zielgebiete via Applikation des GABA-A-Agonisten Muscimol gegenüber.

Die vorliegende Arbeit kann somit exemplarisch die notwendigen Schritte zur Evaluation angenommener Targets der THS therapieresistenter psychiatrischer Erkrankungen im Tiermodell veranschaulichen - von (i) Validierung eines Tiermodells, über (ii) Untersuchung hypothetisierter THS-Targets durch Aktivitätsmodulation zu schlussendlich (iii) vergleichenden Untersuchungen unterschiedlicher Areale und Arten der Aktivitätsmodulation zur Darstellung der optimalen Stimulationsareale und der entsprechenden Wirkmechanismen, um aussagekräftige Daten zu erfolgversprechenden THS-Zielgebieten im Menschen und darüber hinaus Informationen zur Wirkweise der THS und zu Grunde liegenden Pathomechanismen der entsprechenden psychiatrischen Erkrankungen zu erhalten.

## 1.3 Methodik

### 1.3.1 Validierung eines Tiermodells

Zur Evaluation der Validität eines Tiermodells der Schizophrenie, welches beispielsweise in späteren Untersuchungen zu möglichen THS-Targets herangezogen werden könnte, wurden schwangeren C57BL6/7 Mäusen aus spezifischen pathogenfreien Kolonien am neunten Gestationstag einmalig Poly I:C zur Nachahmung einer maternalen Infektion mit konsekutiver Immunantwort (bzw. in den Kontrolltieren NaCl) intravenös verabreicht. Der Nachwuchs dieser Mäuse wurde im Alter von 12 Wochen durch Dekapitation getötet und die Hirne eingefroren. Aus diesen wurde nach vorgegebenen Koordinaten insgesamt fünf 0,5 mm dicke Scheiben extrahiert und somit insgesamt sieben Gewebeproben pro Hirn (präfrontaler Kortex, Ncl. caudatus und Putamen, NAc core, GPe, Hippocampus, Amygdala, Tegmentum mesencephali, STN pars compacta) von 1 mm Durchmesser gewonnen. Aus diesen wurde via HPLC der Gehalt an Monoaminen wie Dopamin, Serotonin sowie deren Metabolite (3,4-Dihydroxyphenylethylsäure (DOPAC), Homovanillinsäure (HVA), Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA)) bestimmt.



### 1.3.2 Untersuchung hypothetisierter THS-Targets durch Aktivitätsmodulation

Zur Untersuchung des potentiellen THS-Targets laterale Habenula für die Behandlung der therapieresistenten Depression im Tiermodell verwendeten wir das gut validierte Modell der kongenitalen erlernten Hilflosigkeit (cLH). Erlernte Hilflosigkeit wird durch die Exposition der Tiere zu unvorhersehbarem und unkontrollierbarem Stress (z.B. Elektroschocks) erzeugt.

Diese Tiere zeigen im Verlauf zunehmende Coping-Defizite für aversive, jedoch beendbare Situationen. Durch unsere Kooperationspartner konnte eine Zucht von Sprague Dawley-Ratten erzeugt werden, die bereits kongenital ein solches Verhalten stabil zeigen. So wurden männliche therapieresistente Tiere der 63. Generation der cLH-Zucht einen Tag präoperativ im Alter von neun Wochen einem Elektroschocktest unterzogen, in welchem sie ihr hilfloses Verhalten durch

überzufällig häufiges Ausbleiben des Ausschaltens der applizierten Fußschocks demonstrierten [55], [56].

Es erfolgte die stereotaktische Implantation von Führungskanülen in die laterale Habenula. Diese wurden (wie in der Studie zur OCD mit Manipulation des GPi sowie GPe) zur pharmakologischen Inaktivierung des Zielgebietes genutzt, indem eine Applikation des GABA-A-Agonisten Muscimol (bzw. NaCl in den Kontrolltieren) durch die eingebrachten Führungsstrukturen erfolgte.

Die Tiere wurden insgesamt i) im Alter von neun Wochen präoperativ (=“Baseline“), (ii) drei, (iii) vier und (iv) fünf Wochen postoperativ auf Verhalten der erlernten Hilflosigkeit getestet.



### 1.3.3 Vergleichende Untersuchung unterschiedlicher Areale und Arten der Aktivitätsmodulation zur Darstellung der optimalen Stimulationsareale und der Wirkmechanismen

Für die Untersuchung der Aktivitätsmodulation potentieller THS-Targets der OCD verwendeten wir das gut validierte Quinpirol-Modell der OCD in der Ratte. In diesem erfolgt die chronisch-intermittierende Gabe des D2/D3-Antagonisten Quinpirol subkutan in einem „Open field“ Szenario. Das sogenannte Open field, auf dem sich die Ratten bewegen, ist unterteilt in 25 so genannte „Locals“. Das Local mit den häufigsten Besuchen durch die Ratte wird als deren „Homebase“ (HB) definiert und die beobachteten Verhaltensparameter ((i) zurückgelegte Wegstrecke im 30-minütigen Beobachtungszeitraum, (ii) Rückkehrhäufigkeit zur HB, (iii) Ratio der erwarteten zu den beobachteten HB-Besuchen, (iv) Return time zu der HB und (v) Stopps vor Rückkehr zur HB) auf diese bezogen.

Vorangegangene Arbeiten konnten zeigen, dass der Effekt der chronischen Behandlung mit Quinpirol im Sinne eines stabilen Zwangsverhaltens ein Plateau nach einer achten bis zehnten Injektion erreicht [57]-[60]. Eine Ratte gilt als stabil zwanghaft, wenn sie die HB in Dimensionen von Raum und Zeit kaum verlässt [58].

Dieser Phase des Versuchsaufbaus (Phase I, Etablierung des Phänotyps) schloss sich Phase II an: Hier erfolgte die beidseitige stereotaktische Elektrodenimplantation in den NAc core bzw. shell respektive die stereotaktische Implantation von entweder Elektroden bzw. Führungskanülen zur Muscimol-Applikation in den GPi bzw. GPe in der Ratte. Darauf folgend wurde die Auswirkung der THS mit unterschiedlichen Stimulationsparametern bzw. der pharmakologischen Inhibition mit verschiedenen Dosen des GABA-Agonisten Muscimol des entsprechenden Kerngebietes auf das Zwangsverhalten untersucht. Der Dekapitation schloss sich eine histologische Verifizierung der Hirne an. Lediglich die Tiere, in denen das gewünschte Target getroffen war, kamen entsprechend zur Auswertung.

Phase I:

Phase II:



## **1.4 Ergebnisse**

### **1.4.1 Validierung eines Tiermodells**

Unser Beitrag zur Validierung des Poly I:C Maus-Modells der Schizophrenie bestand in der Bestimmung der Neurotransmitterlevel der adulten Nachkommen der immunstimulierten Muttertiere. Hier konnten wir aufzeigen, dass die pränatale Immunaktivierung die Level von Dopamin und seiner Hauptmetabolite (DOPAC, HVA) im Bereich des lateralen Globus pallidus sowie des präfrontalen Kortex erhöht - bei gleichzeitig erniedrigtem Serotonin (und Metabolit 5-HIAA) im Hippocampus, NAc und GPe. Zudem zeigte sich eine spezifische Reduktion der Aminosulfonsäure Taurin, wohingegen sich die Level von Glutamat und GABA unverändert zeigten.

### **1.4.2 Untersuchung hypothetisierter THS-Targets durch Aktivitätsmodulation**

Zur Evaluation angenommener Targets der THS in der therapieresistenten Depression führten wir eine Aktivitätsmodulation im Sinne einer pharmakologischen Inhibition im cLH-Modell in der Ratte durch. Hier konnten wir demonstrieren, dass eine Hemmung der lateralen Habenula durch stereotaktische Applikation des GABA-A-Agonisten Muscimol im cLH-Tier zu einer signifikanten Reduktion der Depressionssymptome führt. Die Effekte zeigten sich transient. Hervorzuheben ist hier die erstmalige Anwendung der cLH-Tiere für diese Fragestellung. Bisherige Untersuchungen zur THS in der Depression wurden lediglich an nativen Tieren mit Stress-induzierter Induktion erlernt-hilflosen Verhaltens durchgeführt [54]. Das cLH-Tier hingegen repräsentiert in dieser Pilotstudie den therapieresistenten depressiven Patienten, welcher weder auf EKT-Behandlung noch auf pharmakologische Therapie reagiert.

### **1.4.3 Vergleichende Untersuchung unterschiedlicher Areale und Arten der Aktivitätsmodulation zur Darstellung der optimalen Stimulationsareale und der Wirkmechanismen**

Zur Erforschung möglicher THS-Targets der OCD, Beleuchtung der zugrundeliegenden Wirkprinzipien der Tiefen Hirnstimulation sowie Evaluation pathophysiologischer Mechanismen der Zwangserkrankung erfolgte eine zehnmahlige Verabreichung von Quinpirol im Tiermodell der OCD, welche zu einem stabil zwanghaften Verhalten in den behandelten Ratten ([58] entsprechend) führte. Nach stereotaktischer Implantation von Elektroden bzw. Führungskanülen zur Muscimol-Applikation zeigten die folgenden Verhaltenstestungen, dass die THS des GPe das Quinpirol-induzierte Zwangsverhalten unabhängig von der applizierten Stimulationsstärke der Tiere nicht reduzierte, wohingegen die pharmakologische Inaktivierung dieses Gebietes alle untersuchten Zwangsparameter zu verringern vermochte.

Die elektrische Modulation des GPi in den mit Quinpirol-behandelten Tieren führte zur Reduktion lediglich einer der vier untersuchten Verhaltensparameter der Zwanghaftigkeit; die pharmakologische Inaktivierung des Kerns via Muscimol hingegen konnte hier ebenso wie im GPe die Zwanghaftigkeit in allen untersuchten Parametern reduzieren.

In den Quinpirol-behandelten Ratten zeigte sich weder in der GPe- noch in der GPi-Gruppe eine Beeinflussung der Lokomotion der Tiere unter THS. In den mit NaCl behandelten Kontroll-Tieren sah man lediglich in der GPe-Gruppe eine Lokomotionsreduktion durch die angewandte THS. Die Kontrolltiere, deren GPe mittels Muscimol inhibiert wurde, zeigten nur bei der Gabe der höchsten Muscimol-Konzentration eine Lokomotionreduktion; in den GPi-Tieren war keine solche Verringerung festzustellen.

Zur Evaluation des Targets NAc führten wir eine elektrische Modulation im Bereich des NAc shell bzw. des NAc core bei ebenfalls unterschiedlichen Stromstärken durch.

Die NAc shell- und core- behandelten Tiere zeigten bei gleicher Stromstärke eine signifikante transiente Reduktion des zwanghaften Verhaltens. Elektrische Stimulation bei höheren oder niedrigeren Stromstärken führte zu keiner oder nur unspezifischer Erniedrigung des untersuchten Zwangsverhaltens.

Die Gruppe, in welcher der NAc shell stimuliert wurde, wies im Vergleich zu den mit NaCl behandelten Tieren keine Lokomotionsänderung auf, wobei die NAc core-stimulierten Tiere eine differentielle Lokomotionserniedrigung in Abhängigkeit der verwendeten Stromstärke zeigten.

## 1.5 Diskussion

Das Extrapolieren der durch die Anwendung von Tiermodellen gewonnenen Erkenntnisse auf psychiatrische Krankheitsbilder im Menschen ist nur möglich, wenn neben Verhalten idealerweise auch die neurochemischen und histopathologischen Alterationen wie auch die therapeutische Modulation im Tier nachgestellt werden kann und somit das entsprechende Tiermodell neben hoher Augenscheinvalidität auch eine hohe Konstruktvalidität und Kriteriumsvalidität im Sinne einer hohen Vorhersagevalidität aufweist [73].

### 1.5.1 Validierung eines Tiermodells

Das Modell der Schizophrenie in der Maus mit seiner pränatalen immunologischen Stimulation durch Poly I:C entstand durch die am Menschen gewonnene Erkenntnis, dass eine generalisierte Infektion der Mutter und somit eine Immunaktivierung des Nachwuchses in utero zu erhöhten Raten von Schizophrenie im Nachwuchs führen kann [74] (Augenscheinvalidität). Das Modell führt zu Verhaltensdefiziten wie Anhedonie, Inflexibilität in Verhalten und Kognition und signifikanten Defiziten im Bereich der sozialen Interaktion [75], basierend auf histopathologischen Defiziten wie Volumenreduktion im Bereich des Hippocampus und vergrößerte Seitenventrikel [76]-[85] und den durch uns untersuchten und nachgewiesenen neurochemischen Defiziten im Sinne einer veränderten dopaminergen und serotonergen Transmission (Konstruktvalidität). Wir konnten darstellen, dass die pränatale Immunaktivierung die Level von Serotonin und 5-HIAA wie auch das Taurin erniedrigt, Dopamin, DOPAC und HVA hingegen erhöht, wobei die Level von Glutamat und GABA in den erwachsenen Nachkommen unverändert blieben.

Dies macht deutlich, dass Langzeiteffekte der Immunaktivierung in früherer bzw. mittlerer Gestation auf gewisse Transmittersysteme beschränkt sind. Darüber hinaus zeigten sich die Änderungen der Basallevel von Dopamin (lateraler Globus pallidus, präfrontaler Kortex), Serotonin (Hippocampus, NAc, GPe) und Taurin (Hippocampus) im erwachsenen Gehirn abhängig von der jeweilig untersuchten Hirnregion. Dies suggeriert eine gewisse Vulnerabilität bestimmter Hirnstrukturen für pränatale infektionsinduzierte Imbalancen der basalen Neurotransmitterlevel. Diese Überlegung ist konsistent mit Untersuchungen zu Langzeiteffekten auf die Neuroanatomie, ausgelöst durch pränatale Immunaktivierung [79], [80], [86]-[89]. Auch hier erwiesen sich die Änderungen auf spezifische Hirnregionen beschränkt. Insgesamt konnten wir in dieser Studie demonstrieren, dass eine einmalige maternale immunologische Stimulation via PolyI:C im Zeitraum von früher bis mittlerer Schwangerschaft eine langfristige Veränderung



der Neurotransmitterlevel in den adulten Gehirnen des Nachwuchses zur Folge hat.

Die durch uns nachgewiesenen neurochemischen Alterationen sowie die in vorigen Studien dargestellten neuroanatomischen Veränderungen unterstützen die These, dass eine infektiös- bzw. inflammationsassoziierte Beeinflussung der intrauterinen Gehirnentwicklung eine Prädisposition für späteres Auftreten von Schizophrenie-assoziierten Neurotransmitter-Dys- bzw. Imbalancen im Erwachsenenalter darstellen könnte [86] (Konstrukt- und Vorhersagevalidität). Weitere Studien konnten nachweisen, dass die durch pränatale Immunaktivierung mittels Poly I:C erzeugten Verhaltensalterationen durch neuroleptische Medikation der Tiere reduzierbar sind [90] (prädiktive Validität). So können wir schließen, dass es sich bei dem untersuchten Modell um ein äußerst suffizientes, da hochvalides Tiermodell zur Modellierung der psychiatrischen Erkrankung der Schizophrenie und es somit auch ein hervorragendes Modell zur Erforschung neuer Therapieoptionen, wie die der THS, repräsentiert.

Unsere Ergebnisse zu den erzielten neurochemischen Veränderungen in der Maus geben uns zusätzlich Rückschluss auf potentiell zu evaluierende Targets: In Anbetracht der bei der THS angenommenen Veränderung der Neurotransmission im stimulierten Areal [73] stünden mit dem Globus pallidus externus und präfrontalem Kortex, in welchem wir eine Steigerung des Dopamingehaltes und seiner Metabolite feststellen konnten, zwei erfolgversprechende Targets für elektrische Modulation im Tiermodell der Schizophrenie zur Verfügung.

### **1.5.2 Untersuchung hypothetisierter THS-Targets durch Aktivitätsmodulation**

Die vorliegende Studie zur Aktivitätsmodulation mittels Muscimol-Applikation im Bereich der lateralen Habenula im therapierefraktären depressiven Tier illustriert, dass eine pharmakologische Inaktivierung dieses Zielgebietes zu einem interessanten antidepressiven Effekt führt [59]. Diese Ergebnisse erweisen sich als konkordant zu den im Menschen gewonnenen Daten [91]-[95]. Bemerkenswert war hier in unserer Untersuchung, dass der positive therapeutische, transiente Effekt nicht unter der Muscimol-Applikation selbst, sondern erst im Test eine Woche post Gabe auftrat. Dies könnte dem Ergebnis einer Studie zur Inhibition der lateralen Habenula in einem Patienten mit therapieresistenter Depression [35] entsprechen, in welchem der antidepressive Therapieeffekt erst nach acht bis zehn Wochen nach Einsetzen der THS auftrat. Dies wiederum könnte mit der Notwendigkeit von Anpassungen der Neuroplastizität bei der Erholung von einer Depression erklärt werden [96]. Das Phänomen kann jedoch auch bedeuten, dass ein akuter Effekt der pharmakologischen Inaktivierung der lateralen Habenula das Verhalten der Tiere derartig beeinflusste, beispielsweise im Sinne eines

Lerneffektes, dass der antidepressive Effekt erst im Folgetest sichtbar wurde. Die Gemeinsamkeiten in Bezug auf Transienz des Effektes und u.U. Zeitpunkt des Effektbeginns unterstreichen die Validität der cLH-Tiere als translationales Mittel zur Erforschung der therapieresistenten Depression in Bezug auf ihre Pathogenese wie auch Therapie. Zusammenfassend unterstützen unsere Ergebnisse zur funktionellen Inhibition der lateralen Habenula in der therapieresistenten Depression den Ansatz, dass die Down-Regulation der überaktiven lateralen Habenula ein neuer und erfolgversprechender Ansatz in der Therapie im Menschen darstellen könnte.

### **1.5.3 Vergleichende Untersuchung unterschiedlicher Areale und Arten der Aktivitätsmodulation zur Darstellung der optimalen Stimulationsareale und der Wirkmechanismen**

In der Evaluation lohnenswerter Targets der THS im therapierefraktären Zwangskranken konnten wir dokumentieren, dass (i) eine elektrische Modulation des GPe im Quinpirol-Tiermodell zu keiner Reduktion des Zwangsverhaltens, (ii) die THS des GPi lediglich zur signifikanten Reduktion eines der vier untersuchten Verhaltensparameter des OCD-Verhaltens, und (iii) hingegen die pharmakologische Inaktivierung in GPe und GPi alle untersuchten Zwangsparameter signifikant zu reduzieren vermochte. Die THS von NAc core und shell allerdings konnte (iv) bei spezifischer Stromstärke das Quinpirol-induzierte Zwangsverhalten in den untersuchten Ratten signifikant reduzieren. Hier hatte eine Stimulation bei höheren bzw. niedrigeren Stromstärken lediglich zu unspezifischen oder gar keinen zwangsreduzierenden Effekten geführt. Dies entspricht einer vorangegangenen Studie [24] zur THS des STN, in welcher gezeigt werden konnte, dass die elektrische Modulation dieses Kerns bei gleicher Stromstärke wie im NAc core und shell das Zwangsverhalten im Quinpirol-Modell der Ratte ebenfalls signifikant verringern konnte. Dies konnte auch in anderen Tiermodellen der Zwangserkrankung reproduzierend gezeigt werden. Dass hier trotz unterschiedlicher Induktion und Phänomenologie des Zwangsverhaltens in den verschiedenen OCD-Modellen im Tier [61], [57] durch dieselbe angewandte therapeutische Methode ein positiver Effekt erzielt werden konnte, lässt uns schließen, dass es sich hier um einen echten antikomulsiven Effekt durch die THS handelt - und keinen Modell-spezifischen Artefakt. Die Unterschiedlichkeit der Ergebnisse von GP und NAc ist augenscheinlich mit Target-spezifischen Effekten zu erklären und lässt uns schlussfolgern, dass es sich bei (i) NAc core und shell, jedoch (ii) nicht bei GPi wie auch GPe, um ein lohnenswertes Target der THS im therapieresistenten zwangskranken Menschen darstellen könnte. Die unterschiedlichen Ergebnisse in Abhängigkeit der applizierten Stromstärke (so gesehen in GPe und NAc core) sind als Folge stimulationsabhängiger Effekte zu deuten – so

könnten sie Folge der Modulation unterschiedlicher Subregions-spezifischer Efferenzen sein [97]-[101].

Die divergenten Ergebnisse von THS und pharmakologischer Inaktivierung in der GP-Studie sind am ehesten durch unterschiedliche Effekte dieser zwei Manipulationsformen zu erklären: Die Muscimol-induzierte pharmakologische Inhibition beruht auf einer Verstärkung des GABAergen Inputs des Zielkerns. Das Wirkprinzip der THS ist noch unklar – führende Hypothesen gehen aus von (i) Inhibition nachgeschalteter Neurone auf Grund von erhöhter GABA-Ausschüttung durch Erregung der entsprechenden Axonterminalen, prä- und postsynaptische Inhibition glutamaterger Afferenzen [102] und/oder Depolarisationsblock durch Suppression der Somataaktivität durch Blockade spannungsabhängiger Ionenkanäle [103], bzw. im Gegensatz dazu (ii) Aktivierung des Outputs der stimulierten Region durch THS-induzierte Veränderungen innerhalb des pathologischen neuronalen Netzwerks [104]-[106].

Die Stärke der Muscimol-medierten Inaktivierung des jeweiligen Zielbereichs hängt von der Verteilung der GABA-A-Rezeptoren, des injizierten Volumens, seiner Konzentration und Applikationsgeschwindigkeit ab. Ebenso hängen die Effekte der THS von verschiedenen Faktoren, u.a. den Stimulationsparametern, der Elektrodenkonfiguration, der Geometrie sowie den Zelleigenschaften und dem neuronalen Netzwerk des Zielbereichs ab [107]. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass die elektrische Stimulation des STN einen gleichgerichteten Effekt zur pharmakologischen Inhibition dieses Kerns zeigt [24]-[26], [108]. Das zelluläre Arrangement dieses Zielbereichs könnte hier ursächlich sein, die gleichen Mechanismen durch diese zwei unterschiedlichen Interventionen auszulösen. Alternativ wäre möglich, dass verschiedene Mechanismen zu den gleichen Verhaltenseffekten führen.

Eine ähnliche Studie wurde durch uns im Signal attenuation-Modell (SA-Modell) in der Ratte durchgeführt [109], wobei - im Gegensatz zu unseren Ergebnissen aus dem Quinpirol-Modell – gesehen wurde, dass eine Stimulation bei hohen Frequenzen, jedoch nicht bei niedrigen, das zwanghafte Verhalten in der Ratte sowohl im GPe als auch GPi reduziert. Diese unterschiedlichen Ergebnisse trotz Verwendung gleicher Elektroden sowie gleicher Stromstärken ließen mutmaßen, dass der mangelnde Effekt in der vorliegenden Studie von den spezifischen Aspekten des Quinpirol-Modells abhängig sein könnte, es sich also um einen Modell-abhängigen Effekt handelt [73]. So ist hier das durch Quinpirol-Gabe induzierte Zwangsverhalten eine Konsequenz einer dopaminergen Manipulation – im SA-Modell hingegen erfolgt eine Verhaltensmanipulation, welche auf der theoretischen Annahme beruht, dass das Zwangsverhalten ein Resultat eines Defizits im Beendigungs-Feedback nach einer erfolgten

Handlung sei [69], [70]-[72]. So ist die Zwangssymptomatik in diesem Modell ist durch SSRI-Gabe vermindert [110]; das Quinpirol-induzierte Zwangsverhalten ist durch Gabe dieser Medikation lediglich teilweise zu reduzieren [109]. So ist es möglich, dass das SA- und das Quinpirol-Modell in der Ratte verschiedene Subtypen der Zwangserkrankung repräsentieren und sich somit ebenso in den Effekten bei angewandter THS unterscheiden [109]. Die elektrische Stimulation des STN im SA-Modell hingegen führte in vorangegangenen Untersuchungen [111] wie auch im Quinpirol-Modell zu einem signifikanten zwangsreduzierenden Effekt und ist so als Target-spezifischer Effekt einzuordnen.

Die NAc shell- und GPi-stimulierten Tiere zeigten keinerlei Lokomotionsänderung, was als Beweis für die Spezifität der Verhaltensinduktion bzw. Reduktion des erzielten Zwanges gewertet werden kann, da es deutlich macht, dass der zwangsreduzierende Effekt nicht auf eine unselektive Beeinflussung der Lokomotion zurückzuführen ist, zumal die THS in diesen Tieren die Ratio von beobachteten zu erwarteten HB-Besuchen reduziert, welches Ausdruck von Zwangsreduktion ist - unabhängig von Lokomotionseffekten. Dass die Tiere, in welchen der NAc core elektrisch moduliert wurde, eine differentielle Lokomotionserniedrigung in Abhängigkeit der verwendeten Stromstärke aufwiesen, kann unter anderem [2] Ausdruck der funktionellen Unterschiedlichkeit der core und shell-Region des NAc sein, welche in diesem Falle lediglich nach chronisch-intermittierender Behandlung mit Quinpirol, also Beeinflussung des dopaminergen Systems, zum Ausdruck käme. Dass jedoch die Tiere, deren GPe mittels Muscimol inhibiert wurde, bei der Gabe der höchsten Muscimol-Konzentration eine Lokomotionsreduktion zeigten, stellt die postulierte Spezifität in Frage. Dass allerdings auch in der GPe-Gruppe der mit NaCl behandelten Kontroll-Tiere eine entsprechende Lokomotionsreduktion durch die angewandte THS gezeigt wurde, macht klar, dass weiterführende Untersuchungen zu u.a. diesen Nebenwirkungen der THS notwendig sind.

Interessanterweise stellten sich die Effekte der Manipulation des GPi und GPe gleichgerichtet dar. Diese Kerne wurden bislang als gegensätzlich im Basalganglien-Thalamo-kortikalen-Regelkreis agierend angesehen (GPi als Verstärker des behavioralen Outputs, der GPe als hier hemmender Kern, [9]). Unsere Daten unterstreichen hiermit die wichtige Rolle der angenommenen Imbalance der verschiedenen Stationen innerhalb des Basalganglien-Thalamo-kortikalen-Regelkreises, obschon sie die traditionelle pathophysiologische Konzeption dieses Regelkreises in der Zwangserkrankung nicht unterstützen [9], [10].

Wir können abschließend aus den durchgeführten Studien schlussfolgern, dass (i) das Modell der pränatalen Immunkativierung in der Maus ein gutes, da valides Modell der Schizophrenie

darstellt, weiterführende Untersuchung zur Therapieoption der THS in dieser Erkrankung zulässt und die gesehenen Neurotransmitterleveländerungen nützliche Hinweise auf mögliche Targets liefern, (ii) die Aktivitätsmodulation der lateralen Habenula im Modell der cLH ein lohnenswerter Ansatz zu weiterer Forschung zur THS in der therapieresistenten Depression darstellt, (iii) die THS des NAc core und STN, jedoch nicht die des GPi und GPe lohnenswerte Targets in der therapieresistenten Zwangserkrankung im Menschen darstellen, wobei die zugrunde liegenden Wirkmechanismen der THS von den stimulierten Gebieten abzuhängen scheinen.

Somit stellt diese Arbeit darüber hinaus eine beispielhafte Darstellung der notwendigen Schritte zur Erforschung potentieller THS-Targets in der therapieresistenten psychiatrischen Erkrankung mittels systematischem Brain mapping im Tiermodell dar und trägt auf diesem Weg dazu bei, die im Menschen lohnenswerten Zielgebiete im therapieresistent psychiatrisch Erkrankten einzugrenzen.

## 1.6 Referenzen (Literaturverzeichnis)

- [1] J. Angst, A. Gamma, J. Endrass, R. Goodwin, V. Ajdacic and D. Eich et al., Obsessive–compulsive severity spectrum in the community: prevalence, comorbidity, and course, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254 (2004), pp. 156–164.
- [2] C.A. Tamminga, H.H. Holcomb, Phenotype of schizophrenia: a review and formulation, *Mol. Psychiatry* 10 (2005), pp. 27–39.
- [3] A. J. Gelenberg, The prevalence and impact of depression, *J Clin Psychiatry*. 71 (2010), p. e06.
- [4] M.C. Mancebo, J.L. Eisen, J.E. Grant and S.A. Rasmussen, Obsessive–compulsive personality disorder and obsessive–compulsive disorder: clinical characteristics, diagnostic difficulties, and treatment, *Ann Clin Psychiatry* 17 (2005), pp. 197–204.
- [5] W.K. Goodman and R.B. Lydiard, Recognition and treatment of obsessive–compulsive disorder, *J Clin Psychiatry* 68 (2007), p. e30.
- [6] B. Millet and N. Jaafari, Treatment of obsessive–compulsive disorder, *Rev Pract* 57 (2007), pp. 53–57.
- [7] R.C. Shelton, O. Osuntokun, A.N. Heinloth, S.A. Corya, Therapeutic options for treatment-resistant depression, *CNS Drugs* 24 (2010), pp. 131-61.
- [8] M.E. McIlwain, J. Harrison, A.J. Wheeler, B.R. Russell, Pharmacotherapy for treatment-resistant schizophrenia, *Neuropsychiatr Dis Treat*. 7 (2011), pp 135-49.
- [9] S. Saxena and S.L. Rauch, Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive–compulsive disorder, *Psychiatr Clin North Am* 23 (2000), pp. 563–586.
- [10] S. Saxena, A.L. Brody, J.M. Schwartz and L.R. Baxter, Neuroimaging and frontal–subcortical circuitry in obsessive–compulsive disorder, *Br J Psychiatry Suppl* (1998), pp. 26–37.
- [11] A.C. Lopes, M.E. de Mathis, M.M. Canteras, J.V. Salvajoli, J.A. Del Porto and E.C. Miguel, Update on neurosurgical treatment for obsessive–compulsive disorder, *Rev Bras Psiquiatr* 26 (2004), pp. 62–66.
- [12] G. Deuschl, C. Schade-Brittinger, P. Krack, J. Volkmann, H. Schäfer and K. Bötzel et al., Neurostimulation section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease, *N Engl J Med* 355 (2006), pp. 896–908.

- [13] A. Kupsch, R. Benecke, J. Muller, T. Trottenberg, G.H. Schneider and W. Poewe et al., Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia, *N Engl J Med* 355 (2006), pp. 1978–1990.
- [14] P.R. Schuurman, D.A. Bosch, M.P. Merkus and J.D. Speelman, Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression, *Mov Disord* 23 (2008), pp. 1146–1153.
- [15] L. Gabriels, P. Cosyns, B. Nuttin, H. Demeulemeester and J. Gybels, Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive–compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases, *Acta Psychiatr Scand* 107 (2003), pp. 275–282.
- [16] J.L. Abelson, G.C. Curtis, O. Sagher, R.C. Albucher, M. Harrigan and S.F. Taylor et al., Deep brain stimulation for refractory obsessive–compulsive disorder, *Biol Psychiatry* 57 (2005), pp. 510–516.
- [17] B. Aouizerate, E. Cuny, C. Martin-Guehl, D. Guehl, H. Amieva and A. Benazzouz et al., Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive–compulsive disorder and major depression. Case report, *J Neurosurg* 101 (2004), pp. 682–686.
- [18] B. Aouizerate, C. Martin-Guehl, E. Cuny, D. Guehl, H. Amieva and A. Benazzouz et al., Deep brain stimulation of the ventral striatum in the treatment of obsessive–compulsive disorder and major depression, *Med Sci (Paris)* 21 (2005), pp. 811–813.
- [19] V. Sturm, D. Lenartz, A. Koulousakis, H. Treuer, K. Herholz and J.C. Klein et al., The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive–compulsive- and anxiety-disorders, *J Chem Neuroanat* 26 (2003), pp. 293–299.
- [20] B.D. Greenberg, D.A. Malone, G.M. Friehs, A.R. Rezai, C.S. Kubu and P.F. Malloy et al., Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive–compulsive disorder, *Neuropsychopharmacology* 31 (2006), pp. 2384–2393.
- [21] S.L. Rauch, D.D. Dougherty, D. Malone, A. Rezai, G. Friehs and A.J. Fischman et al., A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive–compulsive disorder, *J Neurosurg* 104 (2006), pp. 558–565.
- [22] M.K. Mian, M. Campos, S.A. Sheth and E.N. Eskandar, Deep brain stimulation for obsessive–compulsive disorder: past, present, and future, *Neurosurg Focus* 29 (August (2)) (2010), p. E10.

- [23] L. Mallet, M. Polosan, N. Jaafari, N. Baup, M.L. Welter and D. Fontaine et al., Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive–compulsive disorder, *N Engl J Med* 359 (2008), pp. 2121–2134.
- [24] C. Winter, A. Mundt, R. Jalali, D. Joel, D. Harnack and R. Morgenstern et al., High frequency stimulation and temporary inactivation of the subthalamic nucleus reduce quinpirole-induced compulsive checking behavior in rats, *Exp Neurol* 210 (2008), pp. 217–228.
- [25] O. Klavir, S. Flash, C. Winter and D. Joel, High frequency stimulation and pharmacological inactivation of the subthalamic nucleus reduces ‘compulsive’ lever-pressing in rats, *Exp Neurol* 215 (2009), pp. 101–109.
- [26] C. Winter, S. Flash, O. Klavir, J. Klein, R. Sohr and D. Joel, The role of the subthalamic nucleus in ‘compulsive’ behavior in rats, *Eur J Neurosci* 27 (2008), pp. 1902–1911.
- [27] J.A. Amat, R.A. Bronen, S. Saluja, N. Sato, H. Zhu and D.A. Gorman et al., Increased number of subcortical hyperintensities on MRI in children and adolescents with Tourette's syndrome, obsessive–compulsive disorder, and attention deficit hyperactivity disorder, *Am J Psychiatry* 163 (2006), pp. 1106–1108.
- [28] J.N. Giedd, J.L. Rapoport, M.A. Garvey, S. Perlmutter and S.E. Swedo, MRI assessment of children with obsessive–compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection, *Am J Psychiatry* 157 (2000), pp. 281–283.
- [29] P.R. Szeszko, S. MacMillan, M. McMeniman, S. Chen, K. Baribault and K.O. Lim et al., Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naive pediatric patients with obsessive–compulsive disorder, *Am J Psychiatry* 161 (2004), pp. 1049–1056.
- [30] J.S. Choi, S.H. Kim, S.Y. Yoo, D.H. Kang, C.W. Kim and J.M. Lee et al., Shape deformity of the corpus striatum in obsessive–compulsive disorder, *Psychiatry Res* 155 (2007), pp. 257–264.
- [31] C. Huyser, D.J. Veltman, E. de Haan and F. Boer, Paediatric obsessive–compulsive disorder, a neurodevelopmental disorder? Evidence from neuroimaging, *Neurosci Biobehav Rev* 33 (2009), pp. 818–830.
- [32] M. Figee , M. Vink , F. de Geus, N. Vulink, D.J. Veltman , H. Westenberg , D. Denys, Dysfunctional reward circuitry in obsessive-compulsive disorder, *Biol Psychiatry* 69 (2011), pp 867-74.



- [33] H.S. Mayberg , A.M Lozano, V. Voon, H.E. McNeely, D. Seminowicz,, C.Hamani, J.M Schwalb, S.H. Kennedy, Deep brain stimulation for treatment-resistant depression, *Neuron* 45 (2005), pp. 651–660.
- [34] A.M. Lozano., H.S. Mayberg, P. Giacobbe, C. Hamani, R.C. Craddock, S.H. Kennedy, Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry*, 64 (2008), pp. 461–467.
- [35] F. Jimenez, F. Velasco, R. Salin-Pascual, J.A. Hernandez, M. Velasco, J.L. Criales, H.A. Nicolini, Patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery* 57(2005), pp. 585–592.
- [36] T.E. Schlaepfer, M.X. Cohen, C. Frick, M. Kosel, D. Brodesser, N. Axmacher, A.Y. Joe, M. Kreft, D. Lenartz, V. Sturm, Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 33 (2008), pp.368–377.
- [37] B.H. Bewernick, R. Hurlemann, A. Matusch, S. Kayser, C. Grubert, B. Hadrysiewicz, N. Axmacher, M. Lemke, D. Cooper-Mahkorn, M.X Cohen, H. Brockmann, D. Lenartz, V. Sturm, T.E. Schlaepfer, Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 67 (2010), pp 110–116.
- [38] D.A. Malone, Jr, D.D. Dougherty, A.R. Rezai, L.L. Carpenter, G.M. Friehs, E.N. Eskandar, S.L. Rauch, S.A. Rasmussen, A.G. Machado, C.S. Kubu, A.R. Tyrka, L.H. Price, P.H. Stypulkowski, J.E. Giftakis, M.T. Rise, P.F. Malloy, S.P. Salloway, B.D. Greenberg, Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 65 (2009), pp. 267–275.
- [39] A. Sartorius, K.L. Kiening, P. Kirsch, C.C. Von Gall, U. Haberkorn, A.W. Unterberg, F.A. Henn, A. Meyer-Lindenberg, Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol. Psychiatry* 67 (2010), pp e9–e11.
- [40] J. Luigjes, W. van den Brink, M. Feenstra, P. van den Munckhof, P.R. Schuurman, R. Schippers, A. Mazaheri, T.J. De Vries, D. Denys, Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets, *Mol. Psychiatry*. 10 (2011) , pp. 114-118.
- [41] M.E. Fortier, S. Kent, H. Ashdown, S. Poole, P. Boksa P, G.N. Luheshi, The viral mimic, polyinosinic:polycytidylic acid, induces fever in rats via an interleukin-1-dependent mechanism, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 287 (2004), pp. 59-66.

- [42] T.R. Traynor, J.A. Majde, S.G. Bohnet, J.M. Krueger, Intratracheal double-stranded RNA plus interferon-gamma: a model for analysis of the acute phase response to respiratory viral infections, *Life Sci.* 74 (2004), pp. 2563-76.
- [43] C. Cunningham, S. Campion, J. Teeling, L. Felton, V.H. Perry, The sickness behaviour and CNS inflammatory mediator profile induced by systemic challenge of mice with synthetic double-stranded RNA (poly I:C), *Brain Behav Immun.* 21 (2007), pp. 490-502.
- [44] J.H. Gilmore, L.F. Jarskog, Exposure to infection and brain development: cytokines in the pathogenesis of schizophrenia, *Schizophr Res.* 24 (1997) pp. 365-7.
- [45] U. Meyer, J. Feldon, Neural basis of psychosis-related behaviour in the infection model of schizophrenia, *Behav Brain Res.* 204 (2008), pp 322-34.
- [46] P.H. Patterson, Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness, *Curr Opin Neurobiol.* 12 (2002), pp. 115-8.
- [47] D. Puigdemont, R. Pérez-Egea, M.J. Portella, J. Molet, J. de Diego-Adeliño, A. Gironell, J. Radua, B. Gómez-Anson, R. Rodríguez, M. Serra, C. de Quintana, F. Artigas, E. Alvarez, V. Pérez, Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression, *Int J Neuropsychopharmacol.* 10 (2011), pp. 1-13.
- [48] H.E. McNeely, H.S. Mayberg, A.M. Lozano, S.H. Kennedy, Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: preliminary results over 12 months, *J Nerv Ment Dis.* 196 (2008), pp. 405-10.
- [49] C. Grubert, R. Hurlmann, B.H. Bewernick, S. Kayser, B. Hadrysiewicz, N. Axmacher, V. Sturm, T.E. Schlaepfer, Neuropsychological safety of nucleus accumbens deep brain stimulation for major depression: Effects of 12-month stimulation, *World J Biol Psychiatry.* 8 (2011), pp. 1-12.
- [50] S.M. Falowski, A. Sharan, B.A. Reyes, C. Sikkema, P. Szot, E.J. Van Bockstaele, An Evaluation of Neuroplasticity and Behavior Following Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens in an Animal Model of Depression, *Neurosurgery* (2011), pp. 1-31.
- [51] B.H. Bewernick, R. Hurlmann, A. Matusch, S. Kayser, C. Grubert, B. Hadrysiewicz, N. Axmacher, M. Lemke, D. Cooper-Mahkorn, M.X. Cohen, H. Brockmann, D. Lenartz, V. Sturm, T.E. Schlaepfer, Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression, *Biol Psychiatry* 67 (2010), pp. 110-6.

- [52] S. Geisler and M. Trimble, The lateral habenula: no longer neglected, *CNS Spectr* 13 (2008), pp. 484–489.
- [53] O. Hikosaka, S.R. Sesack, L. Lecourtier and P.D. Shepard, Habenula: crossroad between the basal ganglia and the limbic system, *J Neurosci* 28 (2008), pp. 11825–11829.
- [54] C. Hamani, J.N. Nóbrega, Deep brain stimulation in clinical trials and animal models of depression, *Eur J Neurosci*. 32 (2010), pp. 1109-1117.
- [55] A. Sartorius, M.M. Mahlstedt, B. Vollmayr, F.A. Henn and G. Ende, Elevated spectroscopic glutamate/gamma-amino butyric acid in rats bred for learned helplessness, *Neuroreport* 18 (2007), pp. 1469–1473.
- [56] B. Vollmayr and F.A. Henn, Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability, *Brain Res Protoc* 8 (2001), pp. 1–7.
- [57] H. Szechtman, W. Sulis and D. Eilam, Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: a potential animal model of obsessive–compulsive disorder (OCD), *Behav Neurosci* 112 (1998), pp. 1475–1485.
- [58] H. Szechtman, M.J. Eckert, W.S. Tse, J.T. Boersma, C.A. Bonura and J.Z. McClelland et al., Compulsive checking behavior of quinpirole-sensitized rats as an animal model of obsessive–compulsive disorder (OCD): form and control, *BMC Neurosci* 2 (2001), p. 4.
- [59] D. Eilam and H. Szechtman, Psychostimulant-induced behavior as an animal model of obsessive–compulsive disorder: an ethological approach to the form of compulsive rituals, *CNS Spectrosc* 10 (2005), pp. 191–202.
- [60] H. Szechtman, H. Dai, S. Mustafa, H. Einat and R.M. Sullivan, Effects of dose and interdose interval on locomotor sensitization to the dopamine agonist quinpirole, *Pharmacol Biochem Behav* 48 (1994), pp. 921–928.
- [61] D. Joel, Current animal models of obsessive–compulsive disorder: a critical review, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30 (2006), pp. 374–388.
- [62] A. Kupsch, R. Benecke, J. Muller, T. Trottenberg, G.H. Schneider, W. Poewe et al., Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia, *N Engl J Med* 355 (2006), pp. 1978–1990.
- [63] D. Harnack, M. Hamann, W. Meissner, R. Morgenstern, A. Kupsch, A. Richter, High-frequency stimulation of the entopeduncular nucleus improves dystonia in DTsZ hamsters, *Neuroreport* 15 (2004), pp. 974–983.

- [64] R. Reese, G. Charron, A. Nadjar, I. Aubert, M.L. Thiolat, M. Hamann et al., High frequency stimulation of the entopeduncular nucleus sets the cortico-basal ganglia network to a new functional state in the dystonic hamster, *Neurobiol Dis* 35 (2009), pp. 399–405.
- [65] J. Volkmann, A. Albanese, J. Kulisevsky, A.L. Tornqvist, J.L. Houeto, B. Pidoux et al., Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease, *Mov Disord* 24 (2009), pp. 1154–1161.
- [66] F.M. Weaver, K. Follett, M. Stern, K. Hur, C. Harris, W.J. Marks Jr. et al., Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial, *JAMA* 301 (2009), pp. 63–73.
- [67] P. Silberstein, A.A. Kuhn, A. Kupsch, T. Trottenberg, J.K. Krauss, J.C. Wöhrle et al., Patterning of globus pallidus local field potentials differs between Parkinson's disease and dystonia, *Brain* 126 (2003), pp. 2597–2608.
- [68] A.A. Kühn, S.A. Brandt, A. Kupsch, T. Trottenberg, J. Brocke, K. Irlbacher et al., Comparison of motor effects following subcortical electrical stimulation through electrodes in the globus pallidus internus and cortical transcranial magnetic stimulation, *Exp Brain Res* 155 (2004), pp. 48–55.
- [69] O. Klavir, C. Winter, D. Joel, High but not low frequency stimulation of both the globus pallidus and the entopeduncular nucleus reduces 'compulsive' lever-pressing in rats, *Behav Brain Res* 216 (2011), pp 84-93.
- [70] G.F. Reed, Indecisiveness in obsessional–compulsive disorder, *Br J Soc Clin Psychol* 15 (1976), pp. 443–445.
- [71] R.K. Pitman, A cybernetic model of obsessive–compulsive psychopathology, *Comp Psychiatry* 28 (1987), pp. 334–343.
- [72] P. Malloy, S. Rasmussen, W. Braden, R.J. Haier, Topographic evoked potential mapping in obsessive–compulsive disorder: evidence of frontal lobe dysfunction, *Psychiatry Res* 28 (1989), pp. 63–71.
- [73] C. Winter, D. Harnack and A. Kupsch, Tiefe Hirnstimulation bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen Tierexperimentelle Untersuchungen zu Wirkung und Wirkmechanismen, *Der Nervenarzt* 81 (2010), pp. 711-718.
- [74] U. Meyer and J. Feldon, Neural basis of psychosis-related behaviour in the infection model of schizophrenia, *Behavioural Brain Research* 204, pp. 322-334.

- [75] U. Meyer and J. Feldon, To poly(I:C) or not to poly(I:C): Advancing preclinical schizophrenia research through the use of prenatal immune activation models, *Neuropharmacology*. 14 (2011), pp. 1-14.
- [76] U. Meyer, J. Feldon, M. Schedlowski, B.K. Yee, Towards an immuno-precipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral, Reviews* 29 (2005), pp. 913–947
- [77] U. Meyer, J. Feldon, M. Schedlowski, B.K. Yee, Immunological stress at the maternal-foetal interface: a link between neurodevelopment and adult psychopathology. *Brain, Behavior and Immunity* 20 (2006a), pp. 378–388.
- [78] U. Meyer, P.J. Murray, A. Urwyler, B.K. Yee, M. Schedlowski, J. Feldon, Adult behavioral and pharmacological dysfunctions following disruption of the fetal brain balance between pro-inflammatory and IL-10-mediated anti-inflammatory signaling. *Molecular Psychiatry* 13 (2008a), pp. 208–221.
- [79] U. Meyer, M. Nyffeler, S. Schwendener, I. Knuesel, B.K. Yee, J. Feldon, Relative prenatal and postnatal maternal contributions to schizophrenia-related neurochemical dysfunction after in utero immune challenge, *Neuropsychopharmacology* 33 (2008b), pp. 441–456.
- [80] U. Meyer, M. Nyffeler, B.K. Yee, I. Knuesel, J. Feldon, Adult brain and behavioral pathological markers of prenatal immune challenge during early/middle and late fetal development. *Brain, Behavior and Immunity* 22 (2008c), pp. 469–486.
- [81] U. Meyer, P.J. Murray, A. Urwyler, B.K. Yee, M. Schedlowski, J. Feldon, Adult behavioral and pharmacological dysfunctions following disruption of the fetal brain balance between pro-inflammatory and IL-10-mediated anti-inflammatory signaling, *Molecular Psychiatry* 13 (2008b), pp. 208–221.
- [82] K. Ozawa, K. Hashimoto, T. Kishimoto, E. Shimizu, H. Ishikura, M. Iyo, Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia, *Biological Psychiatry* 59 (2006), pp. 546–554.
- [83] L. Shi, S.H. Fatemi, R.W. Sidwell, P.H. Patterson, Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring, *Journal of Neuroscience* 23 (2003), pp. 297–302.
- [84] K. Smith, J. Li, K. Garbett, K. Mirnics, P.H. Patterson, Maternal immune activation alters

fetal brain development through interleukin-6, *Journal of Neuroscience* 27 (2007), pp. 10695–10702.

[85] L. Zuckerman, M. Rehavi, R. Nachman, I. Weiner, Immune activation during pregnancy in rats leads to a postpubertal emergence of disrupted latent inhibition, dopaminergic hyperfunction, and altered limbic morphology in the offspring: a novel neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 28 (2003), pp. 1778–1789.

[86] U. Meyer, B.K. Yee, J. Feldon, The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse?, *Neuroscientist* 13 (2007), pp. 241–256.

[87] J. Borrell, J.M. Vela, A. Arévalo-Martin, E. Molina-Holgado, C. Guaza, Prenatal immune challenge disrupts sensorimotor gating in adult rats. Implications for the etiopathogenesis of schizophrenia, *Neuropsychopharm.* 26 (2002), pp. 204-15.

[88] U. Meyer, M. Nyffeler, A. Engler, A. Urwyler, M. Schedlowski, I. Knuesel, B.K. Yee, J. Feldon, The time of prenatal immune challenge determines the specificity of inflammation-mediated brain and behavioral pathology, *J Neurosci.* 26 (2006b), pp. 4752-62.

[89] M. Nyffeler, U. Meyer, B.K. Yee, J. Feldon, I. Knuesel, Maternal immune activation during pregnancy increases limbic GABAA receptor immunoreactivity in the adult offspring: implications for schizophrenia, *Neuroscience.* 143 (2006), pp. 51-62.

[90] U. Meyer, I. Knuesel, M. Nyffeler, J. Feldon, Chronic clozapine treatment improves prenatal infection-induced working memory deficits without influencing adult hippocampal neurogenesis, *Psychopharmacology* 208 (2010), pp. 531-43.

[91] J. Amat, P.D. Sparks, P. Matus-Amat, J. Griggs, L.R. Watkins, S.F. Maier, The role of the habenular complex in the elevation of dorsal raphe nucleus serotonin and the changes in the behavioral responses produced by uncontrollable stress, *Brain Res* 917 (2001), pp. 118–126.

[92] S. Caldecott-Hazard, J. Mazziotta, M. Phelps, Cerebral correlates of depressed behavior in rats, visualized using <sup>14</sup>C-2-deoxyglucose autoradiography, *J Neurosci* 8 (1988), pp. 1951–1961.

[93] J.S. Morris, K.A. Smith, P.J. Cowen, K.J. Friston, R.J. Dolan, Covariation of activity in habenula and dorsal raphe nuclei following tryptophan depletion, *Neuroimage* 10 (1999), pp. 163–172.

[94] P. Roiser, J. Levy, S.J. Fromm, A.C. Nugent, S.L. Talagala, G. Hasler, The effects tryptophan depletion on neural responses to emotional words in remitted depression, *Biol Psychiatry* 66 (2009), pp. 441–450.

- [95] J. Shumake, E. Edwards, F. Gonzalez-Lima, Opposite metabolic changes in the habenula and ventral tegmental area of a genetic model of helpless behavior, *Brain Res* 963 (2003), pp. 274–281.
- [96] C. Winter, B. Vollmayr, A. Djodari-Irani, J. Klein, A. Sartorius, Pharmacological inhibition of the lateral habenula improves depressive-like behavior in an animal model of treatment resistant depression, *Behav Brain Res.* 216 (2011), pp. 463-465.
- [97] L. Heimer, G.F. Alheid, J.S. De Olmos, H.J. Groenewegen, S.N. Haber, R.E. Harlan, D.S. Zahm, The accumbens: beyond the core-shell dichotomy, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 9 (1997), pp. 354–381.
- [98] H.J. Groenewegen, C.I. Wright, A.V. Beijer, P. Voorn, Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Ann. N Y Acad. Sci.* 877 (1999), pp. 49–63.
- [99] D.S. Zahm, Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories, *Ann. N Y Acad. Sci.* 877 (1999), pp.113–128.
- [100] D.S. Zahm, An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 24 (2000), pp. 85–105.
- [101] P. Salin, C. Manrique, C. Forni, G.L. Kerkerian-Le, 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 (2002), pp. 5137–5148.
- [102] J.O. Dostrovsky, R. Levy, J.P. Wu, W.D. Hutchison, R.R. Tasker, A.M. Lozano, Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus, *J Neurophysiol* 84 (2000), pp. 570–574.
- [103] C. Beurrier, B. Bioulac, J. Audin and C. Hammond, High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons, *J Neurophysiol* 85 (2001), pp. 1351–1356.
- [104] E.B. Montgomery Jr. and K.B. Baker, Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments, *Neurol Res* 22 (2000), pp. 259–266.
- [105] J.L. Vitek, Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition, *Mov Disord* 17 (2002), pp. S69–S72.
- [106] C.C. McIntyre, M. Savasta, G.L. Kerkerian-Le, J.L. Vitek, Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both, *Clin Neurophysiol* 115 (2004),

pp. 1239–1248.

[107] J.B. Ranck Jr., Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review, *Brain Res* 98 (1975), pp. 417–440.

[108] C. Baunez, A. Christakou, Y. Chudasama, Y. Forni and T.W. Robbins, 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 (2007), pp. 1187–1194.

[109] O. Klavir, C. Winter, D. Joel, High but not low frequency stimulation of both the globus pallidus and the entopeduncular nucleus reduces 'compulsive' lever-pressing in rats, *Behav Brain Res*. 216 (2011), pp. 84-93.

[110] D. Joel, E. Ben-Amir, J. Doljansky, S. Flaisher, 'Compulsive' lever-pressing in rats is attenuated by the serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine but not by the tricyclic antidepressant desipramine or the anxiolytic diazepam, *Behav Pharmacol* 15 (2004), pp. 241–252.

[111] S. Flash, C. Winter, High frequency stimulation and pharmacological inactivation of the subthalamic nucleus reduces 'compulsive' lever-pressing in rats, *Exp Neurol*. 215 (2009), pp. 101-109.



## 2 Anteilserklärung

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

Anteil: 70 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Maßgebliche Durchführung der Experimente zum Globus pallidus und

Mitwirken an den Experimenten zum Nucleus Entopeduncularis:

Handling der Tiere vor Versuchsbeginn,

Zwangsinduktion sowie

Dokumentation der Zwangsentwicklung,

Operationen, THS und Medikamentenapplikation,

Auswertung modulatorischer Effekte und

Dekapitation;

Mitwirken beim Schreiben der Publikation

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

Anteil: 40 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Mitwirken an der Durchführung der Operationen und am Schreiben des Manuskriptes

- 2.3 Mundt A., Klein J., Joel D., Heinz A., Djodari-Irani A., Harnack D., Kupsch A., Orawa H., Juckel G., Morgenstern R., Winter C., High-frequency stimulation of the nucleus

accumbens core and shell reduces quinpirole-induced compulsive checking in rats, Eur J Neurosci. 29 (2009), pp. 2401-12.

Anteil: 30 Prozent  
Beitrag im Einzelnen: Mitwirken an der Durchführung der Operationen,  
Datenauswertung und  
am Schreiben des Manuskriptes

**2.4** Winter C., Djodari-Irani A., Sohr R., Morgenstern R., Feldon J., Juckel G., Meyer U., Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia, Int J Neuropsychopharmacol. 12 (2009), pp. 513- 24.

Anteil: 30 Prozent  
Beitrag im Einzelnen: Aufbereitung der Gewebeprouen;  
Mitwirken an der Datenanalyse

Berlin, 22. Oktober 2012

---

Anaïs Djodari-Irani

### 3 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

"Die ausgewählten Publikationen werden aus Gründen des Veröffentlichungsrechts in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

[Djodari-Irani A](#), [Klein J](#), [Banzhaf J](#), [Joel D](#), [Heinz A](#), [Harnack D](#), [Lagemann T](#), [Juckel G](#), [Kupsch A](#), [Morgenstern R](#), [Winter C](#). Activity modulation of the globus pallidus and the nucleus entopeduncularis affects compulsive checking in rats. [Behav Brain Res](#). 2011 May 16;219(1):149-58. Epub 2011 Jan 8.  
DOI: 10.1016/j.bbr.2010.12.036. ISSN: 0166-4328.

[Winter C](#), [Vollmayr B](#), [Djodari-Irani A](#), [Klein J](#), [Sartorius A](#). Pharmacological inhibition of the lateral habenula improves depressive-like behavior in an animal model of treatment resistant depression. [Behav Brain Res](#). 2011 Jan 1;216(1):463-5. Epub 2010 Aug 3.  
DOI: 10.1016/j.bbr.2010.07.034. ISSN: 0166-4328.

[Mundt A](#), [Klein J](#), [Joel D](#), [Heinz A](#), [Djodari-Irani A](#), [Harnack D](#), [Kupsch A](#), [Orawa H](#), [Juckel G](#), [Morgenstern R](#), [Winter C](#). High-frequency stimulation of the nucleus accumbens core and shell reduces quinpirole-induced compulsive checking in rats. [Eur J Neurosci](#). 2009 Jun;29(12):2401-12. Epub 2009 May 29.  
DOI: 10.1111/ejn.2009.29.issue-12. ISSN: 0953-816X.

[Winter C](#), [Djodari-Irani A](#), [Sohr R](#), [Morgenstern R](#), [Feldon J](#), [Juckel G](#), [Meyer U](#). Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia. [Int J Neuropsychopharmacol](#). 2009 May;12(4):513-24. Epub 2008 Aug 28.  
DOI: 10.1017/S1461145708009206. ISSN: 1461-1457.

## **4 Lebenslauf**

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

## **5 komplette Publikationsliste**

### **5.1. Publikationen**

03/11 A. Djodari-Irani, J. Klein, J. Banzhaf, D. Joel, A. Heinz, D. Harnack, T. Lagemann, G. Juckel, A. Kupsch, R. Morgenstern, C. Winter, Activity modulation of the globus pallidus and the nucleus entopeduncularis affects compulsive checking in rats, *Behav Brain Res.* 219 (2011), pp. 149-58.

01/11 C. Winter, B. Vollmayr, A. Djodari-Irani, J. Klein, A. Sartorius, Pharmacological inhibition of the lateral habenula improves depressive-like behavior in an animal model of treatment resistant depression, *Behav Brain Res.* 216 (2011), pp. 463-5.

06/09 A. Mundt, J. Klein, D. Joel, A. Heinz, A. Djodari-Irani, D. Harnack, A. Kupsch, H. Orawa, G. Juckel, R. Morgenstern, C. Winter, High-frequency stimulation of the nucleus accumbens core and shell reduces quinpirole-induced compulsive checking in rats, *Eur J Neurosci.* 29 (2009), pp. 2401-12.

05/09 C. Winter, A. Djodari-Irani, R. Sohr, R. Morgenstern, J. Feldon, G. Juckel, U. Meyer, Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia, *Int J Neuropsychopharmacol.* 12 (2009), pp. 513-24.

### **5.2. Vorträge und Poster**

09/10 DGNC, Mannheim, Vortrag

High frequency stimulation and temporary inactivation of the Globus pallidus and the Nucleus entopeduncularis differentially affect quinpirole-induced compulsive checking behavior in rats

06/10 WEBP, Berlin, Vortrag

High frequency stimulation and pharmacological inactivation of the Globus pallidus and

komplette Publikationsliste

the Nucleus entopeduncularis differentially affect quinpirole-induced compulsive checking in rats

02/07 DGPPN, Berlin, Poster-Präsentation

Deep brain stimulation and functional inhibition of the lateral Globus pallidus affects compulsive checking behavior in rats

09/07 AGNP, München, Poster-Präsentation

Deep brain stimulation and functional inhibition of the lateral Globus pallidus affects compulsive checking behavior in rats

## 6 Selbständigkeitserklärung

### Erklärung

---

„Ich, Anaïs Djodari-Irani, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Tiefe Hirnstimulation in der therapieresistenten psychiatrischen Erkrankung – tierexperimentelle Untersuchungen** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

---

Datum

---

Unterschrift

## **7 Danksagung**

Frau Prof. Dr. med. Christine Winter, meiner Doktormutter, danke ich für die Möglichkeit der fruchtbaren Arbeit in ihrer Arbeitsgruppe, die überragenden Betreuung über die gesamten letzten Jahre, die wissenschaftliche, berufliche und persönliche Unterstützung und Förderung.

Frau Julia Klein danke ich für die exzellente Einarbeitung in das stereotaktische Operieren, ausdauernde Hilfe und Freundschaft.

Sehr danken möchte ich darüber hinaus Herrn Dr. Johann Banzhaf für die schöne und produktive Zusammenarbeit.

Danken möchte ich ebenso im Besonderen Frau Christiane Kölske und Frau Renate Winter für die überaus hilfreiche technische und moralische Unterstützung.

Herrn Dr. Reinhard Sohr danke ich für die verständnisvolle Hilfe bei jeglichen biochemischen Fragestellungen.

Frau Röder möchte ich danken für die immer schnelle und kreative Hilfe bei Stimulations- und Applikationsapparaturen und den operativen Gerätschaften.

Meinen Mitdoktoranden, Regina S. und Dagmar T., danke ich herzlich für die ausgezeichnete Arbeitsatmosphäre, die schönen Momente auf dem Dach der Dorotheenstraße.

Herrn Prof. Rudolf Morgenstern danke ich sehr für die Bereitstellung der Laborräume und Arbeitsmittel.

Frau Melanie Rönnekamp danke ich für die Unterstützung in logistischen Angelegenheiten.

Meinen Freunden, allen voran Christoph S., danke ich für das Verständnis, Unterstützung und den Zuspruch in den vergangenen Jahren.

In besonderer Weise und in Liebe möchte meiner Mutter danken für die ausdauernde Unterstützung, Aufmunterung, Ermutigung und das liebevolle Verständnis während der gesamten Phase des Studiums und der Promotion.