

Abhängigkeitserkrankungen im Kontext der Tiefen Hirnstimulation – eine literaturgestützte systematische Auswertung

Deep Brain Stimulation in the Context of Addiction – A Literature-Based Systematic Evaluation

Autoren

R. Bauer¹, S. Pohl¹, J. Klosterkötter², J. Kuhn²

Institute

¹ Interfakultäres Zentrum für Ethik in den Wissenschaften (IZEW), Eberhard-Karls Universität Tübingen

² Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität Köln

Schlüsselwörter

- Abhängigkeit
- Sucht
- Tiefe Hirnstimulation
- pathologisches Glücksspiel

Key words

- addiction
- dependence
- deep brain stimulation
- pathological gambling

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1038217
 Fortschr Neurol Psychiatr
 2008; 76: 396–401
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0720-4299

Korrespondenzadresse

Dr. med. Jens Kuhn
 Klinik für Psychiatrie
 und Psychotherapie,
 Klinikum der Universität Köln
 Kerpener Straße 62
 50924 Köln
 Jens.Kuhn@uk-koeln.de

Zusammenfassung



Hintergrund: Die Tiefe Hirnstimulation (THS) ist mittlerweile als Therapieoption bei Morbus Parkinson und essenziellem Tremor etabliert. Erfolgreiche Behandlungen an kleineren Patientengruppen mit Dystonien, Cluster-Kopfschmerz und Tourette-Syndrom sowie mit Zwangsstörungen und Depressionen lassen eine zukünftige Indikationserweiterung erwarten. In diesem Kontext wird auch ein Nutzen der THS bei Abhängigkeitserkrankungen diskutiert.

Ziel und Methode: Zur Erfassung potenzieller Auswirkungen der THS unterschiedlicher Zielregionen auf Abhängigkeitserkrankungen wurde eine stichwortbezogene Pubmed-Recherche (National Library of Medicine, Washington) durchgeführt und auf eigene Studien zurückgegriffen.

Ergebnisse: Es ließen sich ausschließlich Kasuistiken und Fallserienstudien ermitteln, die über insgesamt n = 28 Patienten berichten. Dabei fanden sich folgende Assoziationen: Abhängigkeit von Dopaminersatztherapie und pathologisches Glücksspiel mit einer THS im Nucleus subthalamicus (STN) sowie stoffgebundene Abhängigkeiten von Alkohol, Nikotin und Heroin mit einer THS im Nucleus accumbens (NAc).

Schlussfolgerung: Bei einer THS des STN sind Remissionen von pathologischem Spielen und der Abhängigkeit von Dopaminersatztherapie bei der Grunderkrankung Morbus Parkinson beschrieben. Hier ist als Wirkmechanismus jedoch die der THS folgende Reduktion der Parkinsonspezifischen Medikation anzunehmen. Bei einer THS des NAc sind erfolgreiche Remissionen von Alkohol-, Nikotin- und Heroinabhängigkeit bei unterschiedlichsten Grunderkrankungen beschrieben. Dies weist im Gegensatz zur THS des STN auf potenzielle, womöglich supportive Effekte hin. Die genauen Wirkmechanismen sind noch

Abstract



Background: Deep Brain Stimulation (DBS) is established as option to treat Parkinson's Disease and essential tremor by now. Successful treatments of small samples suffering from dystonia, cluster headache or Tourette's Syndrome or from obsessive-compulsive disorders and depression make a future extension of indication seem probable. In this context the efficiency of DBS for the treatment of addiction is being discussed.

Aim and Methods: To assess the potential effects of DBS of different target areas on addiction a keyword-related research in Pubmed (National Library of Medicine, Washington) was undertaken and own research was integrated.

Findings: Only case reports and case series were being found, describing in total n = 28 patients. Dopamine replacement therapy dependence (DRTD) and pathological gambling (PG) were reported in conjunction with DBS of the nucleus subthalamicus (STN). Addiction to alcohol, nicotine and heroin were reported in conjunction with DBS of the nucleus accumbens (NAc). These findings were collected in a spreadsheet and discussed.

Conclusions: For STN DBS remissions of PG and DRTD are only reported during the underlying treatment of Parkinson's disease. As method of action therefore the reduction of Parkinsonian medication seems more probable. For NAc DBS remissions of addiction to alcohol, nicotine and heroin are reported during the underlying treatment of heterogenous psychiatric disorders. In contrast to STN DBS this refers to possible, maybe supportive effects of NAc DBS. The exact methods of action are not well understood, but an high motivation of the patients to stay abstinent seems to be of relevance for the effect of NAc DBS.

nicht verstanden, eine hohe Abstinenzmotivation der Patienten scheint jedoch von Bedeutung für die Wirkung der THS des NAc zu sein.

Einführung und Hintergrund

Neben dem etablierten Einsatz zur Behandlung von Bewegungsstörungen wird die tiefe Hirnstimulation (THS) zunehmend für ansonsten therapierefraktäre psychiatrische Erkrankungen in Betracht gezogen. Erfolgreiche Behandlungen an kleineren Patientengruppen mit Dystonien, Cluster-Kopfschmerz und Tourette-Syndrom sowie für Major Depression und schwere Zwangsstörungen sind bereits publiziert und werfen die Frage auf, welche weiteren Krankheitsbilder von einer Behandlung durch Neurostimulation profitieren könnten. Im Zuge dieser Überlegungen wird man fast unweigerlich mit der großen, heterogenen Gruppe der Abhängigkeitserkrankungen konfrontiert. Abhängigkeit beim Menschen ist ein komplexes biopsychosoziales Phänomen mit vielfältigen theoretischen Ansätzen. Der umgangssprachliche Begriff der Sucht umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen. Stoffgebundene Abhängigkeiten beinhalten z.B. die Abhängigkeit von Alkohol, Nikotin oder Opioiden. Sie werden nach ICD-10 als „Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen“ bzw. nach DSM IV als „Substanzbezogene Störungen“ zusammengefasst und diagnostiziert (☉ Tab. 1). Stoffungebundene Abhängigkeiten wie z.B. Kaufsucht, Mediensucht oder pathologisches Spielen werden nach ICD-10 den „Abnormen Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle“ innerhalb der Gruppe der Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen bzw. nach DSM-IV den „Impulskontrollstörungen“ zugeordnet [1,2]. Diese Aufteilung der Abhängigkeiten in zwei verschiedene Kategorien ist nicht unumstritten. Zwar kann wohl jedes menschliche Verhalten süchtig entgleisen, das pathologische Spielen als Abhängigkeit ist jedoch am meisten anerkannt (☉ Tab. 2).

Die neurobiologischen Hypothesen zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeiten betonen häufig die Rolle der mesocorticolimbischen Bahnen, in welcher der Nucleus accumbens (NAc) eine bedeutende Rolle spielt [3,4]. Eine Einengung des Blickwinkels allein auf den NAc im Rahmen dieser Übersichtsarbeit wäre womöglich fahrlässig, da die größten Erfahrungen mit THS für die Zielstruktur des Nucleus subthalamicus (STN) zur Behandlung von Parkinson-Patienten (PD) vorliegen. Zudem gibt es weitere Aspekte, die die Berücksichtigung von PD-Patienten im Kontext von „Suchterkrankungen“ rechtfertigen. Im Zuge der Behandlung mit Dopaminersatzmedikation (DRT) treten bei manchen PD-Patienten Störungen der Impulskontrolle und eine zwanghafte Eskalation der Dopaminersatzdosis auf, welche häufig als „hedonic homeostatic dysregulation“ (HHD) oder „dopaminergic dysregulation syndrome“ (DDS) zusammengefasst werden. Die zwanghafte Eskalation der Dopaminersatzdosis weist eine starke Ähnlichkeit zu stoffgebundenen Abhängigkeiten auf. Dies aufgreifend wird im angloamerikanischen Raum der Begriff „Dopamine Replacement Therapy Dependence“ (DRTD) verwendet [5]. Die Anwendung klassischer diagnostischer Kriterien für Substanzabhängigkeit (☉ Tab. 1) ist aufgrund der therapeutisch gebotenen Einnahme von DRT jedoch kompliziert [6]. Bearn u. Mitarb. [7] konnten im Rahmen einer Pilotstudie zumindest bei einer kleinen Stichprobe deutliche Unterschiede zwischen normaler und abhängiger Einnahme finden (☉ Tab. 3). Bei den Störungen der Impulskontrolle wird

Tab. 1 Diagnosekriterien Substanzabhängigkeit. Ein Substanzkonsum gilt nach DSM-IV als Substanzabhängigkeit, wenn mindestens drei der genannten Kriterien zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb desselben 12-Monats-Zeitraums auftreten (Nach DSM-IV, leicht modifiziert).

- 1 Toleranzentwicklung, definiert durch eines der folgenden Kriterien:
 - a Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung, um einen Intoxikationszustand oder erwünschten Effekt herbeizuführen,
 - b Deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis
- 2 Entzugssymptome, die sich durch eines der folgenden Kriterien äußern:
 - a Charakteristisches Entzugssyndrom der jeweiligen Substanz.
 - b Dieselbe (oder eine sehr ähnliche Substanz) wird eingenommen, um Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden
- 3 Die Substanz wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen
- 4 Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Substanzgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren
- 5 Viel Zeit für Aktivitäten, um die Substanz zu beschaffen
- 6 Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Substanzmissbrauchs aufgegeben oder eingeschränkt
- 7 Fortgesetzter Substanzmissbrauch trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen und psychischen Problems, das wahrscheinlich durch den Substanzmissbrauch verursacht oder verstärkt wurde

Tab. 2 Diagnosekriterien Pathologisches Spielen. Ein Spielverhalten gilt nach DSM-IV als pathologisches Spielen, wenn mindestens fünf der genannten Kriterien erfüllt werden. (Nach DSM-IV, leicht modifiziert).

- 1 Starkes (gedankliches) Eingenommensein vom Glücksspiel
- 2 Spielen mit immer höheren Einsätzen
- 3 Wiederholte erfolglose Versuche, das Spielen einzuschränken
- 4 Versuche, das Spielen einzuschränken führen zu Unruhe und Gereiztheit
- 5 Spielen, um Problemen zu entkommen oder um eine dysphorische Stimmung zu bessern
- 6 Versuche am Folgetag die Verluste auszugleichen (dem Verlust „hinterherjagen“)
- 7 Lügen gegenüber seinem Umfeld, um das Ausmaß der Verstrickung in das Spielen zu vertuschen
- 8 Illegale Handlungen wie Betrug zur Finanzierung des Spielens
- 9 Beziehungen oder Arbeitsplatz werden des Spielens wegen gefährdet
- 10 Sich an andere wenden oder auf andere verlassen, um die durch das Spielen verursachte hoffnungslose finanzielle Situation zu überbrücken

Tab. 3 Signifikante Unterschiede in der Wahrnehmung bei Patienten mit DRTD im Gegensatz zu Patienten mit normaler DRT. In beiden Patientengruppen wurden ähnlich oft Versuche unternommen, die Medikation zu reduzieren. DRTD-Patienten berichteten häufiger, zum Vergnügen und zur Linderung der physiologischen Symptome zu konsumieren, aber alle Patienten beider Gruppen berichteten von einer Verschlechterung der physiologischen Symptome bei Aussetzen der DRT (nach [7]).

- 1 Negative Effekte von DRT
 - a Sozialer Rückzug
 - b Auftreten von Impulskontrollstörungen
- 2 Überschreiten der verschriebenen Menge
 - a um einen Zustand ohne DRT zu vermeiden
- 3 Emotionaler Zustand, falls DRT ausgesetzt
 - a Dysphorie
 - b Angst, nicht mehr an DRT zu gelangen
- 4 Stimmungsverbesserung infolge der DRT

vor allem das pathologische Spielen diskutiert, für welches eigenständige diagnostische Kriterien vorliegen (● Tab. 2). Pathologisches Spielen und DRTD bieten zwei Anknüpfungspunkte, an denen eine Auswertung von an Morbus Parkinson leidenden Patienten mit Stimulation des STN im Rahmen unserer Recherche möglich ist.

Ziel dieser literaturbasierten Übersichtsarbeit ist es, potenzielle Verbindungen zwischen Abhängigkeitserkrankungen und der tiefen Hirnstimulation bestimmter subkortikaler Kerngebiete aufzuzeigen sowie hypothetische Wirkmechanismen zu diskutieren. Für diese Arbeit bot sich eine Offenheit gegenüber der Primärstörung und dem Stimulationsareal an. Abhängigkeiten wurden jedoch nur dann als solche berücksichtigt, wenn klare diagnostische Kriterien vorlagen.

Methode

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf eine Pubmed-Recherche (Pubmed, National Library of Medicine, Washington; Suchzeitraum: 1980 bis April 2008). Durch Kombination des Schlagworts „deep brain stimulation“ jeweils mit den Suchkriterien „addiction“, „drug dependence“, „alcoholism“, „pathological gambling“,

„hedonic homeostatic dysregulation“ oder „dopamine dysregulation syndrome“ wurden diesbezüglich sämtliche Studien identifiziert. Zudem wurden die Referenzlisten der gefundenen Artikel sowie der einschlägigen Publikationen gesichtet und eigene Erkenntnisse verwertet.

Kriterien für die Aufnahme in die Auswertung waren, dass die Studien den Einsatz von THS und das Vorliegen von stoffgebundener Abhängigkeit, pathologischem Spielen oder Abhängigkeit von Dopaminersatztherapie beschrieben. Nur Artikel, die auf Deutsch oder Englisch erschienen, wurden in die Auswertung aufgenommen.

Ergebnisse

Insgesamt konnten n = 28 Patientenfälle identifiziert werden, bei denen eine THS durchgeführt wurde und gleichzeitig über eine der o. g. Abhängigkeitserkrankungen berichtet wurde (● Tab. 4). Dabei war die Abhängigkeitserkrankung nur in einem Fall die durch die THS behandelte Primärstörung; dies hatte zur Folge, dass die Informationen bezüglich der Abhängigkeit sehr heterogen und oft lückenhaft waren. Die Grunderkrankungen, die oft sehr komplexe Verläufe und Behandlungshistorien aufwiesen,

Tab. 4 Stimulationsregion und Wirkung auf Abhängigkeit. AA: Alkoholabhängigkeit; NA: Nikotinabhängigkeit; HA: Heroinabhängigkeit; PG: Pathologisches Spielen; DRTD: Abhängigkeit von Dopaminersatztherapie; PS: Primärstörung; A: Alter; S: Geschlecht; Q: Literaturquelle; AD: Angststörung; TS: Tourette-Syndrom; OCD: Zwangsstörung; PD: Morbus Parkinson. In die Anamnese-Spalte wurden jedoch aufgrund unseres Auswertungsschwerpunktes nur Episoden von Abhängigkeit, Missbrauch oder Konsum aufgenommen.

Nr.	THS	AA	NA	HA	PG	DRTD	PS	Anamnese	A	S	Q
1	NAC bilateral	Remission	ohne Effekt	–	–	–	AD	–	54	m	[17]
2	NAC bilateral	–	Remission	–	–	–	TS	–	42	m	[18]
3	NAC unilateral	–	Remission	–	–	–	OCD	–	40	m	[18]
4	NAC unilateral	–	Remission	–	–	–	OCD	–	47	m	[18]
5	NAC bilateral	–	ohne Effekt	–	–	–	TS	–	28	m	[18]
6	NAC bilateral	–	ohne Effekt	–	–	–	TS	–	40	w	[18]
7	NAC bilateral	–	ohne Effekt	–	–	–	TS	–	40	m	[18]
8	NAC unilateral	–	ohne Effekt	–	–	–	OCD	–	40	w	[18]
9	NAC unilateral	–	ohne Effekt	–	–	–	OCD	–	58	w	[18]
10	NAC unilateral	–	Verschlechterung	–	–	–	OCD	–	45	m	[18]
11	NAC bilateral	–	–	Remission	–	–	HA	–	24	m	[19]
12	STN bilateral	–	–	–	Episode	–	PD	Alkoholabusus	63	m	[10]
13	STN bilateral	–	–	–	Remission	–	PD	Glücksspiel	43	m	[9]
14	STN bilateral	–	–	–	Remission	–	PD	?	?	?	[8]
15	STN bilateral	–	–	–	Remission	–	PD	?	?	?	[8]
16	STN bilateral	–	–	–	Remission	–	PD	?	?	?	[8]
17	STN bilateral	–	–	–	Remission	Remission	PD	–	51	m	[9]
18	STN bilateral	–	–	–	Remission	Remission	PD	–	59	m	[8]
19	STN bilateral	–	–	–	Remission	Remission	PD	?	?	?	[8]
20	STN bilateral	–	–	–	Remission	Remission	PD	?	?	?	[8]
21	STN bilateral	–	–	–	Remission	Remission	PD	?	?	?	[8]
22	STN bilateral	–	–	–	–	Remission	PD	Alkoholabusus	38	m	[29]
23	STN bilateral	–	–	–	–	Remission	PD	–	53	m	[29]
24	STN bilateral	–	–	–	–	unklar	PD	?	?	?	[15]
25	STN bilateral	–	–	–	–	unklar	PD	?	?	?	[15]
26	STN bilateral	–	–	–	–	unklar	PD	?	?	?	[15]
27	STN bilateral	–	–	–	–	unklar	PD	Cannabisabusus	58	m	[14]
28	STN bilateral	–	–	–	–	unklar	PD	Alkoholabusus	61	m	[14]

umfassten Morbus Parkinson (PD), Zwangsstörungen (OCD) Angststörungen (AD) und das Tourette Syndrom (TS). Wir wollen im Folgenden Effekte auf die unterschiedlichen Abhängigkeiten diskutieren.

Diskussion der Abhängigkeiten

Pathologisches Spielen (PG)

Es fanden sich drei Arbeiten, die über insgesamt 10 Patienten mit Morbus Parkinson berichten, bei denen zusätzlich ein pathologisches Spielen diagnostiziert wurde [8–10]. In allen Fällen war der STN das Stimulationsareal. Bei allen Fällen bestand zum Zeitpunkt der Implantierung eine medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten. In neun von zehn Fällen remittierte das pathologische Spielen unter der Stimulation, wenn auch erst im Zuge einer Dosisreduktion der Dopaminagonisten. In einem Fall (12) wurde PG erst nach Beginn der Stimulation beobachtet. Eine Veränderung der Stimulationsparameter führte zwar zu einer Verringerung des Spielverlangens, eine komplette Remission folgte jedoch erst nach dem Absetzen der Dopaminagonisten [10].

Bekanntermaßen ist das Auftreten von PG bei PD mit der Einnahme von Dopaminagonisten assoziiert [11] und die Reduktion von Dopaminagonisten führt häufig auch ohne THS zur Remission des PG, selbst wenn die Levodopa-Äquivalenzdosis unverändert bleibt [12, 13]. Eine Remission des PG bei den beschriebenen Pat. ist also eher der Reduktion der Dopaminagonisten zuzuschreiben, als mit der etablierten THS des STN zu assoziieren [11].

Abhängigkeit von Dopaminersatztherapie (DRTD)

Vier Studien beschreiben insgesamt 12 PD-Patienten, bei denen eine Abhängigkeit von Dopaminersatztherapie diagnostiziert wurde und die einer THS des STN zugeführt wurden [8, 9, 14, 15]. Sechs der Patienten mit Remission (17–22) erhielten zum Zeitpunkt der Operation Dopaminagonisten, und ein Patient (23) erhielt eine Monotherapie mit Levodopa. Innerhalb dieser Fälle wird zweimal (17, 22) von einer Reduktion der Dopaminagonisten, einmal (23) von einer Reduktion der Levodopa-Monotherapie sowie bei den anderen vier Fällen von einer generellen Reduktion der Levodopa-Äquivalenzdosis berichtet. Infolge der THS, allerdings erst im Zuge der genannten ebenfalls stattfindenden Dosisreduktion, remittierte die DRTD in diesen sieben Fällen. In weiteren fünf Fällen war aufgrund der Aggregation in Gesamtstichproben in den jeweiligen Studien leider nicht ersichtlich, ob DRTD bereits vor der Stimulation bestand, erst infolge der Stimulation auftrat oder sich gar verschlechterte. Wir haben uns daher entschieden, diese Fälle in der **Tab. 4** als „Ohne Effekt“ aufzulisten. Für diese fünf Fälle konnte zudem nicht eruiert werden, welche Medikation zum Operationszeitpunkt bestand und inwiefern eine Reduktion der Dosis stattfand.

DRTD wird nach heutigem Wissen mit hohen Dosen von Levodopa in Verbindung gebracht und tritt bei unterschiedlichster Medikation auf [5, 16]. Die beobachteten Remissionen von DRTD unter THS des STN scheinen daher besser durch die verminderte Medikation als durch die Stimulation erklärbar. Im Gegensatz zum pathologischen Spielen ist bei DRTD jedoch – die Interpretation erschwerend – die Dosisreduktion ja gerade das erklärungsbedürftige bzw. die Besserung ausmachende Verhalten.

Stoffgebundene Abhängigkeiten

Daten zur THS bei gleichzeitigem Vorliegen einer stoffgebundenen Abhängigkeit ließen sich einer eigenen Publikation [17], einem eigenen noch nicht veröffentlichten Artikel [18] sowie einem Posterabstract entnehmen [19]. Die dokumentierten 11 Patienten wurden ein- oder beidseitig einer Stimulation im NAc zugeführt, die auf die Behandlung der Grunderkrankung Zwangsstörung, Angststörung oder Tourette Syndrom sowie in einem Fall (11) auf eine Heroinabhängigkeit abzielte. Die Auswertung umfasst einen Patienten mit Alkohol- und Nikotinabhängigkeit, neun weitere mit isolierter Nikotinabhängigkeit und einen Patienten mit Heroinabhängigkeit.

Basierend auf der Hypothese, dass eine chronische Stimulation im NAc eine stoffgebundene Abhängigkeit beeinflussen kann, wurde der Verlauf der Nikotinabhängigkeit nur retrospektiv erfasst (Kuhn u. Mitarb., 2008). Dementsprechend gab es keine Behandlungsstrategie für die Nikotinabhängigkeit im Anschluss an die Stimulation. Bei drei Patienten erfolgte nach der THS eine Remission der Nikotinabhängigkeit. Bei sechs Patienten blieb der Zigarettenkonsum unverändert, wohingegen ein Patient eine moderate Erhöhung seines täglichen Konsums schilderte, die er uns jedoch mit einer Verlagerung seiner Zwangshandlungen erklärte. Obwohl bei den Fällen mit Remission zwischen 3 und 24 Monaten nach Stimulationsbeginn bis zum ersten Abstinenzversuch verstrichen, war es jeweils dieser erste Abstinenzversuch, der zur Remission führte. Diese Patienten berichteten über eine höhere Abstinenzmotivation vor und nach der Operation im Vergleich zu den anderen Patienten und einem geringeren Schweregrad ihrer Abhängigkeit.

Bemerkenswert ist die Krankengeschichte eines Patienten (Fall 1), dem es ohne besondere Motivation gelang, seinen langjährigen und bereits mit Folgeerkrankungen assoziierten Alkoholkonsum nahezu vollständig zu beenden. Sein Verlangen nach Alkohol und der starke Wunsch nach weiterem Konsum verschwanden infolge der Stimulation komplett. Sein Alkoholkonsum reduzierte sich anfangs drastisch und nach zwölf Monaten auf ein Minimum [17]. Die Stimulation hatte auf die zusätzlich bestehende Nikotinabhängigkeit jedoch keinen Einfluss.

Für den Patienten mit der Heroinabhängigkeit [19] wurde eine Ultra Rapid Opiate Detoxification (UROD) mit Naloxon durchgeführt. Die Abstinenz wurde durch randomisierte Urinproben und Naloxon-Tests über zwei Jahre hinweg überprüft. Vom Patienten wird berichtet, dass er seinen Drogenkonsum unter der THS des NAc ohne weitere Behandlung einstellte.

Für das oben beschriebene Kollektiv der retrospektiv erfassten Nikotinabhängigen zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen dem explizitem Wunsch einer Konsumreduktion, die sich in zahlreichen Abstinenzversuchen äußerte und einer erfolgreichen Konsumbeendigung unter der THS des NAc. Wir vermuten daher, dass ein hohes Maß von Eigenmotivation eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Remission darstellt [18]. Da zudem in allen Fällen der erste Abstinenzversuch nach Stimulation erfolgreich war, während präoperative Abstinenzversuche erfolglos waren, halten wir auch einen supplementären Einfluss von THS des NAc für wahrscheinlich.

Diskussion der Zielareale

Trotz der zunehmenden klinischen Anwendung sind die detaillierten Mechanismen der tiefen Hirnstimulation nicht vollständig verstanden. Als vereinfachendes Erklärungsmodell wird die reversible bzw. funktionelle Ausschaltung der stimulierten Zielstrukturen durch eine Depolarisationsblockade der die Elektrode umgebenden Neurone formuliert. Daneben werden aber auch eine synaptisch vermittelte neuronale Hemmung durch antidrome Erregung inhibitorischer gabaerger Afferenzen und eine synaptische Depression durch orthodrome Reizung efferenter Axone und konsekutiver Hemmung der Übertragung durch Erschöpfung des Neurotransmitterpools als denkbare Mechanismen einer funktionellen Läsion diskutiert. Die blockierenden Mechanismen können aber nur schwerlich als Erklärung dafür herangezogen werden, dass sich manche Krankheitsbilder, z.B. Dystonien oder Zwangsstörungen, unter der tiefen Hirnstimulation erst mit einer deutlichen zeitlichen Verzögerung von Wochen bis manchmal Monaten bessern. Hierfür müssen offenbar komplexere und längerfristige Modulierungen neuronaler Systeme herangezogen werden. Wir wollen im Folgenden Effekte der beiden Zielareale diskutieren.

Tiefe Hirnstimulation des Nucleus Accumbens

Der NAC nimmt eine zentrale Stellung in den neurobiologischen Suchtmodellen ein [3,4] und würde sich diesen theoretischen Konstrukten folgend auch als Areal für neurochirurgische bzw. neuromodulatorische Eingriffe bei Abhängigkeitserkrankungen anbieten. Bei Untersuchungen an Ratten konnte bereits ein signifikanter Einfluss von hochfrequenter THS des NAC auf morphininduzierte Platzpräferenz nachgewiesen werden [20]. Die bilaterale Ablation des NAC bei Menschen mit Opiatabhängigkeit führt darüber hinaus zur Verringerung der Rückfälligkeit [21]. Über einen Wirkmechanismus der THS des NAC lässt sich derzeit nur spekulieren. Eine vereinfachte Vorstellung wäre eine über die direkte Interferenz mit dem dopaminergen System im NAC oder eine indirekte Beeinflussung der synaptischen Effizienz des dopaminergen Systems erfolgende Einflussnahme der THS auf Aspekte des Reward-Cravings. Womöglich ließe sich ein solcher Effekt als Reduzierung des reizinduzierten Craving oder als Linderung der Entzugssymptomatik fassen.

Im Rahmen der Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen führte eine Stimulation im NAC mit niedriger Voltzahl eher zu einer Verbesserung der Stimmung und einer Senkung der Ängstlichkeit [22]. Bei Patienten mit Major Depression bewirkte dagegen eine Stimulation mit höheren Voltzahlen im NAC eine Verbesserung von Ahedonie und einen Rückgewinn von spontaner Initiative [23]. Beeinflussungen von Stimmung und Initiative müssen im Kontext der THS bei Abhängigkeitserkrankungen mitberücksichtigt werden, könnten sie doch z.B. die Voraussetzungen zum Neuaufbau eines angemessenen Freizeitverhaltens fern der Sucht optimieren.

Wir haben bei unseren Fällen [18] eine deutliche Assoziation von hoher Abstinenzmotivation und Remission zeigen können. Für prospektive Interventionsstudien wird ein derartiger expliziter Abstinenzwunsch aller Vermutung nach eine Voraussetzung sein. Es wäre dann zwar eine hohe Effektivität von THS des NAC zu erwarten, die Überprüfung der Abstinenzmotivations-Hypothese sollte jedoch durch eine kontinuierliche Abfrage der Motivation möglich gemacht werden.

Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus

Trotz Remissionen sowohl für PG als auch für DRTD im Rahmen einer THS des STN ist hier der Zusammenhang mit der Verringerung bestimmter Medikationen offenbar entscheidend. PG hatte dabei eine hohe Affinität zu Dopaminagonisten und DRTD eine Affinität zu der generellen Levodopa-Äquivalenzdosis. Ein direkter Einfluss der THS des STN auf pathologisches Spielen ließ sich nicht finden. Für DRTD ist fraglich ob die Stimulation eine Remission der Abhängigkeit erzeugte. Ardouin u. Mitarb. [8] berichten für ihre Patientengruppe mit Morbus Parkinson und THS des STN aber langfristig von einem Ausschleichen des pathologischen Spielens und der Abhängigkeit von Dopaminersatztherapie mit einer parallelen Intensivierung apathischer Symptomatik. Eine Verallgemeinerung auf die klassischen Abhängigkeiten ist aber nicht möglich, da eine Remission beider Abhängigkeiten nur bei der Grunderkrankung Morbus Parkinson gefunden wurde.

Für THS des STN wurden bei Patienten mit Morbus Parkinson hohe Voltzahlen mit einem Erleben ähnlich den stimulierenden psychotropen Eigenschaften des Amphetamin verbunden [24]. Mittelfristig kann THS des STN bei PD zu Apathie im Sinne eines Verlustes von spontaner Initiative führen [25]. Zudem finden sich in der Literatur drei Fälle zwanghafter Selbststimulation bei THS im Zielgebiet des STN und thalamischer Areale (Nucleus ventralis posterolateralis, mediobasaler Thalamus) [26–28]. Die Patienten strebten eine Stimulation mit möglichst hoher Voltzahl selbst unter Vernachlässigung sonstiger Interessen und trotz offensichtlicher schädlicher Folgen an. Für THS des NAC wurde bisher noch von keinen zwanghaften Stimulationen berichtet. Diese Befunde könnten als Hinweise gegen eine Eignung von THS des STN zur Therapie von Abhängigkeiten dienen. Die Stimmungsmodulation ließe sich statt als Substitution als Suchtverlagerung begreifen, die Remission scheint nicht durch das Erlernen angemessenen Freizeitverhaltens gefestigt, sondern durch eine apathische Lustlosigkeit fabriziert.

Eine Anwendung der THS des STN zur Therapie von pathologischen Spielen oder stoffgebundenen Abhängigkeiten ist daher zum jetzigen Zeitpunkt und vor allem im Vergleich mit einer THS des NAC nicht plausibel. Die Durchführung einer THS des STN bei einer DRT-induzierten Abhängigkeitserkrankung ist aber womöglich zu erwägen, wenn eine Dosisreduktion ohne motorische Beeinträchtigungen nicht erreichbar ist. Hier wäre eventuell eine Strategie der postoperativen rapiden Dosisreduktion zu erwägen [29].

Ethische Erwägungen

Im Unterschied zu ablativen Verfahren ist die tiefe Hirnstimulation weitestgehend reversibel. Zwar entstehen beim Einführen der Elektrode Mikroläsionen und es besteht das Risiko von Blutungen, die eigentliche Stimulation kann aber unterbrochen oder durch Änderungen der Stimulationsparameter angepasst werden. Auch eine Explantation des gesamten Systems ist möglich. Im Hinblick auf klassische medizinethische Prinzipien wie beneficence und non-maleficence erlaubt die THS sowohl eine Feinabstimmung der Therapie als auch eine weitgehende Rückkehr zum Zustand vor Beginn der elektrischen Neurostimulation. Daher wächst die Hoffnung auf eine neurochirurgische Praxis, welche anders als Ablationen nicht mehr an die berüchtigten psychochirurgischen Eingriffe der 50er- und 60er-Jahre des 20. Jh. erinnert [30]. Viele ethische Fragestellungen sind jedoch

weiterhin offen, darunter Möglichkeiten und Grenzen des informed consent bei Abhängigkeit [31], der Einsatz von Neurochirurgie zur Kontrolle eines sozialen Phänomens [32, 33] oder das mangelhafte Wissen über Nebenwirkungen und Langzeitfolgen der tiefen Hirnstimulation [34]. Viele dieser Fragen treffen aber auch auf andere Therapieoptionen zu. Daher ist der klinische Einsatz bei genauer Überlegung über Indikationsstellungen sowie nach weiterer Forschung vermutlich vertretbar [34].

Fazit

Anhand der von uns durchgeführten intensiven Literaturrecherche und Auswertung lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt keine sicheren Belege für einen Einfluss tiefer Hirnstimulation auf abhängiges Verhalten erfassen. Womöglich sind für verschiedenartige Abhängigkeiten und Zielareale auch differente Erfolge zu erwarten; die aktuelle Datenlage erlaubt hier keine klaren Schlüsse. Es ergeben sich jedoch in diese Richtung gehende erste und deutliche Indizien. So spricht einiges für eine Präferenz des Nucleus accumbens im Gegensatz zum Nucleus subthalamicus als potenzielles Zielareal zur Behandlung von Abhängigkeit mittels tiefer Hirnstimulation. Denn im Rahmen einer THS des Ncl. accumbens wurden erfolgreiche Remissionen langjähriger Alkohol-, Nikotin- und Heroinabhängigkeiten bei ganz unterschiedlichen Grunderkrankungen beschrieben, so dass ein genereller Nutzen der THS dieser Zielstruktur für alle stoffgebundenen Abhängigkeiten vermutet werden kann.

Trotz dieser Hinweise werden uns erst der zunehmende Einsatz der tiefen Hirnstimulation bei der Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen und prospektive Studien erfahren lassen, ob das Verfahren in der Tat bei der Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen eine Bedeutung erlangen wird.

Literatur

- 1 WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision, In: WHO. 2007
- 2 APA. Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und statistischen Manuals Psychischer Störungen DSM-IV-TR. Göttingen: Hogrefe, 2003
- 3 Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 97–129
- 4 Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1481–1489
- 5 Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone away? *Lancet Neurol* 2003; 2: 595–604
- 6 Burn DJ, Troster AI. Neuropsychiatric complications of medical and surgical therapies for Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 172–180
- 7 Bearn J, Evans A, Kelleher M et al. Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 2004; 76: 305–310
- 8 Ardouin C, Voon V, Worbe Y et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2006; 21: 1941–1946
- 9 Bandini F, Primavera A, Pizzorno M et al. Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 369–371
- 10 Smeding HM, Goudriaan AE, Foncke EM et al. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 517–519
- 11 Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH et al. Pathological gambling in Parkinson's disease: Risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Movement Disorders* 2007; 22: 1757–1763
- 12 Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2008; 23: 75–80
- 13 Lu C, Bharmal A, Suchowersky O. Gambling and Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 298
- 14 Houeto JL, Mesnage V, Mallet L et al. Behavioral Disorders, Parkinson's Disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 63: 701–707
- 15 Schüpbach WM, Chastan N, Welter ML et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1640–1644
- 16 Evans AH, Lawrence AD, Potts J et al. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1570–1574
- 17 Kuhn J, Lenartz D, Huff W et al. Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1152–1153
- 18 Kuhn J, Bauer R, Pohl S et al. Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens and its Influence on Nicotine Consumption through Cigarette Smoking: a retrospective observation. submitted 2008
- 19 Yu J, Guisong W. Therapeutic Effect of Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens on Refractory Drug Addiction. In: 8th world congress, International neuromodulation society. Acapulco, Mexico, 2007
- 20 Liu H-Y, Jin J, Tang J-S et al. Chronic deep brain stimulation in the rat nucleus accumbens and its effect on morphine reinforcement. *Addiction Biology* 2008; 13: 40–46
- 21 Gao G, Wang X, He S et al. Clinical study for alleviation opiate drug psychological dependence by a method of ablating the nucleus accumbens with stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; 81: 96–104
- 22 Okun MS, Mann G, Foote KD et al. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 310–314
- 23 Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 368–377
- 24 Funkiewiez A, Claire A, Paul K et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2003; 18: 524–530
- 25 Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 834–839
- 26 Morgan JC, diDonato CJ, Jenkins PD et al. Self-Stimulatory Behavior Associated With Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2006; 21: 283–285
- 27 Portenoy RK, Jarden JO, Sidtis JJ et al. Compulsive Thalamic Self-Stimulation: a Case with Metabolic, Electrophysiologic and Behavioral Correlates. *Pain* 1986; 27: 277–290
- 28 Schmidt B, Richter-Rau G, Thoden U. Suchtähnliches Verhalten bei Selbstreizung des mediobasalen Thalamus mit intracerebralen Dauer-elektroden. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1981; 230: 55–61
- 29 Witjas T, Baunez C, Henry JM et al. Addiction in Parkinson's Disease: Impact of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation. *Movement Disorders* 2005; 20: 1052–1055
- 30 Hall W. Stereotactic neurosurgical treatment of addiction: minimizing the chances of another 'great and desperate cure'. *Addiction* 2006; 101: 1–3
- 31 Roberts LW. Addiction and Consent. *American Journal of Bioethics* 2002; 2: 58–60
- 32 EGE. The ethical aspects of ICT implants in the human body. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2004
- 33 Carter A, Hall W. The social implications of neurobiological explanations of resistible compulsions. *Am J Bioeth* 2007; 7: 15–17
- 34 Ford PJ, Kuhu CS. Ameliorating and Exacerbating: Surgical Prosthesis in Addiction. *American Journal of Bioethics* 2007; 7: 32–34