

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (Direktor Prof. Dr. med. B. Bogerts)
der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Die Tiefe Hirnstimulation als mögliches, neues Therapieverfahren zur
Behandlung von Patienten mit schwerer, therapieresistenter
Alkoholabhängigkeit**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Dr. med. univ. Ulf Joachim Müller
aus Worms am Rhein
Magdeburg, 2012

Dokumentationsblatt

Müller, Ulf Joachim:

Die Tiefe Hirnstimulation als mögliches, neues Therapieverfahren zur Behandlung von Patienten mit schwerer, therapieresistenter Alkoholabhängigkeit. – 2012. – 67 Bl.: 13 Abb., 1 Tab., 4 Anl.

Die vorliegende Dissertationsschrift ist eine Zusammenfassung der klinischen Katamnesen von fünf Patienten, die zwischen 2007 und 2009 aufgrund einer schwersten und therapieresistenten Alkoholabhängigkeit im Rahmen eines individuellen Heilversuches mittels einer Tiefen Hirnstimulation im Nucleus accumbens beidseits operiert worden sind. Es handelt sich dabei weltweit um die ersten Fälle von therapieresistentem Alkoholismus, bei denen – in Kooperation mit den Kliniken für stereotaktische Neurochirurgie und Neurologie des Universitätsklinikums Magdeburg – eine THS als Therapiever such angewandt wurde. Ausgangspunkt des Heilversuches waren zum Einen die Erkenntnisse über die Bedeutung eines dysfunktionalen Nucleus accumbens als zentraler Schaltstelle des zerebralen Belohnungssystems bei der Alkoholabhängigkeit und zum Anderen die Publikation einer unerwarteten und völligen Remission einer sekundären Alkoholabhängigkeit bei einem Patienten mit schwerer Angststörung, bei dem eine Tiefe Hirnstimulation des Nucleus accumbens durchgeführt wurde.

Das Trinkverhalten konnte bei allen Patienten positiv beeinflusst werden. Sowohl die Trinktage als auch die Trinkmenge reduzierten sich erheblich. Zwei der fünf Patienten sind seit über 4 Jahren abstinent. Ursache dieses Erfolges scheint die völlige Rückbildung des vorher bestehenden suchtbedingten Trinkverlanges (Craving) zu sein. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde vom Autor dieser Dissertationsschrift weitgehend eigenständig eine multizentrische, randomisierte und doppelblinde Studie entworfen, die die hier vorgelegten Ergebnisse bei einer größeren Fallzahl unter standardisierten Bedingungen überprüfen wird. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft wird die Studie vollumfänglich in einer Höhe von ca. 1,5 Millionen Euro in den nächsten 3 Jahren fördern.

Schlüsselwörter: Alkoholabhängigkeit, Tiefe Hirnstimulation, Nucleus accumbens

Inhaltsverzeichnis:

1. Abkürzungsverzeichnis.....	5
2. Einleitung und Stand der Forschung.....	6
2.1. Alkoholkonsum und Alkoholabhängigkeit.....	6
2.1.1. Kulturelle Aspekte zum Konsum von Alkohol.....	6
2.1.2. Entwicklung der medizinischen Diagnose der Alkoholabhängigkeit.....	7
2.1.3. Häufigkeit und Folgen der Alkoholabhängigkeit.....	10
2.1.4. Ursachen sowie neuropathologische Grundlagen der Abhängigkeit.....	11
2.1.4.1. Exkurs: der Nucleus Accumbens.....	12
2.1.5. Heutige Standards und Limitationen der Behandlung der Abhängigkeit..	14
2.2. Die Tiefe Hirnstimulation.....	16
2.2.1. Stereotaktische Implantation von Elektroden und Impulsgenerator.....	16
2.2.2. Unerwünschte Nebeneffekte und Risiken der Tiefen Hirnstimulation.....	17
2.2.3. Wirkmechanismus der Tiefen Hirnstimulation.....	19
2.2.4. Datenlage zur THS bei Sucht.....	20
3. Ausgangshypothesen zur Pilotstudie.....	22
4. Patientengut und Bewertungsskalen.....	23
4.1. Auswahl der Patienten.....	23
4.2. Laborkontrollen.....	24
4.3. Verlaufskontrollen.....	24
4.4. Kurzbeschreibung der verwendeten Fragebögen.....	25
4.4.1. Alcohol Dependence Scale (ADS).....	25
4.4.2. Alcohol Urge Questionnaire (AUQ).....	25
4.4.3. Symptom Checkliste 90 (SCL-90-R).....	25
4.4.4. Obsessive Compulsive Drinking Scale.....	25
4.5. Ermittlung der Krankenhaustage vor und nach Operation.....	26
4.6. Doppelblinder Ausschaltversuch der Hirnstimulation.....	26
4.7. Suchtbiographien der einzelnen Patienten.....	27
4.8. Stereotaktische Operation mit Implantation der Elektroden und des Stimulationsgenerators.....	30
4.9. Stimulationsparameter.....	30
5. Ergebnisse.....	32

5.1.	Alkoholkonsum.....	32
5.2.	Anzahl der Krankenhaustage.....	37
5.3.	Cravingfragebögen.....	40
5.4.	Ergebnisse der Doppelblind-Phase.....	41
5.5.	Ergebnisse der Analyse des klinisch-psychiatrischen Symptomverlaufes.....	42
6.	Diskussion.....	44
6.1.	Klinische, ethische und gesundheitsökonomische Bewertung des Heilversuches.....	44
6.2.	Limitationen der Ergebnisse.....	49
6.3.	Bewertung des Heilversuches unter suchtspezifischen Aspekten.....	50
6.4.	Ausblick.....	54
7.	Zusammenfassung.....	56
8.	Literaturverzeichnis.....	57
9.	Erklärung.....	62
10.	Danksagungen.....	63
11.	Darstellung des Bildungsweges.....	64
12.	Anlagen:	
	Publikationen des Verfassers zum Thema THS bei Abhängigkeit.....	67

1. Abkürzungsverzeichnis

AA	Alkoholabhängigkeit
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
cCT	cranielle Computertomographie
CDT	Carbodefizientes Transferrin
cMRI	cranielle Magnetresonanztomographie
DBS	deep brain stimulation
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
g-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
MCV	Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen
NAc	Nucleus accumbens
THS	Tiefe Hirnstimulation
OCD	Obsessive compulsive disorder
PD	Morbus Parkinson (parkinson disease)

2. Einleitung und Stand der Forschung

2.1. Alkoholkonsum und Alkoholabhängigkeit

2.1.1. Kulturelle Aspekte zum Konsum von Alkohol

Alkohol (chem. Äthanol (C_2H_5OH)) ist ein weltweit vorkommendes Genuss- und Rauschmittel. Es entsteht durch die Vergärung zuckerhaltiger Früchte, so dass davon auszugehen ist, dass die unterschiedlichsten Kulturen noch vor der Sesshaftwerdung auf die berauschende Wirkung des Alkohols durch vergorene Früchte aufmerksam wurden. Der Münchner Evolutionsbiologe Josef H. Reichholf vertritt in seinem Buch „Warum die Menschen sesshaft wurden – Das große Rätsel unserer Geschichte“ gar die These, dass die Sesshaftwerdung mit dem Ziel erfolgte, durch Ackerbau und Anbau von Getreide eine kontinuierliche Grundlage zur Herstellung von alkoholischen Getränken zu haben (1). Auch wenn dies eine sicherlich sehr gewagte These sein mag, so ist der Konsum alkoholischer Getränke in unserer Kultur seit Jahrtausenden belegt.

Anleitungen zur Herstellung alkoholischer Getränke finden sich schon im Alten Testament der Bibel oder in Schriften aus Ägypten, die über 5000 Jahre alt sind. Während die beiden antiken Hochkulturen der Griechen und Römer insbesondere den Anbau von Rebstöcken und die Herstellung von Wein kultivierten, wurde von den Germanen die Herstellung von Met und später Bier bevorzugt. Allen gemein war die Tatsache, dass die alkoholischen Getränke einen „göttlichen Charakter“ inne hatten und als Geschenk der Götter gesehen wurden. Nachdem durch die landwirtschaftliche Züchtung von Kulturhefen der Alkoholgehalt des Weins oder Mets kontinuierlich gesteigert werden konnte, gelang es durch das oft mehrfache Destillieren (Brennen) des alkoholischen Getränkes, den Alkoholgehalt des Destillates noch einmal erheblich zu erhöhen. Erste Destillieranleitungen finden sich bereits in über 3000 Jahre alten Schriften aus der heutigen Türkei (2) und laut W. Schneider kannten die Chinesen und Inder das Destillierverfahren zur Herstellung ätherischer Öle lange vor unserer Zeitrechnung (3). Die systematische Erhöhung der Alkoholkonzentration durch mehrfaches Destillieren wird dem italienischen Arzt Taldeo Alderotti aus dem 13. Jahrhundert zugeschrieben, der in seiner Schrift *De virtutibus aquae vitae* („Von den Tugenden des Lebenswassers“) Anleitungen zur mehrfachen Destillation gibt (2). Das *aqua vitae* (Lebenswasser) war seit dem

Mittelalter als Universalheilmittel in der Medizin in Gebrauch und wurde bis ins späte 19. Jahrhundert z.B. als Erregungsmittel gegen Schwächeanfälle in pharmakologischen Lehrbüchern geführt. Insbesondere der Branntwein wurde auch in der durch die Industrialisierung aufkommenden Arbeiterschicht als „Volksnahrung“ angesehen und es wurde noch am *Fin de siècle* diskutiert, ob Lohnarbeiter überhaupt auf das Nähr- und Stärkungsmittel Alkohol verzichten könnten.

Aber auch in der heutigen Zeit finden sich neben den allgemeinen kulturellen Aspekten, die den Konsum alkoholischer Getränke legitimieren (sollen), immer wieder auch mehr oder weniger wissenschaftlich fundierte medizinische und diätische Empfehlungen, die dem regelmäßigen jedoch geringen Konsum von Alkohol nicht nur keine schädliche, sondern teils auch eine positive oder protektive Wirkung zusprechen (z.B. gefäßprotektive Wirkung des Rotweins).

2.1.2. Entwicklung der medizinischen Diagnose der Alkoholabhängigkeit

Die Beschreibung der akuten berauschenden Wirkung des Alkohols ist so alt wie der Gebrauch alkoholischer Getränke selbst und wurde schon in Schriften des alten Ägyptens gefunden. In Schriften der griechischen Philosophen finden sich dann nicht nur regelmäßig Hinweise auf die Auswirkungen der akuten Trunkenheit, sondern auch Beschreibungen von körperlichen (Folge)-symptomen, die den Symptomen eines Alkoholentzugssyndroms entsprechen. Auch einige der heutigen Diagnosekriterien der Abhängigkeit wie z. B. die sozialen Folgeschäden des übermäßigen Konsums wurden schon vor über 2000 Jahren in Griechenland und im römischen Reich beschrieben: Xenophon lobte zwar die positiven Auswirkungen des Weingenusses auf den Geist und die Geselligkeit, beschrieb aber auch die negativen Auswirkungen des regelmäßigen Konsums wie das Hervorrufen von Gewaltbereitschaft, den allgemeinen Ruin der Person sowie die kognitiven Folgeschäden wie Wahnsinn (dem heutigen Korsakow-Syndrom oder der Alkoholdemenz entsprechend) (5).

Sehr eindrückliche Beschreibungen der Folgen des Alkoholkonsums finden sich auch bei Gaius Plinius Secundus d.Ä. (23-79 n.Chr.), der Personen beschreibt, die keinen anderen Wert im Leben kennen würden (als Alkohol), sowie bei Lucius Annaeus Seneca (4 v.Chr. - 65 n.Chr.) der mit den unterschiedlichen Zustände 'ebrium' und 'ebriosum' das spätere Diagnosekriterium der Toleranzentwicklung beschrieb: während einige nach dem Konsum einer bestimmte Menge stark betrunken wären,

würden andere nach dem Konsum der gleichen Menge nüchtern wirken. Ebenso bezeichnete er den Zustand der Trunkenheit (ebrietatem) erstmals als Krankheit (morbum); diese sei jedoch selbst verschuldet und daher ein freiwilliger Wahnsinn (voluntariam insaniam). Die daraus resultierenden Folgen, die er aufgrund der Freiwilligkeit des Konsums als „Strafe“ ansieht, gleichen in den Beschreibungen dem, was heute den Kriterien eines Alkoholentzugsdelirs entspricht (6).

Die erste Erwähnung des Wortes „Sucht“ in Zusammenhang mit Alkohol wird allgemein dem Historiker und Theologen Sebastian Franck zugeordnet. In seinem 1533 (1528?, 1531?, Angaben variieren) erschienenen Buch „Von dem gewlichen laster der trunckenhayt“ findet sich erstmals der Begriff des ‘Weinsüchtigen’, denen „all sinn verruckt und verkert“ sei, so dass „der mensch kain mensch mer ist“. Der ‘Weinsüchtige’ habe „schwindel im Haupte“, einen „blöden, dollen Kopf“, „eyn stinckender athem“, „zyterend hend“ und „trieffende augen“ (6). Die Folgen der Trunkenheit wurden im Mittelalter somit zwar erkannt, als Ursache wurde aber vor allem eine dämonische Besessenheit angenommen (7).

Obwohl also schon Seneca von einer Krankheit sprach, und die Wirkungen des akuten Rausches sowie der Sucht ausführlich beschrieben wurden, war es doch eine bis ins 18. Jahrhundert allgemein verbreitete Meinung, dass die Alkoholsucht eine selbst verschuldete Unsinnigkeit und Laster sei. Erst gegen Ende des 18. Jahrhunderts findet sich sehr langsam eine Änderung dieser Sichtweise. Der amerikanische „Irrenarzt“ und Politiker Benjamin Rush (1743-1813) aus Philadelphia studierte in Edinburgh und schrieb 1785 die sehr einflussreiche Schrift „An Inquiry into the Effects of Ardent Spirits upon the Human Body and Mind ...“ Darin erwähnt er, dass aus der initial freien Entscheidung des Willens, Alkohol gewohnheitsmäßig („a habit“) zu konsumieren, eine Notwendigkeit („a necessity“) werden kann (8).

Um diese Zeit erfolgte auch erstmals die Beschreibung des heutigen Diagnosekriteriums des starken Verlangens (Craving) durch John Lettsom in seiner 1787 erschienenen Arbeit „Some remarks on the effects of lignum quassiae“, welche auch als eine der ersten Beschreibungen der alkoholischen Polyneuropathie gilt (9). Etwa zeitgleich (1785) promovierte sich der schottische Arzt Thomas Trotter (1760-1832) in Edinburgh „über die Trunkenheit und ihre Wirkungen auf den menschlichen Körper“ (die Promotion wurde erst 1804 vom Lateinischen ins Englische übersetzt). Darin spricht er erstmals den Süchtigen von seiner moralischen Schuld frei und führt aus, dass für ihn die Gier nach regelmäßiger Trunkenheit eine

Krankheit ist, die sehr wahrscheinlich durch die chemischen Inhaltstoffe der alkoholischen Getränke verursacht werde („The habit of drunkenness is a disease of the mind. The soul itself has received impressions that are incompatible with its reasoning powers...“) (10).

1819 wurde dann erstmals durch den deutsch-russischen Arzt Carl von Brühl-Cramer der Begriff der Trunksucht eingeführt (und somit in der deutschen Sprache gefestigt) und er führte weiter an, dass sie ein „unwillkürliches Uebel, folglich eine Krankheit“ ist, „und nicht in einer Verletzung der Moralität, wie man gewöhnlich zu glauben geneigt ist, begründet“ ist (11). Ursache für diese Ansicht seien die Aussagen der Betroffenen selbst gewesen, die angaben, „daß es ein mächtiger und unüberwindlicher Trieb, ein Drang sey, der sie zum Genuß des Branntweins führe, und äußerste Quaal, wenn er nicht befriedigt würde“. In die aktuellen Diagnosekriterien übersetzt ist dies die erste deutsche Beschreibung des ersten Diagnosekriteriums der ICD-10: „starken Verlangen oder eine Art Zwang, die Substanz zu konsumieren“. Trotz dieser sehr einflussreichen Publikation, die 10 Auflagen erlebte, wurde weiterhin das allgemeine gesellschaftliche aber auch allgemeine medizinische Wissen bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts von der Auffassung dominiert, dass die Sucht ein Laster und keine eigentliche Krankheit sei, die Betroffenen somit selbst schuld seien.

Systematisch wurden die klinischen Symptome der chronischen Abhängigkeit dann erstmals 1852 durch den Arzt Magnus Huss am Karoliska Institut in Stockholm beschrieben (12) und auch Emil Kraepelin erwähnte bereits 1883 in seiner ersten Ausgabe seines Lehrbuches die psychischen, medizinischen wie auch sozialen Folgen der Alkoholsucht (13). Aber erst Eugen Bleuler versuchte 1916 in seinem Lehrbuch durch die Darstellung und vor allem der Hervorhebung von körperlichen Symptomen eine Anerkennung des „chronischen Alkoholismus“ als Krankheit zu erreichen (14).

Und obwohl die WHO sowie die *American Medical Association* 1955 die Alkoholabhängigkeit als medizinische Krankheit anerkannten, dauerte es weitere 13 Jahre, bis dies auch in Deutschland durch ein Urteil des Bundessozialgerichtes erfolgte. Diesen formalen gesellschafts-juristischen Aspekten zum Trotz besteht jedoch weiterhin in einigen Teilen der Bevölkerung und gar in Teilen der Ärzteschaft die Auffassung, dass die Alkoholabhängigkeit ein Laster und selbstverschuldet ist; die daraus resultierende Diskriminierung wird zum Beispiel immer noch in den

Versicherungsverträgen der privaten Krankenkassen deutlich, die zwar mittlerweile die medizinisch nötigen Behandlungen eines Entzugssyndroms übernehmen, jedoch die zur Abstinenzhaltung notwendigen weiteren Entwöhnungsbehandlungen meist nicht mitversichern.

Eine immer wieder kehrende Behauptung und Vorwurf gegenüber Patienten mit Alkoholabhängigkeit ist, dass sie gar nicht abstinent sein wollten. Jeder der dies „wirklich“ wolle, schaffe es auch. Indirekt wird den Patienten damit unterstellt, dass sie entweder lügen und Spaß am Trinken haben oder man unterstellt ihnen moralisch abwertend eine Willensschwäche. Erst in den letzten Jahren konnte durch neue Erkenntnisse der biologischen Suchtforschung (insbesondere der funktionellen Bildgebung) das schon von Brühl-Cramer beschriebene Verlangen nach Alkohol, das „Craving“ näher definiert werden. Dem heutigen Erkenntnisstand folgend ist insbesondere das Craving als Ursache immer wiederkehrender Trinkrückfälle zu sehen. In Kapitel 2.1.4. erfolgt eine detaillierte Beschreibung von Klinik und Neurophysiologie des Cravings.

2.1.3. Häufigkeit und Folgen der Alkoholabhängigkeit

Wie bereits angeführt sind weder der erhöhte/schädlicher Konsum von Alkohol noch die Alkoholabhängigkeit eine Krankheit der Neuzeit. Seit dem es Aufzeichnungen über den Gebrauch von Alkohol gibt, so lange gibt es Aufzeichnungen über die damit verbundenen negativen Auswirkungen. Auch die sehr hohe Prävalenz von alkoholbedingten Störungen in der Notfallmedizin bzw. der Notfallpsychiatrie ist keineswegs neu, sondern wurde schon von Emil Kraepelin in seiner ersten Lehrbuchausgabe beschrieben: „die Häufigkeit, mit welcher der Missbrauch dieses Genussmittels zur Aufnahme in die Irrenanstalt führt, schwanken zwischen 1/9 - 1/3, ja bis 1/2 aller psychisch Kranken...“ (13).

Weltweit leiden über 70 Millionen Menschen an einer Alkoholkrankheit. Auch in Deutschland ist die Alkoholkrankheit das sozialmedizinische Problem Nr. 1 und nach Schätzungen der Deutschen Hauptstelle gegen Suchtgefahren gibt es bundesweit knapp 10 Millionen Menschen, die Alkohol in riskanten Mengen konsumieren. Davon erfüllen über 3 Millionen Menschen die Diagnose-Kriterien nach ICD-10 für einen schädlichen Gebrauch (ca. 2 Millionen) oder eine Abhängigkeit (über eine Million). AA kommt in allen sozialen Schichten vor, bei Männern häufiger als bei Frauen.

Die direkten Folgen des erhöhten Alkoholkonsums sind körperliche Beschwerden und teilweise irreversible Krankheiten, die sich durch die toxische Wirkung des Alkohols auf fast alle Körperorgane erklären. Zu den Schädigungen an den inneren Organen kommen in der chronischen Phase der AA dauerhafte Folgeschäden des zentralen und peripheren Nervensystems wie Polyneuropathie, Kleinhirn- und Großhirnatrophie, alkoholbedingter Persönlichkeitsdepravation sowie im späten Stadium eine Alkohol-bedingte Demenz mit Beeinträchtigungen motorischer, kognitiver und mnestischer Funktionen.

Diese Folgeschäden bedingen eine deutlich erhöhte Mortalität. Zwischen 5% und 10% der Alkoholiker versterben durch Suizid und das Risiko eines frühen Todes ist zudem durch alkoholbedingte Leberzirrhose, Ösophagusvarizenblutungen, Chronische Pankreatitis und Kardiomyopathie sowie durch Unfälle deutlich erhöht. Die statistische Verringerung der Lebenserwartung durch diese Risiken wird auf 15 % geschätzt, das entspricht etwa 10 Jahren. Die dadurch verursachten Gesamtkosten überschreiten alleine in Deutschland 26 Milliarden Euro jährlich, wobei ca. 10 Milliarden Euro durch die Behandlung der Abhängigkeit sowie der Folgeerkrankungen und über 16 Milliarden durch die indirekten Kosten wie erhöhte Mortalität, Arbeitsausfälle und Frühberentung entstehen. Neben diesen gravierenden negativen volkswirtschaftlichen Auswirkungen ist die Krankheit auch unter strafrechtlichen Gesichtspunkten relevant: etwa 50% aller schweren Straftaten wie Totschlag, Körperverletzung oder Vergewaltigung werden unter dem Einfluss von Alkohol begangen (15, 16).

2.1.4. Ursachen sowie neuro-biochemische und neuropathologische

Grundlagen der Alkoholabhängigkeit

Eine eindeutige Pathogenese der AA gibt es nicht. Sowohl familiäre (Herkunftsfamilie, Primärfamilie, „Trinkstil“ der Familie, Einkommen), soziale (Schule, Freunde, peer-group, Arbeitsplatz und eigenes Einkommen) und kulturelle Aspekte (Bedeutung des Konsums im alltäglichen Leben) spielen bei der Entstehung eine Rolle. Darüber hinaus wurde insbesondere beim männlichem Alkoholismus eine genetische Disposition gesichert weshalb eine familiäre Häufung nicht nur durch psychosoziale Faktoren erklärbar ist; die Konkordanzraten bei eineiigen Zwillingen liegen bei ca. 60%, (gegenüber etwa 5 % der erwachsenen männlichen Allgemeinbevölkerung). Die Interaktion von genetischen und psychosozialen

Ursachenkomponenten ist nach aktuellen Erkenntnissen neurobiologischer Forschung die Grundlage der Alkoholabhängigkeit als chronisch rezidivierende Erkrankung des Gehirns.

Neben psychodynamischen, verhaltenstheoretischen und sozialpsychologischen Erklärungs- und auch Behandlungsansätzen (auf die in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden kann) wurden jedoch erst in den letzten Jahrzehnten die neurobiologischen Mechanismen süchtigen Verhaltens eingehender erforscht. Dabei stellt der Nucleus accumbens als Teil des meso-kortiko-limbischen Belohnungssystems des Gehirns eine Schlüsselrolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Suchtmechanismen dar. Dem heutigen Verständnis nach kommt es durch den anhaltenden Konsum von Alkohol zu einer substanzinduzierten Fehlfunktion des Belohnungssystems (17).

2.1.4.1. Exkurs: der Nucleus accumbens

Eines der Hauptkerngebiete des Belohnungssystems ist der Nucleus accumbens (NAc), zu dem dopaminerge Neurone des ventralen Tegmentums projizieren. Diese Neurone werden durch Stimuli, die dem Bereich der Normalpsychologie zuzurechnen sind, wie soziale Erfolgserlebnisse, Zuwendung, Essen oder Sex aktiviert und führen zu einer erhöhten dopaminergen Freisetzung im NAc und einem angenehmen, belohnenden Gefühl. Interessanterweise werden diese Neurone jedoch nicht nur durch tatsächliche belohnende Reize stimuliert, sondern auch durch die alleinige Erwartung auf eine Belohnung. Dies ist die Grundlage, die Motivation für eine Handlung aufzubringen, die erst in einem möglichen zweiten oder dritten Schritt ein angenehmes, belohnendes Gefühl auslöst. Unter physiologischen Bedingungen ist diese Möglichkeit, eine Handlung aufgrund eines zu erwartenden Zieles durchzuführen, überlebenswichtig.

Auch der Konsum von suchterzeugenden Substanzen wie Alkohol führt zu einer erhöhten Freisetzung von Dopamin im NAc und erklärt somit durch die daraus resultierende Aktivierung des Belohnungssystems die euphorisierende und hedonistische Wirkung des Alkohols (18). Schon nach kurzer Zeit des erhöhten Konsums kommt es zu Veränderungen der D1-exprimierenden Neurone im NAc sowie deren synaptischer Plastizität (19). Durch fMRI Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer AA eine gegenüber Probanden signifikant erhöhte Aktivierung des NAc bei Präsentation von alkohol-assoziierten Reizen haben, welche

in Erwartung der hedonistischen Wirkung des Alkohols zu dem pathologischen „zielgerichteten“ Verhalten des Trinkrückfalls führt. In einem weiteren Schritt können auch an sich „neutrale“ Reize, die regelmäßig während des Konsums von Alkohol parallel oder zufällig präsent sind (bestimmte Gerüche, Geräusche, etc.), assoziativ mit der Wirkung des Alkohols verknüpft werden, und somit alkohol-assoziierte Reize werden. Diese können auch noch nach Jahren der Abstinenz und trotz Fehlens von klaren Alkoholreizen aufgrund der Aktivierung des Belohnungssystems zu einem Rückfall führen.

Die übermäßige Aktivierung des Belohnungssystems ist sehr wahrscheinlich einer der zentralen Mechanismen der Abhängigkeit und Ursache immer wiederkehrender Trinkrückfälle, da alkohol-assoziierte Reize eine deutlich stärkere Belohnung „versprechen“ als „normale“ positive Reize und somit ein stetiges Verlangen nach Alkohol (und somit nach Belohnung) auslösen, das als „Craving“ bezeichnet wird. Es konnte im fMRI gezeigt werden, dass ein erhöhtes Alkoholrückfallrisiko nach abgeschlossener Entgiftung mit einer erhöhten Aktivierung durch alkoholbezogene Stimuli im Striatum einhergeht (20). Diese Daten konnten jüngst auch im Rahmen der von Mann und Mitarbeitern am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim durchgeführten PREDICT Study (21) bestätigt werden, indem gezeigt wurde, dass die Zeit bis zum nächsten schweren Trinkrückfall nach Entgiftung eindeutig mit dem Ausmaß der erhöhten NAc Aktivität im fMRI korrelierte.

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass alkohol-assoziierte Reize nicht nur zu einer konditionierten Aktivierung des Belohnungssystems mit Craving führen, sondern dass es auch zu einer signifikant erhöhten Aufmerksamkeit und Konzentration auf diese Reize kommt (attentional bias) und dass Patienten zu Alkohol und alkohol-assoziierten Dingen eine besonders hohe Präferenz gegenüber normalen Stimuli zeigen, wenn ihnen im fMRI neutrale und alkohol-assoziierte Bilder gezeigt werden (22).

Aber auch ein weiteres Charakteristikum von alkoholabhängigen Patienten, die oft gesteigerte Impulsivität mit Defiziten der Handlungsplanung und Entscheidungsfindung lässt sich durch eine dysfunktionale Aktivität des NAc erklären, in dem das Gleichgewicht zwischen den „konkurrierenden“ präfrontalen und limbischen Einflüssen zu Ungunsten der präfrontalen Projektionen verschoben wird, da die integrative Funktion des NAc gestört ist (23).

In Tierversuchen konnte die besondere Bedeutung des NAc für die Belohnungseffekte von Drogen dadurch demonstriert werden, dass sich Versuchstiere suchterzeugende Stoffe wie Kokain, Morphin, Amphetamine, aber auch Alkohol, Nikotin und THC nur durch solche Mikroinjektionen zuführen, die im ventralen Tegmentum, NAc oder Septum liegen, nicht aber in anderen Hirnregionen (24). Mikroinjektionen von Suchtstoffen führten nur bei direkter Injektion in den NAc zu einer Präferenz der Stelle des Käfigs, in dem die Droge injiziert worden war, während Injektionen in andere Hirnstrukturen keine Platzpräferenz bewirkten. Süchtig machende Drogen setzen den Schwellenwert für Selbstreizung im NAc herab. Läsionen des Accumbens, nicht aber anderer Zielstrukturen des mesolimbischen Dopaminsystems, reduzieren die intravenöse Selbstverabreichung süchtig machender Substanzen und die Entstehung einer konditionierten Platzpräferenz (25-28).

2.1.5. Heutige Standards und Limitationen in der Behandlung der Alkoholanhängigkeit

Oberstes Ziel jeder Behandlung ist es, eine Motivation zur Abstinenz auf- und die Motivation zum Alkoholkonsum abzubauen. Zur vollständigen Therapie der AA werden in der Regel eine Entgiftungs- und eine sich anschließende Entwöhnungsphase notwendig. Beide Phasen werden sowohl ambulant als auch stationär angeboten. Während die Entgiftungsphase dazu dient, die körperliche Abhängigkeit zu behandeln und den Körper von Alkohol zu „entgiften“, ist das Ziel der Entwöhnungsbehandlung, die Ursache und Symptome der psychischen Abhängigkeit zu identifizieren, um in weiteren Schritten Methoden zur Rückfallvermeidung zu erlernen. Bis heute ist in Deutschland die stationäre Langzeitentwöhnung mit einer Dauer von 12 bis 16 Wochen der „Goldstandard“, der sich an eine Entgiftungsbehandlung anschließen sollte. Bei leichter abhängigen Patienten werden diese intensiven Entwöhnungsbehandlungen mittlerweile auch teilstationär angeboten. Neben einer suchtspezifischen Psychotherapie, die auch isoliert ambulant oder stationär durchgeführt werden kann, beinhaltet eine Entwöhnungstherapie immer auch sozialtherapeutische Elemente. Nach Abschluss der Entgiftung wird darüber hinaus eine adjuvante Therapie mit einer der beiden Anticraving-Substanzen Acamprosat (Campral) oder Naltrexon (Nemexin) empfohlen. Ergänzt wird das Angebot durch verschiedene Selbsthilfegruppen mit

teils eigenen Therapieprogrammen. Auch wenn es kaum Studien gibt, die ihre Wirksamkeit nach wissenschaftlichen Kriterien belegen, wird allgemein angenommen, dass Selbsthilfegruppen einen positiven und stabilisierenden Einfluss haben. Trotz der oben beschriebenen vielfältigen Therapieoptionen und –ansätze sind die langfristigen Behandlungsergebnisse allgemein betrachtet eher enttäuschend: Über 50% der Betroffenen gelingt es trotz dieser Therapien nicht, eine dauerhafte Abstinenz zu erreichen und sie sind somit den Langzeitfolgeschäden des Alkohols ausgesetzt (29, 30).

2.2. Die Tiefe Hirnstimulation

Die Tiefe Hirnstimulation ist in Deutschland aktuell zur Behandlung bei Morbus Parkinson, essentiellm Tremor, Dystonie, Epilepsie und der Zwangserkrankung zugelassen und es wurden weltweit bisher über 80000 Personen mit dieser funktionell-stereotaktischen Methode behandelt (www.medtronic.de/therapien/index.htm).

Aufgrund des insgesamt geringen Operationsrisikos sowie den teilweise sehr positiven Symptomverbesserungen bei oben genannten Krankheiten wird die THS derzeit bei mehreren neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern im Rahmen von individuellen Heilversuchen und klinischen Studien getestet. Aus psychiatrischer Sicht sind insbesondere positive Ergebnisse bei schwersten therapieresistenten Depressionen und dem Tourette-Syndrom im Rahmen von Heilversuchen und kleineren klinischen Studien von Interesse. Ähnlich der AA gibt es auch bei Depressionen und Tourette-Syndrom schwere therapieresistente Krankheitsverläufe, die zu ausgeprägten Beeinträchtigungen im Alltag führen (31, 32).

2.2.1. Stereotaktische Implantation von Elektroden

Bei der Tiefen Hirnstimulation werden Hirnelektroden stereotaktisch in das Gehirn implantiert. Bei Durchführung dieser minimalinvasiven Operationsmethode sind lediglich ein ca. 5 cm großer Hautschnitt sowie eine Bohrlochtrepantation von 8 mm Durchmesser nötig um den Zielpunkt im Gehirn durch einen im Vorfeld im 3-dimensionalen Raum berechneten Zugangsweg zu erreichen. Dafür wird vor Beginn der Operation eine hochauflösende Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns erstellt. Zu Beginn der eigentlichen Operation wird dann unter systemischer Sedierung und örtlicher Betäubung der stereotaktische Rahmen am Kopf des Patienten angelegt und im nächsten Schritt mit dem angelegtem Rahmen intraoperativ eine Computertomographie des Gehirns (cCT) angefertigt. Die präoperativen MRT-Bilder werden dann über Bildfusion in das 3D-stereotaktische Koordinatensystem des cCTs transformiert und anschließend wird mittels spezieller Computerprogramme der genaue Eintrittspunkt der Elektroden in den Schädel sowie der gesamte Weg der Elektroden durch das Gehirn bis zum Zielpunkt (Stimulationsort) berechnet und visualisiert (33). Sollte bei der Visualisierung der Verlauf durch das Gehirn durch eine kritische Struktur wie z.B. ein Blutgefäß nicht möglich sein, kann durch minimale Änderung des Eintrittsortes an der Schädelkalotte

ein neuer Weg berechnet und durch Visualisierung kontrolliert werden. Die Lage der Elektroden wird während der Implantation entweder mittels Durchleuchtung oder einer erneuten cCT kontrolliert und dokumentiert. Nach intrazerebraler Implantation werden die Kabel der Hirnelektroden an der Schädelkalotte fixiert und nach subkutan verlagert und an ein Verbindungskabel angeschlossen. Dieses Kabel wird dann subkutan hinter dem Ohr am Hals entlang bis zum Impulsgenerator geführt und angeschlossen, der ähnlich einem Herzschrittmacher unterhalb des rechten Schlüsselbeines implantiert wird und von außen durch die Haut mit Hilfe eines Computergerätes programmiert werden kann.

2.2.2. Unerwünschte Nebeneffekte und Risiken der Tiefen Hirnstimulation

Bei der Betrachtung und Analyse der Nebenwirkungen und Risiken der Tiefen Hirnstimulation muss man zwischen den Risiken, die durch den operativen Eingriff entstehen und solchen, die sich durch das dauerhafte Vorhandensein des Fremdkörpers der Elektroden im Gehirn ergeben, unterscheiden. Neben diesen allgemeinen Risiken, die bei jeder Tiefen Hirnstimulation bestehen, gibt es noch Nebeneffekte und Risiken, die durch die Stimulation der spezifischen Hirnregionen entstehen können.

Das operative Verfahren zur Implantation der Elektroden gilt als sehr sicher. Retrospektive Analysen ergaben ein Mortalitätsrisiko von 0% bis 0,4% nach Operation. Auswertungen größerer Datensätze ergaben Komplikationsraten mit einer intrakraniellen Blutung von 0,4% - 1,3 % die in ca. 0,8% der Fälle zu irreversiblen Schäden führte (34, 35). Diese retrospektiv erhobenen Daten sind übereinstimmend mit denen, die im Rahmen prominenter prospektiver Untersuchungen erhoben wurden (36, 37). Aufgrund des relativ hohen Alters der Parkinson-Patienten und häufig bestehender Hirnatrophie ist das Operationsrisiko bei dieser Patientengruppe sehr wahrscheinlich deutlich höher als z.B. bei essentiellen Tremor, Dystonie und psychiatrischen Erkrankungen. Isolierte Daten zu diesen Indikationen liegen allerdings bis jetzt nicht vor. Neben diesen spezifischen neurochirurgischen Komplikationen bestehen das allgemeine Narkoserisiko sowie das allgemeine Risiko der Wundinfektion, welches jedoch in o.g. Studien im Vergleich zu anderen operativen Eingriffen nicht erhöht war.

Die Sondenimplantation und die Dauerstimulation verursachen bis auf eine geringfügige Gliose keine wesentliche Hirngewebsschädigung (38). Kürzlich wurden

die neuropathologischen Befunde einer Patientin publiziert, die nach über 12 Jahren der Tiefen Hirnstimulation zur Behandlung ihres Tremors an allgemeiner Schwäche verstarb; mit Ausnahme einer minimalen Fremdkörperreaktion und Gliose um die Elektroden herum wurden auch hier keine histopathologischen Veränderungen festgestellt (39). Da es bisher keine größeren neuropathologischen Fallstudien von Verstorbenen gibt, die über längere Zeit stimuliert wurden, ist dieser Befund zwar nicht generalisierbar; er deckt sich jedoch mit den allgemeinen Langzeitverlaufsbeobachtungen, die von keinen allgemeinen Problemen durch das dauerhafte Implantat berichten.

Ein wesentlicher Vorteil der Tiefenhirnstimulation ist ihre Reversibilität: die Stimulation kann beim Auftreten von unerwünschten Wirkungen modifiziert oder ausgeschaltet werden. Weitere Vorteile liegen in der geringeren Nebenwirkungsrate im Vergleich zu den bisherigen läsionellen Verfahren, bei denen Hirnareale irreversibel zerstört werden (40). Da sich die Ein- und Ausschaltvorgänge so vornehmen lassen, dass sie weder von den Patienten noch von den Untersuchern bemerkt werden können, lassen sich auch doppelblinde Studienbedingungen realisieren.

Ebenso wenig wie es eine einzige Nebenwirkung gibt, die allen im ZNS wirkenden Medikamenten gleich ist (sondern sich die Nebenwirkungen der Medikamente durch das entsprechende Rezeptorprofil und Wirkorte im Gehirn erklären) so wenig kann man die unter THS beobachteten psychischen und neurologischen Nebenwirkungen verallgemeinernd durch die Tatsache der bestehenden THS an sich erklären. Vielmehr sind die Nebenwirkungen eine Folge der Stimulation einer bestimmten Hirnregion. Seit mehr als 2 Jahrzehnten wird die THS bei neurologischen Krankheitsbildern und hier insbesondere beim Morbus Parkinson weltweit angewendet. Somit beschränken sich die unten beschriebenen psychiatrischen Nebenwirkungen vor allem auf Patienten mit Morbus Parkinson und können daher nicht einfach auf andere Krankheitsbilder übertragen werden. Außerdem gibt es auch die Hypothese, dass es sich zumindest bei einigen der unter THS beschriebenen psychiatrischen Nebenwirkungen bei der Parkinson-Krankheit nicht um eine Nebenwirkung der THS handelt, sondern dass durch die THS lediglich psychiatrische Symptome dieser Erkrankung „demaskiert“ werden (41).

Neben leichten kognitiven und affektiven Veränderungen wurde vor allem in früheren (und kleineren) Stichproben eine erhöhte Suizidrate bis zu 4,3 % bei Patienten mit

Morbus Parkinson berichtet (42). Eine Metaanalyse von über 10000 Patienten mit THS bei Morbus Parkinson konnte diese sehr hohe Prävalenz von Suiziden jedoch widerlegen (43). Die in dieser Studie gefundene Prävalenzrate von 0.16-0.32% war noch niedriger als die Prävalenz von 0,8%, die in einer Population von älteren und chronisch kranken Menschen in der Allgemeinbevölkerung gefunden wurde (44).

Kritisch ist anzumerken, dass es sich bei den meisten bisher publizierten Studien zu Nebenwirkungen der THS um klar definierte Patientenkollektive ohne eine ebenfalls an Morbus Parkinson erkrankte aber nicht stimulierte Kontrollgruppe handelte. In einer prospektiven und randomisierten Studie zur THS des STN bei Morbus Parkinson, bei der die THS gegen das *best-medical-treatment* (Optimierungsversuch und Fortführung der Medikation) getestet wurde, konnten keine allgemeinen Verschlechterungen der Kognition oder der Affektivität festgestellt werden (45).

Der NAc als Zielgebiet zur THS wurde durch den Kölner Neurochirurgen Prof. Dr. Sturm etabliert (46), der zur Behandlung therapieresistenter Depressionen, Zwangsstörungen und Tourette-Syndrom mittlerweile mehr als 30 Patienten mittels NAc-THS operiert hat. Dabei wurden keine schwerwiegenden Zielpunkt-spezifischen Nebenwirkungen beobachtet (47, 48 und persönliche Kommunikation).

2.2.3. Wirkmechanismen der Tiefen Hirnstimulation

Bei der Tiefenhirnstimulation bewirken stereotaktisch in das Hirngewebe implantierte Sonden, die elektrische Impulse abgeben, eine Modulation neuronaler Funktionskreise. Verwendet werden Rechteckimpulse mit Impulsbreiten von 60-120µs, hohen Frequenzen zwischen 130-185 Hz und Amplituden bis zu 10,5 V. Die ursprüngliche Wirkhypothese der Grenobler Arbeitsgruppe um Benabid, die Ende der 1980er Jahre die THS als erste etablierten, wird zunehmend in Frage gestellt. Man ging ursprünglich davon aus, dass es in subkortikal gelegenen Hirnstrukturen durch die THS zu einer Depolarisation und im Folgenden über eine Inaktivierung von spannungsabhängigen Ionenkanälen und einer funktionalen Deafferentierung zu einer funktionalen Inaktivierung der Neurone kommt, die in ihrer kurzfristigen Wirkung eine morphologische Läsion imitiert, wie sie auch durch eine stereotaktische Ablation erzielt werden kann (49).

Auch wenn die genauen Mechanismen der Wirkweise der THS weiterhin nicht bekannt sind, so weiß man heute, dass sich die klinisch relevante Wirkung nicht durch einen singulären Effekt auf die Neurone am Stimulationsort erklären lässt,

sondern dass es neben den lokalen Effekten durch die Stimulation auch systemische Modulationseffekte in den neuronalen Netzwerken gibt, die mit dem stimulierten Zielpunkt in Verbindung stehen. Dabei sind die systemischen Effekte eines lokal applizierten hochfrequenten Stroms von den Gewebeeigenschaften, der funktionellen Organisation des neuronalen Netzwerks und den Stimulationsparametern (Stimulationsdauer und Amplitude) abhängig (50).

Neueste Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass es durch die hochfrequente Stimulation auch zu einer elektrischen Aktivierung der Axone kommt, die dann - je nach Grundtyp des dazu gehörenden Neurons - zu einer transienten, synaptischen Inhibition oder Exzitation führt; aber auch eine antidrome Aktivierung der Axon-eigenen Neurone konnte nachgewiesen werden (51). Somit ist der Netto-Effekt der hochfrequenten Stimulation, also die Frage ob die Aktivität eines Kerngebietes primär reduziert oder gesteigert wird, auch sehr stark von der Qualität (inhibitorisch oder exzitatorisch) der in der Stimulationsregion ankommenden Afferenzen sowie den Qualitäten der in der Stimulationsregion vorhandenen Interneuronen abhängig.

2.2.4. Datenlage zur THS bei Sucht

Seit den 1960er Jahren wurde versucht, mittels einer anterioren Cingulotomie und insbesondere durch Thermokoagulation im Gyrus cinguli Patienten mit unterschiedlichen Abhängigkeiten zu behandeln; es sollen über 400 Patienten so behandelt worden sein (Übersicht in 52). Ebenso berichtete eine russische Arbeitsgruppe, dass sie bis 2003 bei insgesamt 348 heroinabhängigen Patienten eine bilaterale Cingulotomie durchführte und berichtete über eine 48% Abstinenzquote nach 2 Jahren (53). Die Studien wurden aber aufgrund verschiedener Limitationen heftig kritisiert, da es hohe Drop-out Raten und keine Kontrollgruppen gab, die klinischen Bewertungsparameter schwankten und die Dokumentation unzureichend war. Darüber hinaus wurden diese Studien aus ethischer Sicht als bedenklich angesehen, da es in Folge der irreversiblen cingulären Läsionen zu Beeinträchtigungen von Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit kam (52). Chinesische Arbeitsgruppen versuchten, durch stereotaktisch durchgeführte Ablation des NAc Patienten mit schwerer Heroinabhängigkeit (54) und Alkoholabhängigkeit (55) zu behandeln. Wenn auch die berichteten Ergebnisse teilweise sehr beeindruckend sind (Abstinenzraten nach 6 Monaten zwischen 40 und 75%), sind diese Studien aufgrund des irreversiblen Verfahrens aus ethischer Sicht

als bedenklich zu bewerten.

Tierexperimentell sind bisher vier Studien zur THS des NAc bei Suchtmodellen publiziert. Eine Studie zeigte, dass die Stimulation der Shell-Region des NAc einem „Priming“-induziertem Kokain-Rückfall signifikant entgegen wirkt, ohne dass die Nahrungsaufnahme ungünstig beeinflusst wird (56). Auch das Verlangen nach Opioiden bzw. Morphin konnte durch eine THS im NAc gemessen mit dem Platz-Präferenz-Paradigma sowie im Vergleich zu einer nicht-stimulierten Kontrollgruppe günstig beeinflusst werden (57). Auch bei alkoholabhängigen Versuchstieren konnte die Wirksamkeit der THS des NAc auf das Suchtverhalten gezeigt werden. Durch die Stimulation konnte der Alkoholkonsum der Tiere, die vorher auf einen andauernden Alkoholkonsum trainiert worden waren, signifikant reduziert werden und der Effekt verschwand bei ausgeschalteter THS (58). Dies wurde durch eine weitere Untersuchung bestätigt, in der die THS des NAc auch zu einer signifikanten Reduktion der Präferenz für Alkohol und der konsumierten Alkoholmenge führte (59).

3. Ausgangshypothese für die vorliegende Pilotstudie

Aus den Erkenntnissen der neurobiologisch-psychiatrischen Suchtforschung ist herzuleiten, dass die AA wie auch andere Suchtformen eine Hirnerkrankung ist, die prinzipiell auch durch eine direkte neurobiologische Intervention in den gestörten Hirnregelkreisen therapierbar sein müsste. Letztlich können auch psychoanalytische, verhaltenstherapeutische und sozialpsychiatrisch orientierte Therapiestrategien nur über eine Korrektur der krankhaften Hirnfunktion und somit abnormer neurobiologischer Mechanismen bei Suchtkranken therapeutisch erfolgreich sein.

An der Universitätsklinik Köln wurde vor einigen Jahren damit begonnen, die THS des NAc bei Depressionen, Zwangsstörungen und auch Angststörungen wissenschaftlich zu untersuchen. Bei einem der operierten und stimulierten Patienten mit einer schwersten Angststörung wurde festgestellt, dass die sekundäre Alkoholabhängigkeit des Patienten ohne weitere therapeutische Intervention remittierte (die eigentliche Angsterkrankung besserte sich jedoch nicht) (60). Basierend auf diesem Zufallsbefund sowie den wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Bedeutung des NAc für die Pathophysiologie der Alkoholabhängigkeit wurde 2006 durch Prof. Sturm (Köln) sowie die Professoren Bogerts, Heinze und Voges aus den Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie, Neurologie und stereotaktische Neurochirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg der vorliegende individuelle Heilversuch als weltweit erstes Pilotprojekt dieser Art initiiert, bei dem die Wirksamkeit der THS des NAc bei Patienten mit bisher therapieresistenter Alkoholabhängigkeit überprüft wurde.

Dieses Pilotprojekt wurde als individueller Heilversuch von der lokalen Ethikkommission bewilligt. Aufgrund der absoluten Neuartigkeit dieses Projektes aber auch der geringen Fallzahl ging es bei diesem Pilotprojekt vor allem darum, erste klinische Erfahrungen zur Wirksamkeit aber auch möglicher Risiken und/oder Nebenwirkungen der THS als Voraussetzung für eine umfangreichere klinische Studie zu sammeln. Im Verlauf wurden daher insbesondere klinische Katamnesen zum Suchtverlauf erhoben, die im Folgenden hier auswertend dargestellt werden.

4. Patientengut und klinische Bewertungsskalen

4.1. Auswahl der Patienten

Zielgruppe waren Patienten mit einer langjährigen und schwersten Alkoholabhängigkeit, die trotz vielfacher und verschiedener Therapieansätze nicht abstinent bleiben konnten.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Ethikantrag zur Genehmigung des individuellen Heilversuchs festgelegt, um einerseits sicherzustellen, dass nur solche Patienten mit einer langjährigen und behandlungsresistenten Erkrankung eingeschlossen werden, aber andererseits auch auszuschließen, dass Patienten mit kognitiven Folgeschäden und reduzierter oder fehlender Einwilligungsfähigkeit in den Heilversuch eingeschlossen wurden.

Einschlusskriterien waren:

- männliches Geschlecht, Alter 25 – 60 Jahre
- abgeschlossene stationäre Entgiftung und anschließende alkoholabstinente Stabilisierungsphase von wenigstens 2 Wochen
- Erfolglosigkeit aller Behandlungsmaßnahmen bei einer über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren bestehenden Alkoholabhängigkeit, wobei wenigstens 2 stationäre oder teilstationäre Entwöhnungsmaßnahmen von einer Gesamtdauer von insgesamt mindestens 6 Monaten, Einstellung mit den Anticravingsubstanzen Acamprosat oder Naltrexon sowie Teilnahme an Selbsthilfegruppen erfolglos blieben, d.h. von kurzfristigen und häufigen Trinkrezidiven gefolgt waren, ODER
- erfolglose Behandlung von mindestens 2 Jahren im Maßregelvollzug nach § 64 StGB (bei Ausschluss einer antisozialen Persönlichkeitsstruktur)
- Abschluss der Hauptschule (oder POS) oder einer weiterführenden Schule sowie Abschluss einer Lehre oder eines Studiums (um sicher zu stellen, dass ein gewisses intellektuelles Niveau als Einwilligungsvoraussetzung vorlag)

Ausschlusskriterien waren:

- zerebrale Anfälle die nicht während einer Entgiftungs- bzw. Entzugsbehandlung aufgetreten sind
- antisoziale Persönlichkeitsstruktur (Psychopathy check list PCL-R > 20),

- weniger als 80 % der Mittelwerte folgender IQ und Hirnleistungsparameter: HAWIE-R (allgemeines Wissen, Gedächtnisspanne, Arbeitsgedächtnis), MWT-B, LPS-Untertest 3, Farb-Wort-Interferenztest, Trail making test (TMT), verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)
- im CT oder MRT sichtbare hirnorganische Folgeschäden
- alkoholbedingte Persönlichkeitsdepravation
- Gebrauch zusätzlicher Suchtmittel

4.2. Laborkontrollen

Durch Blutentnahmen und Analyse des Zentrallabors der Universitätsklinik wurden zu Beginn und im Verlauf folgende Leber- und alkoholspezifischen Marker im Blut kontrollieren: CDT, gamma-GT, ASAT, ALAT, MCV.

4.3. Verlaufsuntersuchungen

Die Patienten wurden initial ca. einmal pro Monat psychiatrisch gesehen. Dabei wurden in einem strukturierten Gespräch von wenigstens 60 Minuten Dauer folgende Kriterien erfragt und erfasst:

- Allgemeines Befinden und Psychopathologischer Befund
- Nebenwirkungen durch Stimulation oder durch Vorhandensein des Implantats
- Trinkverhalten durch Eigenangabe des Patienten
- Trinkverlangen (Craving)
- Auswirkungen im Alltag

Darüber hinaus wurden Laborkontrollen mit den unter 4.2. genannten Markern durchgeführt, um die Angaben der Patienten zum Alkoholkonsum zu überprüfen. Ebenso wurden am Ende des strukturierten psychiatrischen Gespräches die Fragebögen zum Trinkverlangen (AUQ) und zum allgemeinen Befinden (SCL-90) ausgehändigt, um die im Gespräch erfassten Kriterien standardisiert zu erfassen.

Eine kontinuierliche Nachbetreuung findet derzeit bei vier der fünf Patienten statt. Der fünfte Patient (Pat. 1) verbüßt seit ca. 2 Jahren eine Haftstrafe aufgrund des Widerrufs einer Bewährungsstrafe, so dass eine weitere detaillierte Nachexploration zur Zeit der Erstellung dieser Dissertationsschrift nicht möglich ist.

4.4. Kurzbeschreibung der verwendeten Fragebögen

4.4.1. Alcohol Dependence Scale (ADS)

Die ADS ist ein Selbststratingbogen, der das Vorliegen und die Schwere einer Alkoholabhängigkeit anhand der zurückliegenden 12 Monate misst. Er umfasst 25 Fragen zu Entzugssyndromen, Kontrollverlust sowie der Zwanghaftigkeit des Trinkstils. Der Score reicht von 0 bis 47, ab einem Wert von 9 ist eine Alkoholabhängigkeit wahrscheinlich, ab einem Wert von 22 wird eine schwere und ab einem Wert von 33 eine schwerste Abhängigkeit diagnostiziert (64).

4.4.2. Alcohol Urge Questionnaire (AUQ)

Hierbei handelt es sich um einen Selbststratingfragebogen mit insgesamt 8 Fragen, welcher die Stärke des Verlangens der Probanden nach Alkohol misst. Jede Frage wird mit mindestens 1 Punkt und maximal 8 Punkten bewertet. Ein Score von 8 ist somit ein unauffälliger, normaler Befund ohne Craving (65).

4.4.3. Symptom Checkliste 90 (SCL-90-R)

Die SCL-90-R misst auf 9 Skalen die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome einer Person innerhalb eines Zeitraumes von sieben Tagen. Der SCL-90-R ist ein mehrdimensionaler Fragebogen, der 90 Items umfasst. Die 90 Items der neun Skalen beschreiben die Bereiche *Somatisierung*, *Zwanghaftigkeit*, *Unsicherheit im Sozialkontakt*, *Depressivität*, *Ängstlichkeit*, *Aggressivität/Feindseligkeit*, *Phobische Angst*, *Paranoides Denken* und *Psychotizismus*. Jedes Item kann in fünf Stufen von "gar nicht" bis "sehr stark" beantwortet werden. Die Testperson ist angehalten, die Items möglichst zügig zu bearbeiten, d. h. einzuschätzen, welche der fünf Antworten, auf die eigene Person bezogen, am ehesten zutreffend ist. Die Bearbeitung des Tests erfolgt ohne Zeitbegrenzung. Der *GS* misst die grundsätzliche psychische Belastung und wird als T-Wert dargestellt. (66).

4.4.4. Obsessive-Compulsive Drinking-Scale (OCDS)

Ursprünglich war geplant, dass neben dem AUQ auch die Obsessive-Compulsive-Drinking-Scale (OCDS) als weiteres Messinstrument eingesetzt wird. Die OCDS ist ein weiterer Selbststrating Bogen zum Alkoholverlangen mit insgesamt 14 Fragen. Bei

Auswertung der Fragebögen zeigte sich allerdings, dass dieser Fragebogen zu verschiedenen Missverständnissen führt, so dass die Angaben nicht valide ausgewertet werden konnten. Als generelle Anweisung wird angegeben, dass sich der Fragebogen – wenn nicht anders erwähnt – auf die vergangenen 7 Tage bezieht. Teilweise dachten die Patienten jedoch, dass damit die letzten 7 Tage gemeint sind, an denen sie getrunken haben und haben den Fragebogen somit aus dem Gedächtnis für die Zeit vor OP ausgefüllt (und dies dann handschriftlich so auf dem Bogen vermerkt). Die Missverständnisse werden aber auch vom Fragebogen selbst verstärkt: Die Fragen 7 und 8 beziehen sich auf den Konsum von Alkohol („Wie viele Drinks pro Tag“, „wie viele Tage die Woche“) mit der Anweisung „denken sie an die letzten Wochen in denen sie getrunken haben“. Insbesondere bei den Patienten, die dauerhaft abstinent sind (Pat. 2 und 3) wurde auch dies teils rückwirkend für die Zeit vor OP ausgefüllt, was zu einer verfälschten Erhöhung des Scores führen würde. Da die Fragebögen nicht in anonymisierter Form sondern patientenbezogen ausgewertet wurden, fiel rasch auf, dass es große Diskrepanzen zwischen dem eindeutigen klinischen und laborchemischen Befund (Abstinenz) sowie dem Score des Fragebogens gab, so dass dieser Bogen im Verlauf nicht weiter eingesetzt wurde.

4.5. Ermittlung der Krankenhaustage vor und nach Operation

Anhand des medizinischen Dokumentationssystems der Universitätsklinik Magdeburg wurden die Anzahl der Tage ermittelt, die die Patienten aufgrund einer Alkoholintoxikation mit oder ohne anschließender Entgiftungsbehandlung stationär in dieser Klinik behandelt wurden (Diagnosen laut ICD-10: F10.0-F10.4). Ausgewertet wurden die 12 Monate vor der Operation bis zu Ende Februar 2012. Daten anderer Kliniken oder Zentraldaten der Krankenkasse waren aus Datenschutzgründen nicht erhältlich.

4.6. Doppelblinder Ausschaltversuch der Hirnstimulation

Um die Wirksamkeit einer aktiven Hirnstimulation im Vergleich zum nicht stimulierten Zustand zu überprüfen wurde in Analogie zu klinischen Pharmastudien als eine Art Placebokontrolle ein Ausschaltversuch in zwei aufeinander folgenden Blöcken von je vier Wochen konzipiert. Zum Zeitpunkt des Ausschaltversuches, der im Herbst 2009 stattfand, waren alle Patienten über mindestens 12 Monate stimuliert. Zu Beginn

blieben die Patienten dabei entweder im Stimulationsmodus (ON) oder wurden für vier Wochen ausgestellt (OFF). Nach vier Wochen erfolgte dann der Switch (OFF zu ON oder ON zu OFF) und nach insgesamt acht Wochen wurden wieder alle Patienten eingeschaltet d.h. aktiv stimuliert. Der Stimulationsstatus war während der acht Wochen sowohl für die Patienten als auch für den Primäruntersucher verblindet. Zu Beginn der jeweiligen Phase wurden die Patienten für einige Tage stationär beobachtet, um mögliche klinische Auffälligkeiten nach dem Ausschalten rasch zu erkennen und ggf. zu beheben. Da es bisher keinerlei Vorerfahrungen zu einem solchen Auslassversuch der Stimulation bei Alkoholpatienten gab, wurde mit ihnen vereinbart, dass eine sofortige Wieder-Stimulation jederzeit möglich ist. Zu diesem Zweck wurde ein An/Aus Steuergerät auf der Station hinterlegt, so dass die Patienten durch ein einfaches Betätigen des ON-Schalters wieder eingeschaltet werden konnten.

4.7. Suchtbiographien der einzelnen Patienten

Pat. 1 wurde 1967 geboren und die OP erfolgte im Oktober 2007. Mit 14 Jahren Beginn des Alkoholkonsums, ab 16 Jahren täglicher Konsum, danach Steigerung auf über 10-15 Liter pro Tag. Er ist dann innerhalb einiger Jahre auf den Konsum von Schnaps umgestiegen und hat bereits seit seinem 22. Lebensjahr (LJ) täglich mehrere Flaschen Schnaps (je 0,7 Liter) konsumiert. Die Anzahl an stationären Entgiftungsbehandlungen wird mit „über 30“ angegeben, er ist oft für eine Nacht oder einige Tage in einer Klinik wegen einer Alkoholintoxikation oder eines Entzugssyndroms gewesen, mehrere Langzeitentwöhnungen hat er abgebrochen. 2002 hat er eine längere stationäre Behandlung für 7 Wochen absolviert und hat dann für einige Wochen keinen Alkohol getrunken. Kurz danach erfolgte eine Behandlung im Maßregelvollzug bis 2006. Auch dort hat er regelmäßig selbstgebrannten Alkohol konsumiert. Er hat es seit seiner Jugend nicht geschafft, für längere Zeit über mehrere Monate abstinent zu sein, die Abstinenzintervalle sind im Laufe der Zeit immer kürzer geworden. Als Ursache der Rückfälle gibt der Patient sowohl ein ausgeprägtes Verlangen nach Alkohol als auch andere externe Faktoren wie Stress an. Während eines Rückfalls hat er den Konsum zunehmend nicht kontrollieren können und hat „einfach weiter trinken müssen“. Ursprünglich hat er eine Lehre zum Maschinen- und Anlagemonteur abgeschlossen. Nach der Wende hat er ab und zu noch als Hilfskraft auf Baustellen gearbeitet, ist aber seit langem

aufgrund der Krankheit arbeitslos. Der ADS Score vor Operation lag bei 34, der AUQ Score bei 37.

Pat. 2 wurde 1972 geboren und die Operation erfolgte im September 2007. Er begann im 12. LJ, Alkohol zu konsumieren. Auch sein Vater sowie Brüder des Vaters waren alkoholabhängig. Schon mit Erreichen des Erwachsenenalters war er alkoholabhängig und hat seit ca. seinem 25. LJ im Schnitt mehr als 2 Flaschen Schnaps am Tag konsumiert. Er hat über 60 Entgiftungen und 3 Langzeitentwöhnungen abgeschlossen. Auch medikamentöse Therapieversuche mit Campral (Acamprosat) sowie verschiedene Selbsthilfegruppen haben nicht zu einer dauerhaften Abstinenz geführt. Nach seiner ersten Langzeitentwöhnung in der 90er Jahren war er einmal für 6 Monate abstinent; dies war die längste Abstinenzphase seit seiner Jugend. Er ist gelernter Konstruktionsmechaniker, ledig, keine Kinder und war vor Beginn der THS arbeitslos. Der ADS Score vor Operation lag bei 41, der AUQ bei 29.

Pat. 3 wurde 1971 geboren und im Januar 2008 operiert. Sein Vater, seine Mutter und mehrere Angehörige 1. Grades waren alkoholabhängig. Nachdem seine Mutter, die ihn alleine erzog, aufgrund einer Ösophagusvarizenblutung starb, kam er mit 12 Jahren in ein Waisenhaus. Er hat mit 11 Jahren begonnen, Alkohol zu trinken und musste mit 15 Jahren erstmals stationär behandelt werden. Die Gesamtzahl an Entgiftungen kann er nicht benennen, er hat insgesamt 3 Langzeitentwöhnungen abgeschlossen. Nach der ersten Entwöhnung 1998 war er für 3 Jahre abstinent. Campral zeigte keine Wirkung. Grund der immer wiederkehrenden Trinkrückfälle war ein massives Craving, welches für ihn kaum zu kontrollieren war. Er ist gelernter Automechaniker, war aber in den Jahren vor der Operation die meiste Zeit arbeitslos. Er hat zwar immer wieder Gelegenheitsjobs wahrgenommen, verlor die Stellen aber meist kurze Zeit später aufgrund von Alkoholkonsum. Zum Zeitpunkt der Operation war er geschieden und hatte eine Tochter jedoch kein Besuchsrecht, da ihm dies aufgrund regelmäßiger Intoxikationen entzogen wurde. Der ADS Score vor Operation lag bei 28, der AUQ bei 53.

Pat. 4 wurde 1957 geboren und wurde Ende 2008 operiert. Er fing mit ca. 20 Jahren an, Alkohol zu trinken als er bei der Armee war. Mit 25 Jahren hat er dann

regelmäßig getrunken, da in dieser Zeit sein Sohn geboren wurde, der körperlich und geistig behindert ist und es oft zu Differenzen zwischen ihm, seiner Frau und den Schwiegereltern gekommen war. Er schätzt, dass er ab ca. seinem 30. LJ abhängig war. Seine erste Entgiftungsbehandlung mit anschließender Entwöhnung war im 40. LJ, danach war er für ca. 4 Jahre abstinent, eine weitere Langzeitentwöhnung folgte im 45. LJ die anschließende Abstinenzzeit betrug nur noch 2-3 Jahre. Danach schaffte er nur noch immer kürzer werdende Abstinenzintervalle über einige Monate, obwohl er weitere Entwöhnungsbehandlungen absolvierte. Campral zeigte keine Wirkung. Er ist gelernter Instandhaltungsmechaniker und Kfz-Elektriker und war bis zu seinem 40. LJ fest angestellt. Danach kam es oft zu Arbeitsplatzverlusten aufgrund von Alkoholkonsum, seit 2004 war der Patient arbeitslos. Der ADS Score vor Operation lag bei 22, der AUQ bei 20.

Pat. 5 wurde 1953 geboren und im Februar 2009 operiert. Er hat aus seiner Sicht bis ca. 1990 Alkohol in gesellschaftlich üblichen Maßen konsumiert. Problematisch ist es nach der Wende geworden, als er nicht mehr in seinem gelernten Beruf des Elektronikfacharbeiters arbeiten konnte, sondern als Hausmeister an eine Schule wechselte. In dieser Zeit begann er, mit einem Kollegen auch schon morgens Bier zu konsumieren und er erlitt 1991 mit 38 Jahren eine akute Bauchspeicheldrüsenentzündung und ihm wurde damals erstmals gesagt, dass er alkoholabhängig ist. 1996 hat er zum ersten Mal eine stationäre Entgiftungsbehandlung durchgeführt. Bis 1999 kam es 1x pro Jahr zu einer stationären Entgiftung und er war zwischendurch für einige Monate abstinent. 2000 erfolgte eine erste stationäre Langzeitentwöhnung mit anschließender Abstinenz über ca. zweieinhalb Jahre. 2002 kam es zu einem Rückfall, da er dachte, die Krankheit überwunden zu haben. Entgiftungen und kurze Abstinenzzeiten mit dann immer langsam zunehmendem Konsum wechselten sich ab ca. 2003 regelmäßig ab. 2006 hat er eine ambulante Langzeitentwöhnung mit anschließender ambulanter Psychotherapie durchgeführt war aber nur für kurze Zeit nach Beendigung der Therapie abstinent und ab Herbst 2006 kam es dann zu exzessivem Alkoholkonsum von teils mehreren Flaschen Schnaps am Tag bis ins Koma mit intensiv- und beatmungspflichtigen Behandlungen. Der ADS Score vor Operation lag bei 33 der AUQ bei 14.

Tabelle 1, Übersicht über die eingeschlossenen Patienten:

	Alter bei OP	Jahre Abhängig	ADS Score vor OP	AUQ Score vor OP
Pat. 1	40	23	34	37
Pat. 2	35	17	41	29
Pat. 3	37	22	28	53
Pat. 4	51	21	22	20
Pat. 5	55	19	33	14

4.8. Stereotaktische Operation mit Implantation der Elektroden und des Stimulationsgenerators

Die stereotaktischen Implantationen der Elektroden und des Impulsgenerators wurden an der Klinik für stereotaktische Neurochirurgie und der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Magdeburg zwischen September 2006 und Februar 2009 an 5 Patienten durchgeführt (Pat. 1 bis Pat. 5). Die Operation erfolgte nach der unter 2.2.1 beschriebenen Methode und wurde detailliert in den bereits zu diesem Heilversuch erschienenen Publikationen (61-63) publiziert. Bei einigen Patienten erfolgte die Implantation des Impulsgenerators nicht direkt im Rahmen der stereotaktischen Operation, sondern die Elektroden wurden zur Ausleitung für weitere wissenschaftliche Versuche genutzt und der Impulsgenerator erst nach einigen Tagen implantiert und das THS-System aktiviert. (62).

4.9. Stimulationsparameter

Die Auswahl der Stimulationsparameter erfolgte basierend auf klinischen Erfahrungen bei bereits im NAc stimulierten Patienten (47, 48). Entgegen den zugelassenen Therapieindikationen in der Neurologie, bei denen man durch die Stimulation meist eine sofortige oder rasche Veränderung der zu behandelnden Bewegungsstörung feststellen kann und somit jeder Patient in den Tagen bis Wochen nach Operation eine individualisierte Einstellung der Stimulationsparameter erhält, handelt es sich bei psychiatrischen Therapieindikationen und bei der Alkoholabhängigkeit im speziellen um Erkrankungen, bei denen man Verbesserungen der Symptomatik erst im Zeitverlauf beurteilen kann. Eine symptomorientierte Anpassung der Stimulationsparameter ist daher kaum möglich.

Daher wurden folgende Stimulationsparameter als Standard festgelegt, da man mit diesen Parametern bei anderen Indikationen bei der Stimulation des NAc positive Erfahrungen gemacht und keine Nebenwirkungen festgestellt hatte: 130 Hz, 90 μ s und 3,5-4.5 V. Diese Stimulationsparameter sind im Bereich der oberen Norm im Vergleich zu den zugelassenen Therapieindikationen im neurologischen Bereich; bei atypischen Bewegungsstörungen werden jedoch auch höhere Parameter verwendet.

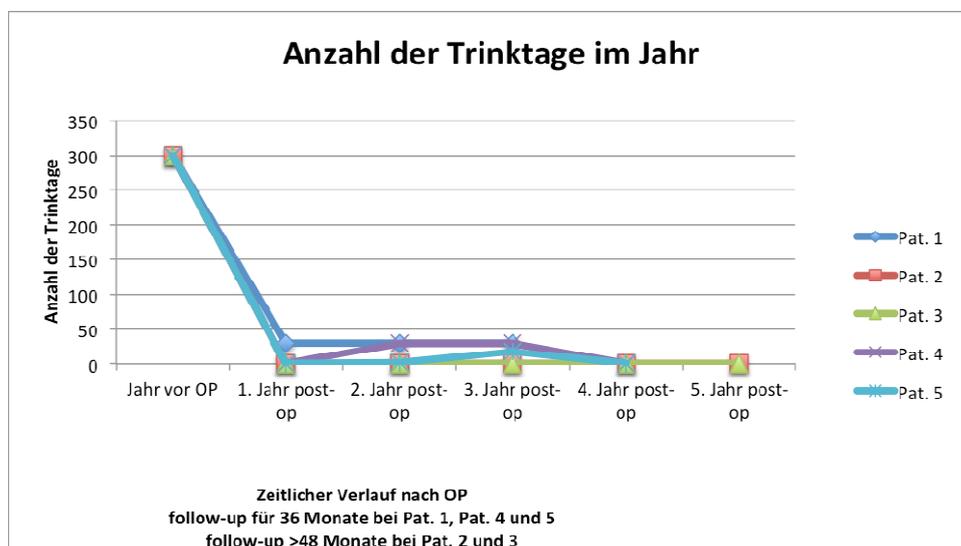
Die im nachstehenden Ergebnisteil dargestellten klinischen Verläufe der einzelnen Patienten beziehen sich auf einen Bewertungszeitraum bis Februar 2012. In diesem Monat erfolgte die in die vorliegende Dissertation eingehende letzte Exploration und Erhebung der klinischen Daten.

5. Ergebnisse

5.1. Alkoholkonsum

Alle Patienten berichten, dass es seit Beginn der THS zu einer erheblichen Verbesserung des Suchtverhaltens bis hin zur Abstinenz kam (Abbildung 1). Die Menge des täglich konsumierten Alkohols im Vorfeld der Operation wurde retrospektiv durch die Selbstschilderung der Patienten erfasst. Alle Patienten gaben an, regelmäßig große Mengen - mindestens 1, oft mehrere Flaschen (0,7 Liter) Schnaps pro Tag - an Alkohol zu konsumieren. Darüber hinaus berichteten alle Patienten, in dem Jahr vor der Operation an mehr als 300 Tagen Alkohol konsumiert zu haben (Abbildung 1). Im Rahmen der klinischen Routinebehandlungen aufgrund von Alkoholintoxikationen wurden bei allen Patienten in den Monaten und Jahren vor Operation immer wieder schwerste Alkoholvergiftungen über 2 Promille Blutethanolgehalt gemessen, so dass die Schwere des täglichen Konsums aber auch die Dauer bzw. Regelmäßigkeit der Konsumangaben aus klinischer Erfahrung als valide angesehen werden kann.

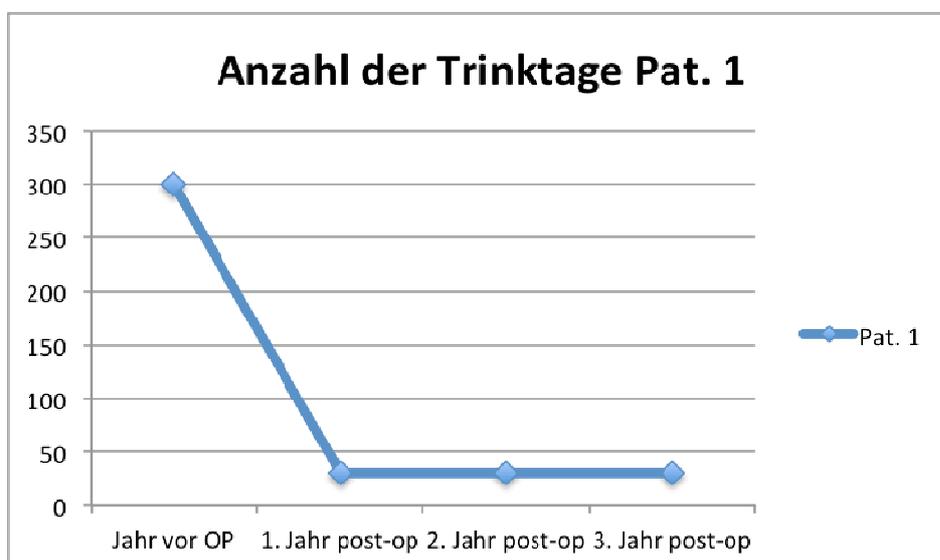
Abbildung 1:



Pat. 1 berichtete erstmals nach ca. 4 Wochen nach der OP einen Rückfall über eine Woche erlitten zu haben. Auslöser sei persönlicher Stress gewesen. Er habe in dieser Woche aber deutlich weniger Alkohol konsumiert als bei Rückfällen vor der OP. Es sei „nur“ ca. 1 Flasche Schnaps am Tag, zuvor seien es zwei und mehr Flaschen pro Tag gewesen. Er habe einfach etwas gegen den Kummer getrunken,

habe dann aber nicht wie früher bis zum Exzess weiter trinken müssen. Er habe auch erstmals nach einer Woche von selbst aufgehört zu trinken, das habe er vor OP nie geschafft. Insgesamt kam es laut seinen Aussagen in den Jahren nach der THS zu einer aus seiner Sicht sehr starken Reduktion der Trinktage und der Trinkmenge. Die Jahre vor Operation habe er es in Freiheit (der Patient war mehrfach inhaftiert, darunter eine forensische Behandlung wegen Straftaten unter Alkoholeinfluss in einer Entziehungsanstalt) nie geschafft, für länger als einige Wochen abstinent zu sein; seit Operation habe es auch Zeiten von mehreren Monaten am Stück gegeben, an denen er nicht getrunken habe. Während der Rückfälle habe er auch deutlich weniger als vor OP getrunken. Rückfälle seien immer aufgrund von Stress, erfolgt. Ein „Saufdruck“ sei nicht mehr vorhanden, so dass er es auch häufig geschafft habe, den Konsum nach einigen Tagen selbst einzustellen. Zusammenfassend kam es laut seinen Aussagen an ca. 30 Tagen pro Jahr zu einem Trinkrückfall (4-5 Episoden) (Abbildung 2). Der Pat. stellte sich auch vor allem in den ersten beiden Jahren nach OP selbst in 2-4 wöchentlichen Abständen zu Gesprächen vor und erschien zu diesen geplanten Gesprächen immer nüchtern und in einem gepflegten Zustand, so dass zumindest ein anhaltend exzessiver Konsum, wie er vor OP stattfand, ausgeschlossen werden kann, was auch durch die Werte der gamma-GT und Transaminasen bestätigt wird, die meist im Normbereich oder nur leicht erhöht waren. Da der CDT Wert meist erhöht war, ist jedoch von einem - wenn auch mengenmäßig geringeren - häufigerem Alkoholkonsum als oben angegeben auszugehen.

Abbildung 2:

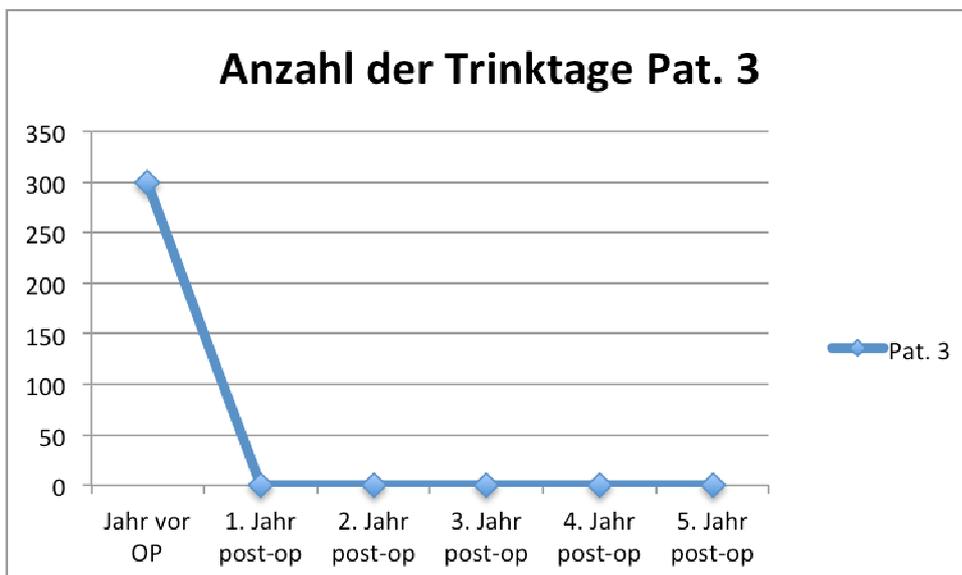


Bei **Pat. 2** und **Pat. 3** kam es seit Beginn der THS zu keinem Trinkrückfall so dass diese Patienten seit über 4 Jahren abstinent sind (Abbildungen 3 und 4). Diese Angaben wurden zu Beginn regelmäßig durch Laboruntersuchungen kontrolliert und bestätigt (gamma-GT und CDT im Normbereich). Auf weitere regelmäßige Blutentnahmen wird seit ca. 2 Jahren verzichtet, da die Angaben als glaubhaft eingestuft werden und es auch bei regelmäßigen Kontrollterminen kein Anhalt für einen Trinkrückfall gab oder gibt.

Abbildung 3:



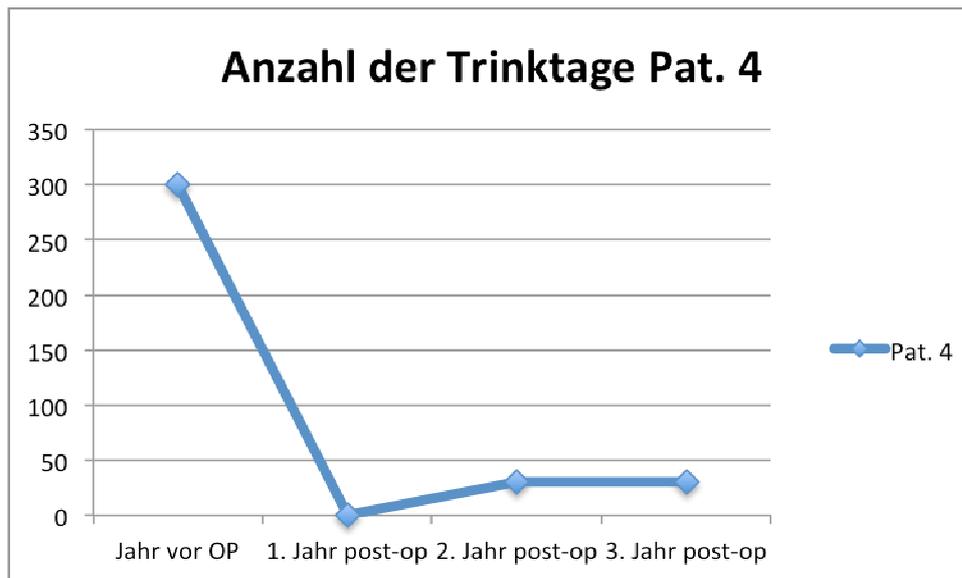
Abbildung 4:



Bei 2 weiteren Patienten (Pat. 4 und Pat. 5) kam im Verlauf zu einigen Trinkrückfällen, welche in ihrer Dauer und Schwere nachstehend beschrieben werden.

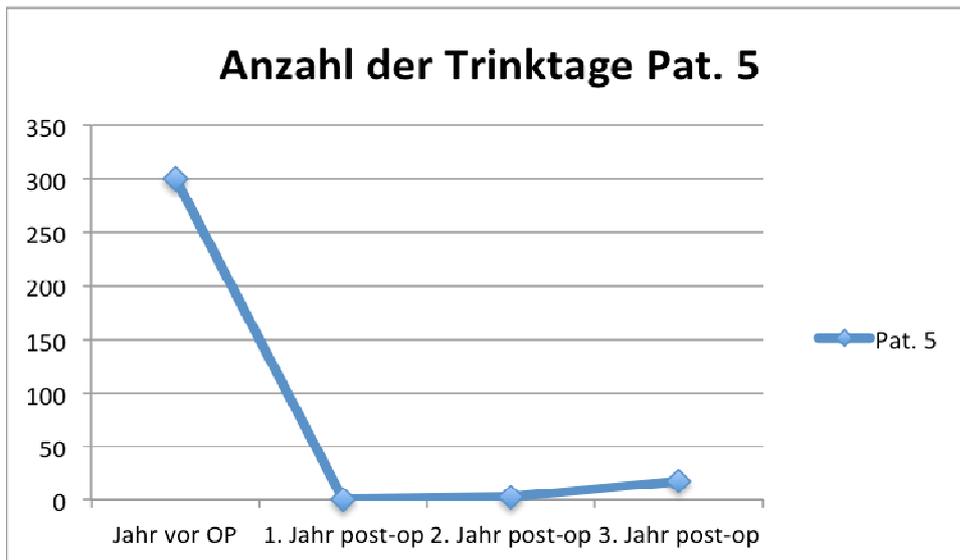
Pat. 4 wurde nach knapp 15 Monaten der Abstinenz erstmals aufgrund eines Trinkrückfalls stationär zur Überwachung aufgenommen. Bei Aufnahme berichtete er über einen Trinkrückfall von 2-3 Tagen, er war alkoholintoxikiert und zeigte einen über der Norm liegenden CDT-Wert (4,48%, Norm <2,5%), die Gamma-GT war im Normbereich bei leicht über der Norm liegenden Transaminasen (ALAT 1,45 umol/s.l.; ASAT 1,53 umol/s.l.; Norm jeweils 0,17-0,83). Als Grund für den Trinkrückfall gab er an, er habe plötzlich das Interesse verspürt, zu überprüfen, ob er mit THS kontrolliert Alkohol konsumieren könne. Im weiteren Verlauf kam es bei dem Patienten nach 17, 21, 26 und 31 Monaten zu weiteren Trinkrückfällen, die nach seinen Angaben jeweils nur einige Tage angehalten hätten. Im Widerspruch zu diesen Aussagen waren Transaminasen und CDT auch nach diesen Rückfällen jeweils erhöht, so dass zumindest von einem über mehrere Tage erfolgten stark erhöhten Alkoholkonsum auszugehen ist. Als Ursache der Trinkrückfälle benannte der Patient nun jeweils persönlichen Stress und Kummer. Seinen Angaben nach kam es kumulativ in den letzten 37 Monaten seit Initiierung der THS zu ca. 25-30 Tagen, an denen er Alkohol in größeren Mengen konsumiert habe. Kritisch betrachtet ist aufgrund der erhöhten Leberenzymwerte und CDT davon auszugehen, dass diese Angaben zu niedrig sind und die kumulative Trinkdauer in Tagen ca. doppelt so hoch ist, wenn auch dies vom Patienten bestritten wird. Zur Darstellung wurden daher für das 2. und 3. Jahr nach Operation jeweils 30 Trinktage angegeben (Abbildung 5). Die widersprüchlichen Angaben werden in der Diskussion aufgegriffen.

Abbildung 5:



Pat. 5 erlitt 20 Monate nach der Operation einen ersten Trinkrückfall. Es erfolgte eine stationäre Aufnahme zur Überwachung. Die Laborparameter inklusive CDT waren unauffällig. Am Folgetag konnte der Patient ohne Anzeichen eines Entzugssyndroms entlassen werden. Weitere kurze Trinkrückfälle ereigneten sich nach 24, 25 und 26 Monaten; die Angaben, dass er jeweils nur für wenige Tage Alkohol konsumiert habe sind angesichts der jeweils unauffälligen Laborwerte glaubhaft. Während des letzten Rückfalls nach 34 Monaten zeigten sich erstmals wieder erhöhte Leberenzymwerte (Gamma-GT 1,37 umol/s.l (Norm <1,19 umol/s.l); ALAT 2,91, ASAT 4,77); er selbst gab an, für ca. 1 Woche einen Trinkrückfall erlitten zu haben. Eine stationäre Entgiftungsbehandlung für 1 Woche wurde aufgrund eines Entzugssyndroms notwendig. Insgesamt kam es seit Operation den Angaben des Patienten entsprechend zu ca. 20 Tagen, an denen er Alkohol konsumiert habe (Abbildung 6). Basierend auf dem klinischen Verlauf und den Laborwerten erscheinen diese Angaben glaubhaft. Wie Patient 4 gab auch er an, dass er aus Stress und/oder familiären Sorgen bzw. Problemen getrunken habe, Craving habe er nicht erlebt.

Abbildung 6:



5.2. Anzahl der Krankenhaustage (Abbildungen 7 und 8):

Mit Ausnahme von Pat. 1 kam es bei allen anderen Patienten zu einer deutlichen Reduktion der stationären Behandlungstage und somit der direkten Behandlungskosten. Während des Jahres vor Operation befand sich Pat. 1 jedoch für die ersten 12 Wochen noch in einer stationären forensischen Entziehungsanstalt, so dass die Krankenhaustage in unserer Klinik nicht die Summe eines Jahres sondern nur die Summe der 9 Monate vor der Operation sind.

Pat. 1 befand sich in den 9 Monaten vor Operation insgesamt 28 Tage in stationärer Behandlung in der psychiatrischen Universitätsklinik Magdeburg, im 1. Jahr nach THS Initiierung waren es 19, im 2. Jahr 35 und im 3. Jahr 28 Tage. Zusammenfassend war der Patient in allen Jahren ca. 1 Monat stationär in psychiatrischer Behandlung.

Pat. 2 befand sich im Jahr vor OP insgesamt ca. 40 Tage in psychiatrischer Behandlung, davon 17 Tage in der psychiatrischen Universitätsklinik Magdeburg und laut seinen Angaben mindestens 20 Tage in einer psychiatrischen Klinik in der Nähe, er konnte sich an mindestens 2 Entgiftungsbehandlungen über jeweils ca. 1 Woche erinnern. Seit Operation kam es bei ihm zu keinem weiteren Trinkrückfall und somit

zu keinen stationären Behandlungszeiten aufgrund der Alkoholabhängigkeit.

Pat. 3 wurde im Jahr vor der Operation insgesamt 56 Tage in der psychiatrischen Universitätsklinik Magdeburg behandelt. Auch er hatte seither keinen Rückfall und somit keine stationären Behandlungen.

Pat. 4 wurde im Jahr vor der Operation insgesamt 34 Tage in der psychiatrischen Universitätsklinik Magdeburg behandelt. In den folgenden 3 Jahren kam es kumulativ zu 34 Behandlungstagen.

Pat. 5 wurde im Jahr vor der Operation insgesamt 35 Tage in der psychiatrischen Universitätsklinik Magdeburg behandelt. In den folgenden 3 Jahren kam es kumulativ zu 16 Behandlungstagen.

Abbildung 7:

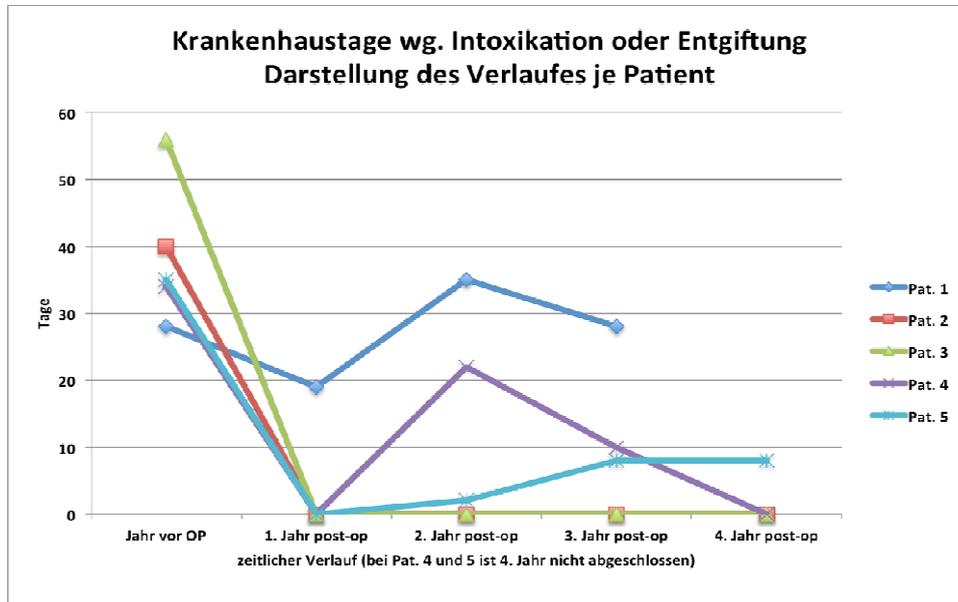
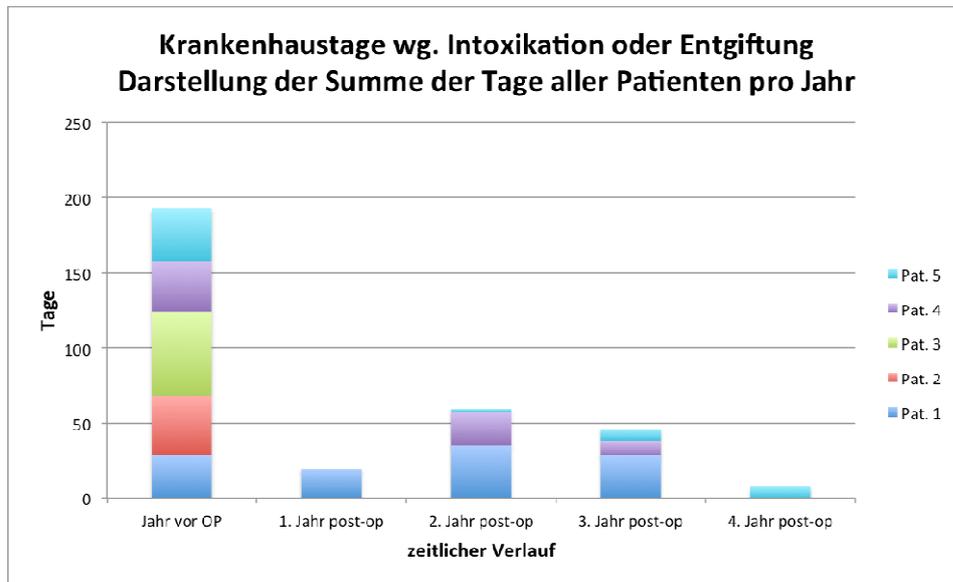


Abbildung 8:



5.3. Ergebnisse Cravingfragebögen (Abbildungen 9 und 10)

Alle Patienten berichten, dass es für sie seit Stimulationsbeginn zu einem sehr raschen und anhaltenden Wegfall des Craving nach Alkohol gekommen sei. Die Scores des AUQ sind dementsprechend bei allen Patienten dauerhaft im Normbereich (Score von 8 bedeutet kein Craving).

Abbildung 9:

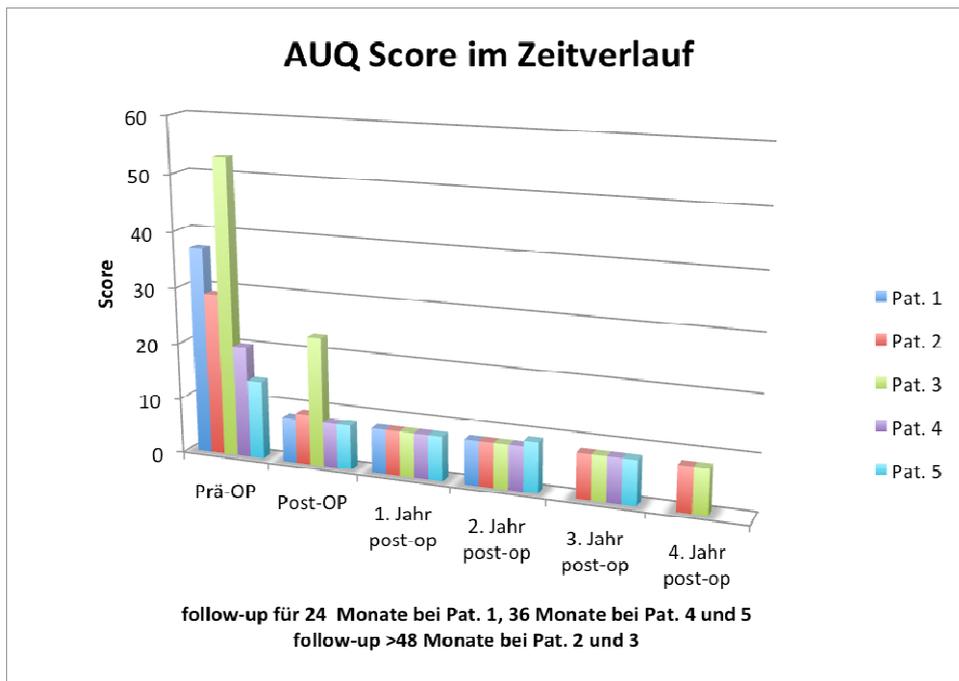
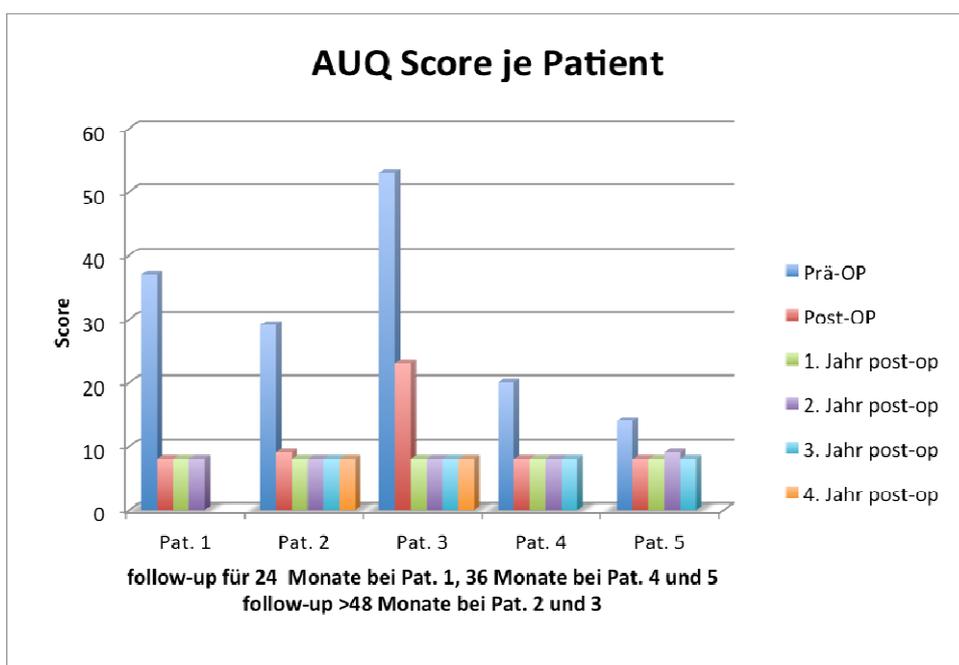


Abbildung 10:



5.4. Ergebnisse der Doppelblind-Phase

Nachdem die Patienten postoperativ stabil und abstinent waren, war es anfangs schwierig, sie von der wissenschaftlichen Notwendigkeit eines doppelblinden, zeitlich begrenzten Ausschaltversuches zu überzeugen, auch wenn dies im ursprünglichen Entwurf des Heilversuchs und der Patienteninformation innerhalb der ersten Monate nach OP vorgesehen war. Grund hierfür war, dass die Patienten von der Wirksamkeit der Tiefen Hirnstimulation überzeugt waren. Nach über einem Jahr Abstinenz stimmten die Patienten jedoch einem solchen Versuch zu, da sie sich selbst an einem Wirknachweis interessiert zeigten.

Zwei der vier Patienten (**Pat. 2 und 4**) bemerkten während der 4-wöchigen „OFF“-Phase keine Veränderung oder Wiederaufkommen von Craving im Vergleich zur Stimulation. Sie beobachteten aber auch keinerlei sonstige subjektive psychische Nebenwirkungen.

Pat. 5 schilderte zwar kein Wiederauftreten von Craving während der „OFF“-Phase, er konnte aber rückwirkend korrekt angeben, in welchem Block er nicht stimuliert wurde, da er in diesen vier Wochen eine zwar insgesamt leichte aber für ihn spürbare und zunehmende „innere Unruhe“ bzw. Gereiztheit verspürte, die in der Vergangenheit dann häufig zu Trinkrückfällen geführt hätte.

Sehr dramatisch schilderte **Pat. 3** den Verlauf der ON-OFF-Phase. Keine 24 Stunden nachdem er ausgeschaltet wurde berichtete er, dass er wieder zum ersten Mal seit über 2 Jahren ein Craving wie vor der Operation verspüre. Dies wurde als so stark dass er am dritten Tag angab, er wisse, dass er nicht stimuliert werde und er wünschte seine sofortige aktive Stimulation um einen Trinkrückfall zu vermeiden. Er könne die Station kaum mehr verlassen, da er wie früher alle alkoholbedingten Reize (Reklame, Flaschen auf dem Gehweg oder in einem Restaurant) wahrnehme und das Craving ständig zunehme. Schon am zweiten Tag nach dem daraufhin erfolgten Einschalten in den ON-Modus gab er an, dass das Craving wieder komplett erloschen sei. Seit dieser Zeit berichtet der Patient, dass das Trinkverlangen wieder völlig erloschen sei.

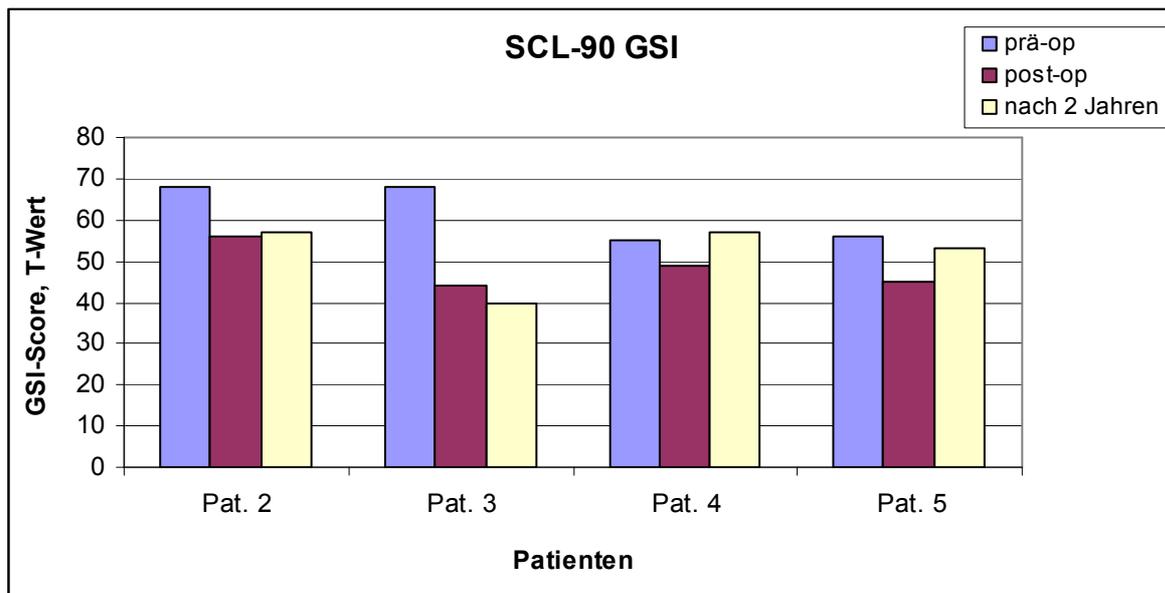
5.5. Ergebnisse der Analyse des klinisch-psychiatrischen Symptomverlaufes:

Operationsbedingte neurochirurgische, neurologische oder psychiatrische Komplikationen traten nicht auf; der Heilungsprozess der Operationswunden verlief regelhaft, auch perioperativ wurden keine Nebenwirkungen oder Probleme durch die Operation festgestellt.

In regelmäßigen Verlaufskontrollen konnten keine negativen Veränderungen des Allgemeinbefindens festgestellt werden. Auch die Patienten selbst berichteten von keinerlei negativen Auswirkungen durch die THS. Bei Pat. 3 kam es nach Initiierung der THS zu einer kurzen hypomanen Phase welche durch Anpassung der Stimulationsparameter (Reduktion von 4,5 auf 3,5 V) dauerhaft sistierte. Mit Ausnahme dieses Ereignisses konnten keine psychopathologischen Auffälligkeiten, die als Operationsfolge hätten gewertet werden können, beobachtet werden. Auch gezielte Explorationen bezüglich affektiver Symptome zeigten keine pathologischen Veränderungen und wurden von keinem der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt berichtet.

Trotz der dauerhaften Remission des Craving verneinten alle Patienten sonstige Auswirkungen der THS auf subjektive Wohlbefinden, was als Beeinträchtigung des zerebralen Belohnungssystems hätte interpretiert werden können und gaben an, dass sie alltägliche angenehme oder belohnende Situationen sogar intensiver wahrnehmen und genießen würden. Mit Ausnahme der präoperativen Werte bei den Patienten 2 und 3 waren die T-Werte des GSI des SCL-90 bei allen Verlaufsuntersuchungen im Normbereich und zeigen auch, dass keine erhöhte körperliche oder psychische Belastung vorlag (Abbildung 11). Die Werte decken sich auch mit den klinischen Untersuchungen, bei denen Veränderungen der Psychopathologie feststellbar waren und mit den Schilderungen der Patienten. Zusammenfassend wurden weder klinisch Nebenwirkungen jeglicher Art festgestellt noch von den Patienten berichtet.

Abbildung 11:



Sehr eindrücklich und als subjektiv positiv erlebt beschrieben die Patienten die längerfristigen Auswirkungen des veränderten Trinkverhaltens. Diese persönlichen und individuellen Resümees bestätigen jedoch, dass der individuelle Heilversuch - welcher aufgrund einer bis dahin therapieresistenten und damit klinisch aussichtslos erscheinenden Situation durchgeführt wurde – jenseits der direkten Beeinflussung des Trinkverhaltens nicht nur zu einer Reduktion von Suchtsymptomen sondern zu einer merklichen und anhaltenden Verbesserung ihrer Lebenssituation geführt hat. Während vor Operation alle Patienten arbeitslos waren, konnten die Patienten 2, 3 und 4 wieder in den ersten Arbeitsmarkt integriert werden.

Pat. 2 gab an, dass er in fester Anstellung als Handwerker arbeitet und im Jahr 2011 seinen Führerschein wiedererlangte, nachdem er diesen vor vielen Jahren durch wiederholtes Fahren in betrunkenem Zustand verloren hatte. Sowohl die neuropsychologische Fahrtauglichkeitsprüfung als auch die schriftliche und praktische Fahrprüfung wurden von ihm bestanden. Er fühle sich „rundum wohl“, verdiene Geld, könne sich Dinge leisten und lebe ein „normales Leben“ wie andere Berufstätige auch.

Pat. 3 bemühte sich intensiv und erfolgreich beim Arbeitsamt um die Genehmigung zur Umschulung zum Gesundheits- und Krankenpfleger; er wird die Ausbildung Anfang Juli 2012 abschließen. Weiterhin gab er als positive Veränderung an, dass er

das Besuchsrecht für seine Tochter wiedererlangt hat, nachdem er dieses aufgrund wiederholter schwer betrunkenen Zustände vor der Operation verloren hatte.

Pat. 4 arbeitete bis Ende 2011 als festangestellte Hilfskraft in einer sozialen Einrichtung und ist aktuell wieder arbeitsuchend. Durch die Festanstellung und den höheren Verdienst im Vergleich zu Hartz IV Leistungen sei es ihm gelungen, vorher entstandene Schulden zu tilgen.

Pat. 5 arbeitet nach erfolgreich abgeschlossener Umschulung als selbstständiger Schuldenberater.

6. Diskussion

6.1. Klinische, ethische und gesundheitsökonomische Bewertung des Heilverversuches

Die klinischen Verläufe der hier dargestellten Fälle dokumentieren die Ergebnisse des weltweit ersten individuellen Heilverversuches einer schwersten und therapieresistenten Alkoholabhängigkeit mittels Tiefer Hirnstimulation. Das Ziel eines individuellen Heilverversuches ist, Patienten in lebensbedrohlichen Situationen oder mit schwerwiegenden oder nicht mehr anderweitig therapierbaren Erkrankungen im Rahmen der ärztlichen Behandlungspflicht und Therapiefreiheit durch die Anwendung einer möglicherweise wirksamen, jedoch noch nicht zugelassenen Therapie zu behandeln. Gerade in für Patienten scheinbar aussichtslosen Situationen, bei denen herkömmliche Therapiemethoden keinen Erfolg mehr versprechen und die deshalb ihrer Krankheit erliegen würden, ist im Vorfeld wohlüberlegte Nutzen-Risiko Abwägung zu treffen um die aussichtslose Situation der Patienten nicht für lediglich wissenschaftlich begründbare Untersuchungen zu nutzen. Obwohl ein individueller Heilverversuch nicht zwingend einer Genehmigung durch eine Ethikkommission bedarf, wurde bei dem vorliegenden Heilverversuch ein Antrag an die Ethikkommission der Magdeburger Universität gestellt und von dieser nach ausführlicher Nutzen-Risiko zu Gunsten des Heilverversuchs entschieden.

Bezüglich suchtspezifischer Aspekte wurde das Ziel einer Besserung der zu

behandelnden Krankheit bei allen 5 Patienten erreicht. Sowohl die Patienten selbst als auch alle behandelnden Ärzte sehen einen insgesamt positiven Gesamtverlauf. Mit Ausnahme der passageren hypomanen Phase eines Patienten wurden auch im Langzeitverlauf keinerlei unerwünschte Effekte durch die THS von den Patienten berichtet oder aus ärztlicher Sicht beobachtet. Im Verlauf der Behandlung gaben alle Patienten mehrfach an, dass die THS ihr Leben positiv verändert habe und alle gaben wiederholt an, dass sie sich mittlerweile vermutlich „tot gesoffen“ hätten, wenn der Heilversuch nicht erfolgt wäre. So vorsichtig man in der fachlichen und sachlichen Auswertung dieser Aussagen sein muss und man dies keinesfalls wissenschaftlich pauschalisieren darf, so zeigt das persönliche Resümee der Patienten sehr eindrücklich, wie sie selbst ihren individuellen Heilversuch bewerten: Nach jahrelangen erfolglosen Versuchen, durch unterschiedlichste Therapien die AA zu behandeln, führte die THS bei allen Patienten zu einer positiven Veränderung, nach dem die Patienten sich selbst vor Beginn praktisch schon aufgegeben hatten. Dies ist deshalb besonders erwähnenswert, da es trotz oder gerade wegen einer deutlichen Symptomverbesserung nach einer langen und schweren Erkrankung teilweise zu negativen psychologischen Veränderungen kommt. Dieser „Burden of normality“ (BoN) wurde erstmals von Bladin bei Epilepsiepatienten beschrieben (67), die im Anschluss an eine temporale Lobektomie und trotz Anfallsfreiheit psychosoziale Anpassungsprobleme entwickelten. Anfang dieses Jahres wurde von Gilbert erstmals über das BoN bei Parkinson Patienten berichtet, die auch nach erfolgreicher THS mit Symptombesserung psychosoziale Belastungen und Probleme entwickelten. Derzeit wird diskutiert, in wie weit es sich bei diesen Problemen um Anpassungsschwierigkeiten handelt, die sich durch die Wandlung von „chronisch krank“ zu „symptombefrei“ und der daraus resultierenden Veränderung des Alltags handelt, oder ob es durch die THS direkt zu Veränderungen der Persönlichkeit an sich kommt (68). Bisher ist es nicht eindeutig, ob es sich beim BoN um eigenständiges Syndrom handelt, oder ob die damit assoziierten Veränderungen nicht Folge von affektiven Nebenwirkungen sind, die wiederum sowohl als direkte THS-Nebenwirkung oder als Demaskierung von affektiven Symptomen der Grunderkrankung diskutiert werden (41). Da die THS bei psychiatrischen Indikationen zwar bei therapieresistenten Zwangskrankheiten zugelassen ist und sich bei schwersten Depressionen in der Erprobung befindet, für Suchtpatienten aber bislang keine Erfahrungen vorliegen und es zudem viele kritische Stellungnahmen zu

Heilversuchen mit THS in der Psychiatrie gibt, sind die Erfahrungen aus den hier dargestellten Heilversuchen für weitere Untersuchungen und Studien ungemein wichtig. Kein Patient zeigte im Langzeitverlauf von über 4 Jahren negative Auswirkungen durch die THS und alle Patienten berichten über einen subjektiv so empfundenen sehr positiven Verlauf. Diese Erfahrungen decken sich auch mit den klinischen Langzeitverläufen bei der THS des NAc bei depressiven Patienten, bei denen ebenfalls keine anhaltenden negativen Auswirkungen oder Nebenwirkungen beobachtet worden sind (69).

Derzeit ist die THS in bei schwersten behandlungsresistenten psychischen Störungen ein viel diskutiertes Thema, zu dem auch viele Artikel zu ethischen Belangen der THS publiziert werden. Diese reichen von eher ideologisch getönten und ablehnenden Artikeln (70) bis hin zu differenzierten Artikeln, die Überlegungen und Vorschläge darstellen, wie die Weiterentwicklung der THS in der Psychiatrie erfolgen sollte (71, 72), um balanciert einen Weg zwischen dem Wunsch, neue Therapieoptionen zu entwickeln und den ethischen Bedenken einer Operation am Gehirn mit Eingriff in den Kern der Persönlichkeit zu finden. Zwei immer wieder genannte Aspekte sind zum einen die Frage nach der Einwilligungsfähigkeit der Patienten und zum anderen die Sorge, dass es durch die THS zu einer Veränderung der Persönlichkeit kommen kann.

Eine der größten Probleme bei THS-Studien in der Psychiatrie ist die Tatsache, dass ein Patient bezüglich der Behandlung einwilligungsfähig sein und die Entscheidung zur THS auf einer freien Willensbildung heraus erfolgen muss, aber gerade die Einwilligungsfähigkeit bei schwersten und therapieresistenten psychiatrischen Krankheiten oft eingeschränkt ist. Ist eine Person nicht einwilligungsfähig, so sollte diese Person in Deutschland eine gesetzliche Betreuung zur Regelung von z.B. medizinischen Belangen haben. Durch den Ausschluss einwilligungsunfähiger Personen, obwohl diese und auch der gesetzliche Betreuer der Studie zustimmen würden, werden aber gerade die Patienten benachteiligt, die am schwersten Betroffenen sind und bei denen andere Therapien keine Besserung erbrachten (73). Gleichzeitig besteht aber ein Konsens darüber, dass die THS nur dann als „ultima ratio“ bei schweren Krankheitsverläufen ausprobiert werden sollte, wenn alle anderen Therapien erfolglos waren. Bei der Alkoholabhängigkeit ist dies jedoch nicht so problematisch wie z.B. bei einer schweren Depression, da sich die kognitiven

Kapazitäten eines abhängigen Patienten nach einer erfolgten Entgiftung nach wenigen Wochen im Regelfall stabilisieren und er somit (wieder) einwilligungsfähig ist. Gegebenenfalls muss der Patient dann bis zum Einschluss in eine Studie/Behandlung stationär weiterbehandelt werden, um einen Rückfall zu vermeiden. Insbesondere bei den Abhängigkeitserkrankungen gibt es aber auch im Bereich der Neuroethik Meinungen, wonach es vertretbar wäre, die durch die Alkoholabhängigkeit eingeschränkte oder aufgehobene Autonomie und das Selbstbestimmungsrecht vorübergehend zu ignorieren, um eine notwendige Behandlung eben mit dem Ziel durchzuführen, die persönliche Autonomie wieder herzustellen (74). In seiner Publikation nennt Caplan die THS zwar nicht direkt, sondern bezieht sich mehr auf die Frage, ob längerfristige Zwangsbehandlungen mit einem Naltrexondepot zu überlegen werden (74). Aber genau diese Idee, kriminelle oder „störende“ Menschen durch eine THS in ihrer Art und in ihrer Persönlichkeit zu „korrigieren“ bereitet vielen Menschen zu Recht Sorge und es muss erwähnt werden, dass es solche Versuche und Experimente mit Duldung und finanzieller Unterstützung durch die Regierung und Geheimdienste in den 50er Jahren in den USA gab (75). In Deutschland gibt es keine Rechtsgrundlage, Personen gegen ihren Willen mittels THS zu behandeln.

Schwierig ist die Diskussion um die Auswirkung der THS auf die Persönlichkeit daher, weil es keine allgemeingültige Definition darüber gibt, was genau darunter zu verstehen ist. In Abhängigkeit davon, ob die Persönlichkeit aus neurowissenschaftlicher, philosophischer, soziokultureller oder religiöser Sicht erklärt wird, gibt es sehr unterschiedliche Auffassungen. Unbestritten ist die Tatsache, dass es nach einer THS sowohl zu akuten als auch anhaltenden, körperlichen und psychischen, positiven wie negativen Auswirkungen auf die Psyche selbst sowie die familiäre, berufliche und soziale Situation des Betroffenen aber auch seines Umfeldes kommen kann. In Abhängigkeit des Stimulationsortes kann es auch zu eindeutigen psychopathologischen Veränderungen wie Depression, Apathie, Manie oder auch reduzierter Impulskontrolle kommen (41). Diese Nebenwirkungen sind durch Modifikation der Stimulationsparameter jedoch reversibel. Viel schwieriger einzuordnen sind Veränderungen des Verhaltens und Handelns, wenn diese keine eindeutigen psychopathologischen Veränderungen von Krankheitswert sind, sondern nur deshalb auffallen, weil die betroffene Person vor Operation eben nicht so, sondern anders war. Wenn man die Ansicht vertritt, dass die eigenen

Überzeugungen und Charaktereigenschaften sowie das sich danach richtende Handeln eine Persönlichkeit ausmachen und „naturegegeben und unveränderbar“ sind, so kann man schnell zu der Ansicht kommen, dass die Persönlichkeit durch eine THS verändert wird. Das „Ich“, die Art wie eine Person sich selbst sieht und gesehen wird (personal identity) ist jedoch auch eine Reflektion der gelebten Erfahrungen. Die THS kann ebenso wie andere Ereignisse auch (Tod eines Angehörigen, schwere Krankheit) zu einer Veränderung der Ansichten, des Handelns und der Art, wie man wahrgenommen wird, führen. Wichtig in der Interpretation solcher Veränderungen ist vor die Frage wie die Betroffenen dies selbst bewerten (positiv oder negativ) und ob sie das Gefühl haben, dass diese Veränderungen zu ihrem „Ich“ oder „neuen Ich“ passen oder ob sie als „fremdgesteuert“ wahrgenommen werden (76).

Neben den medizinischen Aspekten und der Relevanz eines Rückfalls auf den Krankheitsverlauf und die körperliche wie psychische Gesundheit der Betroffenen führt chronischer therapieresistenter Alkoholismus auch zu einer enormen finanziellen Belastung des Gesundheitssystems, so dass neue Therapiestrategien auch unter gesundheitsökonomischen Aspekten untersucht und bewertet werden sollten. Derzeit wird in psychiatrischen Kliniken in Deutschland ein stationärer Behandlungstag pauschal mit einem bestimmten Betrag (Tagessatz) abgerechnet, wobei die Tagessätze der einzelnen Kliniken zwischen ca. € 200.- und € 350.- schwanken. Als weitere Kritikpunkte gegen eine THS werden oft die Argumente der fehlenden Wirtschaftlichkeit und fehlender Ressourcen angeführt. Dabei wird jedoch oft übersehen, dass vor allem durch die unbehandelte Alkoholabhängigkeit enorme Kosten entstehen (in Deutschland über € 20 Milliarden pro Jahr) (15). Alleine durch die 56 Krankenhaustage kam es bei Pat. 3 im Jahr vor Operation zu über € 11000.- an Behandlungskosten (bei einem zur Berechnung angesetzten Tagessatz von €200.-), ohne dass die indirekten Kosten durch fehlende Arbeitsfähigkeit und den Bezug von Sozialleistungen mit bedacht wurden. In den nun fast 5 Jahren der Abstinenz konnten somit nur bei diesem Patienten über € 50000.- an stationären Behandlungskosten eingespart werden, so dass sich die Behandlungskosten durch die THS (ca. € 40000.-) mehr als amortisiert haben. Aktuell liegen noch keine systematischen Kosten-Nutzen Analysen zur THS bei therapierefraktärer Alkohoholabhängigkeit vor. Eine gerade publizierte Studie aus den USA berechnete

fiktiv, ab welcher Erfolgsrate die THS der Substitutionstherapie mit Methadon überlegen wäre. Sie zeigte, dass die THS bei einer Heroinabhängigkeit ab einer Erfolgsrate (Abstinenz) über 37% der als Standard betrachteten Substitutionstherapie mit Methadon als Therapie überlegen wäre und ab einer Erfolgsrate von 59% die THS gegenüber der Substitutionstherapie effektiver und kostengünstiger wäre (77). Wenn man bedenkt, dass es bis vor wenigen Jahren nur eine Firma weltweit gab, die THS-Systeme hergestellt hat und die Hardware Preise einen großen Anteil an den Therapiekosten haben, ist davon auszugehen, dass die Preise der Behandlung in den nächsten Jahren bei zunehmender Etablierung des Verfahrens noch sinken werden. Bezüglich des Aufwandes einer solchen Operation und der bisher geringen OP-Kapazitäten in Deutschland und anderen Ländern darf die Behauptung aufgestellt werden, dass sich die Kapazitäten - mit einer zeitlichen Verzögerung – dem Bedarf sehr wahrscheinlich anpassen werden, sollten zukünftige Studien die Ergebnisse dieses Heilverbuches bestätigen.

6.2. Limitationen der Ergebnisse

Aus wissenschaftlicher Sicht gibt es hinsichtlich der Auswertung der Ergebnisse dieses Heilverbuches zwei wesentliche Limitationen, die eine über die deskriptive Darstellung hinausgehende wissenschaftliche Bewertung nur bedingt zulassen:

- Die bei Heilverbuches naturgemäß geringe Fallzahl ermöglicht keine valide statistische Auswertung der Ergebnisse
- Die Ergebnisse wurden zwar prospektiv durchgeführt, aber eine doppelblinde „Placebokontrolle“ womit ein Vergleich von ON- und OFF- Modus über einen Zeitraum von einigen Wochen gemeint ist, konnte nur ansatzweise durchgeführt werden

Goldstandard der THS Studien ist ein Sham (OFF) vs. Verum (ON)-Studienprotokoll (36, 37), bei dem alle Patienten die Operation mit Implantation des funktionsfähigen THS-Systems erhalten, aber zu Beginn nur die Hälfte (Verum) doppelverblindet aktiviert wird, während die andere Hälfte (Sham) vorerst für einen bestimmten Zeitraum unstimuliert bleibt. Meist wird im Anschluss an diese Phase eine weitere Studienphase angeschlossen, in der alle Patienten offen weiter untersucht werden. Somit kann man zum einen die Wirkung der THS gegen Placebo (Sham) testen ohne ethische Aspekte zu vernachlässigen, da alle Patienten zu Studienbeginn und nicht erst im weiteren (Krankheits-)Verlauf operiert werden.

Weitere Limitationen sind:

- die Tatsache, dass ein Patient aufgrund einer Haftstrafe nur sehr bedingt nachuntersucht werden kann und die Haftbedingungen nicht mit einem Leben außerhalb eines Gefängnisses verglichen werden können
- Da viele Messwerte zur Beurteilung des Suchtverhaltens auf Selbstangaben der Patienten beruhen, ist eine tragfähige Arzt-Patient-Beziehung mit zuverlässigen anamnestischen Angaben und Verlaufsdarstellungen dringend notwendig, da sonst die zur statistischen Auswertung benötigten Rohdaten verfälscht werden und nicht dem eigentlichen Therapieverlauf entsprechen. Aufgrund der abweichenden Laboruntersuchungen muss bei einem Patienten davon ausgegangen werden, dass er erfolgte Trinkrückfälle in der Schwere geringer dargestellt hat. Dies wurde bei der Auswertung berücksichtigt und zeigt zugleich, wie wichtig regelmäßige klinische Nachuntersuchungen einschließlich der Kontrolle der Laborwerte sind.

6.3. Bewertung des Heilversuches unter suchtspezifischen Aspekten

Trotz der wegen der geringen Fallzahl nicht sinnvollen statistischen Auswertung sowie der nicht konsistent durchführbaren Placebokontrollen sind die Langzeitverläufe auch unter suchtspezifischen Aspekten bemerkenswert. Die behandelnden Patienten gehörten zur Subpopulation der therapieresistenten und am schwersten Erkrankten, bei denen es keine anderen therapeutischen Optionen mehr gab. Mit Ausnahme zahlreicher Entgiftungsbehandlungen - die aber immer nur für die Zeit des Entgiftens eine „Trinkpause“ bedeuten und der Rückfall oft schon am Tag der Entlassung erfolgt - wären diese Patienten letztlich ihrer Alkoholsucht erlegen gewesen. Die Tatsache, dass zwei der Patienten seit über vier Jahren vollständig abstinent sind, übertrifft unsere Erwartungen und erfahrungsbasierte Vorhersagen, da es sich um genau die Subpopulation an Alkoholabhängigen handelt, für die in neueren Behandlungsleitlinien das Behandlungsziel der Abstinenz zu Gunsten des Behandlungszieles „Risikoreduktion“ ersetzt wurde bzw. eine Risikoreduktion zumindest als ein zulässiges Therapieziel genannt wird, da eine 100% Abstinenz bei dieser Schwere nicht oder fast nie erreicht werden kann (78). Aufgrund des langen Krankheitsverlaufs mit Therapieresistenz gehen wir nicht davon aus, dass es sich bei der Reduktion der Trinktage/Abstinenz um einen Placeboeffekt oder um eine zufällige und nicht mit der THS in Verbindung stehende Besserung handelt. Für

einen Placeboeffekt ist die Wirkung zu lange anhaltend und eine „Spontanheilung“ ist bei solchen Krankheitsvorgeschichten nicht bei allen 4 (5) Patienten zu erwarten.

Sollten sich diese Ergebnisse in einer regulären klinischen Studie mit höheren Fallzahlen reproduzieren lassen, wäre die THS ein großer therapeutischer Fortschritt gegenüber den aktuell zur Verfügung stehenden Behandlungen, die mit Ausnahme der beiden neueren „Anti-craving“-Medikamente Acamprosat und Naltrexon noch weitgehend auf sozial- und psychotherapeutischen Therapiestrategien basieren – ohne dass dabei neue Erkenntnisse der neurobiologischen Suchtforschung berücksichtigt werden mithalten, wobei es auch Stimmen gibt, die den Trend, die Alkoholabhängigkeit zunehmend unter neurobiologischen Aspekten zu sehen, kritisieren. (79).

Der therapeutische Nutzen dieser Medikamente ist zwar gegenüber Placebo gering bis moderat, aber statistisch signifikant. Bezüglich der Wirkung wird zusammenfassend Acamprosat eher ein Nutzen im Verhindern des ersten Rückfalls, Naltrexon eher eine positive Wirkung im Verhindern schwerer Trinkrückfälle zugestanden. Die Risikominimierung eines Rückfalls gegenüber Placebo variierte – statistisch signifikant - in den unterschiedlichen Studien zwischen 7% und 20%. In der Interpretation dieser Daten muss die klinische Bedeutung dieser statistischen Signifikanzen jedoch kritisch dargestellt werden: die absoluten Abstinenzraten nach einem Jahr Therapie lagen in einer Studie, die Acamprosat gegenüber Naltrexon verglich bei 41% in die Naltrexongruppe und 17% in die Acamprosatgruppe. Nach THS waren in diesem Heilversuch 80% (4 von 5) der Patienten nach 12 Monaten abstinent. Die gepoolten Daten einer Studie, die eine relative Nutzenanalyse für Acamprosat und Naltrexon anhand der publizierten Studien durchführte, zeigte, dass die Abstinenzraten nach einem Jahr in der Acamprosatgruppe bei 69,3% lagen, die in der Placebogruppe statistisch signifikant bei 62% . Die Daten der Naltrexonstudien ergaben 1-Jahres Abstinenzraten von 37,6% gegenüber 30,5% bei Placebo (80, 81). Schon die unterschiedlichen Abstinenzraten in den jeweiligen Placebogruppen zeigen die Heterogenität der unterschiedlichen Studienpopulationen und der damit verbundenen Schwierigkeit, unterschiedliche Studien miteinander zu vergleichen. Aus klinischer Sicht muss darüber hinaus angemerkt werden, dass keine der Studien eine längere Laufzeit pro Patient als ein Jahr hatte.

Die im Rahmen dieses Heilversuches nur eingeschränkt möglichen Doppelblind-

Phasen zeigen, dass ein Ausschaltversuch sehr unterschiedliche Auswirkungen haben kann. Während ein Patient (Pat. 3) schon nach 24 Stunden über ein massives Wiederauftreten von Craving berichtete, bemerkten zwei Patienten im Verlauf der vier Wochen keine Veränderungen. Möglich ist, dass es durch die THS zu einer Veränderung und anhaltenden plastischen Veränderungen von vorher durch Alkohol gestörten Schaltkreisen im Belohnungssystem kommt, die auch nach Beendigung der THS dauerhaft weiterbestehen. Wahrscheinlicher erscheint jedoch die Erklärung, dass es durch die THS zu einer plastischen Umorganisation der Schaltkreise kommt, die in Abhängigkeit von der Stimulationszeit und der Schwere der krankheitsbedingten Veränderungen nur für eine bestimmte Zeit anhält und es nicht zu einer „Heilung“ oder dauerhaften Normalisierung von zuvor veränderten Schaltkreisen kommt. Darüber hinaus wurden im Rahmen dieses Heilversuches keine Modulationen der Stimulationsparameter durchgeführt, da im Vorfeld keine geeignete Zielgröße bekannt war. In Zukunft könnte der Zielwert „Craving“ genutzt werden, um eine individuell optimierte Stimulationseinstellung zu erreichen, wie es z.B. bei der Depression bei fehlender antidepressiver Wirkung durchgeführt wird (69).

Das von allen Patienten geschilderte völlige Verschwinden des Cravings seit THS ist das aus suchtspezifischer Sicht bemerkenswerteste Ergebnis dieses Pilotprojektes, da dies in direktem Zusammenhang mit den Trinkmustern vor und nach THS zu stehen scheint. Auffallend ist, dass die beiden komplett abstinent gebliebenen Patienten (Pat. 2 und 3) nicht nur ein sehr stark erhöhtes präoperatives Craving („Saufdruck“) nach Alkohol hatten, sondern auch angaben, dass dies in den Monaten und Jahren vor OP der fast alleinige Hauptgrund für immer wiederkehrende Trinkrückfälle gewesen ist. Durch die THS wurde das Trinkverlangen laut Patientenaussage innerhalb kürzester Zeit anhaltend „ausgeschaltet“ so dass es zu keinen weiteren Rückfällen kam. Die Trinkrückfälle bei Pat. 4 und 5 erfolgten nicht aufgrund eines Cravings, sondern aufgrund von Problemen bzw. Stress zur Stressbewältigung. Auch diese Patienten schilderten vor OP ein wenn auch geringer ausgeprägtes Craving, das nach der OP auch wie „ausgeschaltet“ war. Auch vor der THS sei Craving nur ein Grund für einen Trinkrückfall gewesen, sie hatten schon immer auch zur Stressbewältigung getrunken. Pat. 2 schilderte dies einmal anschaulich mit den Worten: „Die THS hat das Trinkverlangen abgestellt, das meist

Grund des Rückfalls war. Erst jetzt kann ich all die Dinge anwenden und nutzen, die ich in den Langzeitentwöhnungen gelernt habe, da ich meine Energie nicht darauf verwenden muss, dem Craving zu widerstehen“. Dies zeigt auch, dass die Krankheitseinsicht und Motivation zur Abstinenz im Alltag vorhanden sein muss und dass die psychologischen und psychosozialen Behandlungsansätze keineswegs falsch oder unwirksam sind, aber ein starkes Craving der Wirkung dieser Therapieansätze im Weg stehen kann. Die THS könnte bei Pat. mit schwerstem Craving allerdings eine hilfreiche und vielleicht sogar nötige zusätzliche Behandlungsoption werden, damit die anderen Therapien ihre Wirkung entfalten können.

Die hier beobachtete sehr positive Beeinflussung des Craving deckt sich auch mit den jüngst publizierten Einzelfallbeschreibungen, die ähnliche Auswirkungen der THS im NAc bei Alkoholabhängigkeit (82) und Heroinabhängigkeit (83, 84) beobachteten. Auch in diesen Arbeiten kam es durch die THS zu einer positiven Beeinflussung des Substanzkonsums bis hin zur anhaltenden Abstinenz.

Somit lassen sich zusammenfassend aus der vorliegenden Pilotstudie folgende Schlussfolgerungen ableiten, die zugleich Ausgangshypothese für - dadurch zu rechtfertigende - umfangreichere klinische Studien mit höheren Fallzahlen sind:

- *Die THS des Nucleus accumbens beseitigt das Craving nach Alkohol.*
- *Der Erfolg einer THS bei Alkoholabhängigkeit steht in direktem Zusammenhang mit der Schwere und der Bedeutung des Craving bei Trinkrückfällen,. Wenn der Patient wegen Craving trinkt oder wegen Craving rückfällig wird wie dies typischerweise bei „Reward“-Trinkern der Fall ist, dann ist durch THS ein Behandlungserfolg zu erwarten.*
- *Spielt Craving keine oder nur eine geringe Rolle („Erleichterungstrinker“), ist mit einem weiteren Trinkrückfällen zu rechnen, da bei diesem differierenden Suchtyp die zugrunde liegende Hirnfunktionsstörungen durch die THS nicht im therapeutisch erwünschten Ausmaß beeinflusst werden können.*

Das Ausmaß des Craving könnte somit ein prognostischer Marker sein, ähnlich dem L-DOPA Test, der bei der Behandlung des Morbus Parkinson mit THS des Nucleus subthalamicus oder Globus pallidus internus sehr gut und valide die zu erwartende Symptombesserung durch THS vorhersagen kann.

6.4. Ausblick

Die vorliegenden Erkenntnisse und ersten Ergebnisse aus dieser Heilversuchsreihe (61-63) führten schon vor 2 Jahren zur Idee, die THS unter wissenschaftlichen Bedingungen im Rahmen einer klinischen Studie zu überprüfen. Ein vom Verfasser dieser Dissertationsschrift weitgehend eigenständig verfasster DFG-Antrag für eine klinische multizentrische Studie mit der Kurzbezeichnung „DeBraSTRA – Deep Brain Stimulation in treatment resistant alcoholism“ wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Sommer 2011 bewilligt und wird vollumfänglich gefördert werden (Fördersumme ca. 1,5 Millionen Euro). Mittlerweile liegen zu dieser Studie auch die behördlichen Genehmigungen durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) vor, so dass der Einschluss des ersten Patienten im Herbst 2012 geplant ist.

Basierend auf den in der vorliegenden Dissertationsschrift dargestellten Daten soll in dieser Studie unter doppelblinden Studienbedingungen die Wirksamkeit der THS des *Ncl. accumbens* überprüft werden. Die Studie wird multizentrisch an den Universitätskliniken Köln, Magdeburg und Mannheim erfolgen. Pro Zentrum sollen innerhalb von ca. 12 Monaten 10 Patienten eingeschlossen werden. Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen weitgehend denen des hier beschriebenen Heilversuches. Nach Einschluss, Operation und Implantation des Impulsgenerators wird nur die Hälfte der Patienten aktiviert, während die andere Hälfte vorerst keine Stimulation erhält. Dieses Verzögerung (delayed-onset design) hat sich bei Studien zur Wirksamkeit der THS als „Goldstandard“ etabliert, da weder Patient noch primäre Untersucher den Status der Stimulation kennen, aber kein Patient unbehandelt bleibt. Nach 6 Monaten werden alle Patienten für weitere 12 Monate offen weiter stimuliert (Abbildungen 12 und 13).

Primärer Endpunkt der Studie wird die Zeit bis zum ersten Trinkrückfall in der doppelblinden Sham-Verum Phase sein. Darüber hinaus werden eine Reihe von zusätzlichen suchtspezifischen Fragebögen zum Trinkverhalten und Craving verwendet, um insbesondere die Frage zu klären, ob die THS das Craving auch unter doppelblinden Bedingungen reduziert oder „ausschaltet“. Außerdem werden Daten zu allgemeinen Nebenwirkungen aber auch mögliche psychopathologischen Veränderungen und Auswirkungen auf das Verhalten erhoben. Somit kann die oben

aufgestellte Hypothese unter standardisierten wissenschaftlichen Bedingungen einer umfangreichen klinischen Studie überprüft werden.

Abbildung 12:

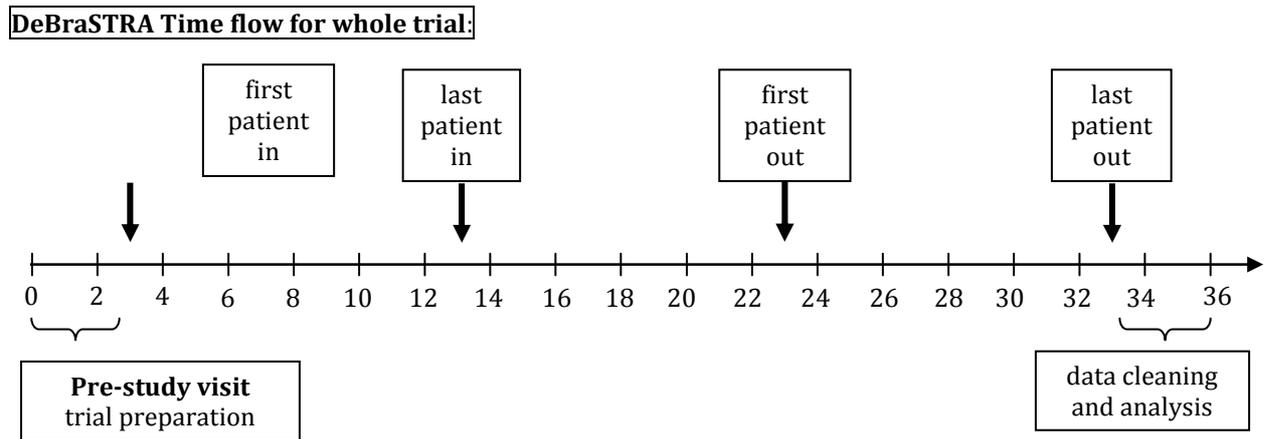
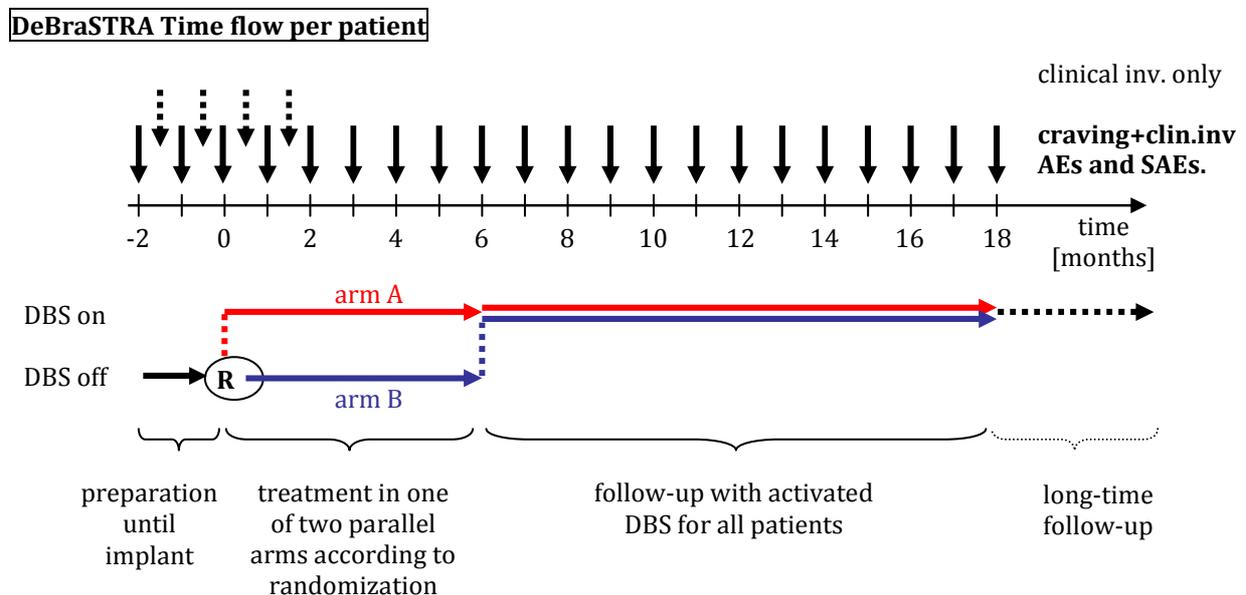


Abbildung 13:



7. Zusammenfassung

Die Vorliegende Dissertationsschrift ist eine Zusammenfassung der in Kooperation mit der Magdeburger Klinik für Stereotaktische Neurochirurgie und Klinik für Neurologie gewonnenen klinischen Ergebnisse des weltweit ersten Heilversuches einer schweren und therapieresistenten Alkoholabhängigkeit bei insgesamt fünf Patienten mittels einer THS des NAc. Nachdem die Elektroden implantiert und der Stimulationsgenerator eingeschaltet war, kam es bei allen fünf Patienten zu einem raschen und anhaltenden Fehlen eines zuvor stark bis sehr stark bestehenden Cravings nach Alkohol. In Abhängigkeit der Schwere des Cravings und der Bedeutung, welches es vor Operation bei Trinkrückfällen spielte, wurde das Trinkverhalten sehr positiv beeinflusst. Zwei der fünf Patienten haben seit mehr als Jahren keinen Alkohol mehr getrunken und auch bei den anderen 3 Patienten kam es zu einer teils sehr deutlichen über 90-prozentigen Reduktion der Trinktage und der Trinkdauer.

Mit Ausnahme einer kurzen und vorübergehenden hypomanen Phase bei einem Patienten, die durch Anpassung der Stimulationsparameter sistierte und remittierte, kam bei keinem der Patienten zu operationsbedingten oder stimulationsbedingten Nebenwirkungen. Alle Patienten berichten über einen ausgesprochen positiven Gesamtverlauf und vier von fünf Patienten konnten nach Operation wieder in den ersten Arbeitsmarkt integriert werden.

Diese ermutigenden Ergebnisse führten zur Konzipierung einer klinischen Studie, bei der die Wirkung der THS des NAc bei therapieresistenter Alkoholabhängigkeit prospektiv, randomisiert, multizentrisch und doppelblind überprüft werden soll. Diese multizentrisch durchgeführte Studie mit dem Titel „DeBraSTRA – deep brain stimulation in treatment resistant alcoholism“ wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen des Programms „Klinische Studien“ vollumfänglich mit einer Fördersumme von ca. € 1,5 Millionen gefördert werden. Geplanter Studienstart ist Herbst 2012.

8. Literaturverzeichnis

1. Reichholf JH.: Warum die Menschen sesshaft wurden: Das größte Rätsel unserer Geschichte. S.Fischer Verlag 2008.
2. Westermeyer J.: Cross-cultural studies on alcoholism. In: H. W. Goedde: Alcoholism: Biomedical and genetic aspects. S. 305–311. Pergamon Press. New York 1989.
3. Schneider W.: Geschichte der Pharmazie S. 80. Wissensch. Verlagsgesellschaft. Stuttgart 1985.
4. von Cranach D.: Drogen im Alten Ägypten. In: G. Völger, K. Welck: Rausch und Realität: Drogen im Kulturvergleich, Bd 2 S. 480–487. Rowohlt. Reinbek 1982.
5. Austin GA et al.: Alcohol in Western Society from Antiquity to 1800. A Chronological History. ABC-CLIO Ltd. Santa Barbara 1985
6. Kreutel M.: Die Opiumsucht. Deutscher Apotheker Verlag S. 44-62. Stuttgart 1988. (Quellen und Studien zur Geschichte der Pharmazie, Band 41)
7. Spode H.: Die Macht der Trunkenheit. Kultur und Sozialgeschichte des Alkohols in Deutschland. S. 116. Leske und Budrich Verlag 1993.
8. Rush B.: Medical Inquiries and Observations upon the Diseases of the Mind. S. 264. Philadelphia 1835.
9. Lettsom, J. C.: Some Remarks on the Effects of Lignum Quassiae Amarae. S. 128ff. Mem. M. Soc. London 1779-1787.
10. Trotter T.: An essay, medical, philosophical, and chemical, on drunkenness, and its effects on the human body. S. 172. London 1804.
11. Brühl-Cramer C.: Ueber die Trunksucht und einer rationelle Heilmethode derselben. S. 21. Nicolai Verlag. Berlin 1819.
12. Huss M.: Alcoholismus chronicus. Dt. Chronische Alkoholkrankheit. Fritsche Verlag. Leipzig 1852
13. Kraepelin E.: Compendium der Psychiatrie. S.30-33. Ambr. Abel Verlag. Leipzig 1883
14. Bleuler E. Lehrbuch der Psychiatrie. S. 165 ff. Springer Verlag. Berlin 1916
15. Jahrbuch Sucht 2010. Pabst Science Publishers. Auch: <http://www.dhs.de/datenfakten/alkohol.html>
16. Sher L. et al. Alcoholism and suicidal behavior. Acta Psychiatr Sca. 113: 13 – 22. 2006
17. Adinoff B.: Neurobiologic processes in drug reward and addiction. Harvard review of psychiatry. 12: 305-320. 2004
18. Everitt BJ et al.: Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. Nat Neurosci. 8: 1481-1489. 2005
19. Pascoli V.: Reversal of cocaine-evoked synaptic potentiation resets drug-induced adaptive behaviour. Nature. 7: 71-75. 2011
20. Grüsser S et al. Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex predicts relapse in abstinent alcoholics. Psychopharmacology.175: 296-302. 2004

21. Mann et al. Searching for responders to acamprosate and naltrexone in alcoholism treatment: rational and design of the PREDICT study. *Alcohol Clin Exp Res.* 33: 674-683. 2009
22. De Greck M et al. Decreased neural activity in reward circuitry during personal reference in abstinent alcoholics - a fMRI study. *Human Brain Mapping.* 30: 1691-1704. 2009
23. Kalinas PW et al.: The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry.* 162: 1403-1413. 2005
24. Chen NH.: [3H]dopamine and [3H]serotonin release in vitro induced by electrical stimulation in A9 and A10 dopamine regions of rat brain: characterization and responsiveness to cocaine. *J Pharmacol Exp Ther.* 267: 379-389. 1993
25. Kornetsky et al.: Intracranial self-stimulation thresholds: a model for the hedonic effects of drugs of abuse. *Arch Gen Psychiatry.* 3: 289-292. 1979
26. Roberts et al.: Disruption of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 17: 901-904. 1982
27. Strecker RE et al.: Apomorphine-induced facilitation of intracranial self-stimulation following dopamine denervation of the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav.* 17: 1015-1018. 1982
28. Kelsey et al.: Lesions of the nucleus accumbens in rats reduce opiate reward but do not alter context-specific opiate tolerance. *Behav Neurosci.* 103: 1327-1334. 1987
29. Kiefer et al.: Diagnostik und Therapie der Alkoholabhängigkeit. *Fortschr Neurol Psychiat.* 75: 33-46. 2007
30. Mann K et al. The long-term course of alcoholism, 5, 10 and 16 years after treatment. *Addiction.* 100: 797 – 805. 2005
31. Greenberg BD et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Molecular psychiatry,* 15: 64-79. 2010
32. Kuhn J et al. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Dtsch. Arztebl Int.* 107: 105-113. 2010
33. Voges J et al.: Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. *J Neurosurg.* 96: 269-79. 2002
34. Voges J et al. Deep brain stimulation: long-term analysis of complications caused by hardware and surgery – experience from a single centre. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry.* 77: 868-872. 2006
35. Voges J et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Movement Disorders.* 22: 1486-1489. 2007
36. Kupsch A et al. Pallidal deep brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *New England Journal Medicine* 355: 1978-1990. 2006
37. Deuschl G et al. A randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *New Engl J Med.* 355: 896-908. 2006
38. Haberler C et al.: No tissue damage by chronic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 48: 372-376. 2000

39. DiLorenzo DJ et al. Long-term deep brain stimulation for essential tremor: 12-year clinicopathologic follow-up. *Movement disorders*. 25: 232-238. 2010
40. Schuurman PR et al.: A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *New Engl J Med*. 342: 461-468. 2000
41. Skuban et al.: Psychiatric side effects of deep brain stimulation in Parkinson's disease (article in German). *Fortschr Neurol Psychiatr*. 79: 703-710. 2011
42. Burkhard PR et al. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology*. 63: 2170-2172. 2004
43. Appleby BS et al. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years experience. *Movement disorders*. 22:1722-1728. 2007
44. Juurlink DN et al. Medical illness and the risk of suicide in the elderly. *Arch Intern Med*. 164: 1179-1184. 2004
45. Witt K et al.: Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 7: 605-614. 2008
46. Sturm V et al.: The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat*. 26 : 293 – 299. 2003
47. Schlaepfer T et al.: Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression . *Neuropsychopharmacology*. 33 : 368 – 377. 2008
48. Bewernick BH et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 67:110-116. 2010
49. McIntyre CC et al: Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin. Neurophysiol*. 115:1239–1248. 2004
50. Hilker R et al.: Subthalamic nucleus stimulation restores glucose metabolism in associative and limbic cortices and in cerebellum: evidence from a FDG-PET study in advanced Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 24: 7-16. 2004
51. Deniau JM et al.: Deep brain stimulation mechanisms: beyond the concept of local functional inhibition. *Eur J Neurosci*. 32: 1080-1092. 2010
52. Stelten et al.: The neurosurgical treatment of addiction. *Neurosurg Focus*. 25: E%. 2008
53. Medvedev SV et al.: Physiological mechanisms of the effectiveness of bilateral stereotactic cingulotomy against strong psychological dependence in drug addicts. *Human Physiology* 29: 492–497. 2003.
54. Gao G et al.: Clinical study for alleviating opiate drug psychological dependence by a method of ablating the nucleus accumbens with stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 81: 96-104. 2003
55. Wu HM et al.: Preliminary findings in ablating the nucleus accumbens using stereotactic surgery for alleviating psychological dependence on alcohol. *Neurosci Lett*. 473: 77-81. 2010
56. Vassoler FM et al.: Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug-seeking in rats. *J*

- Neurosci 28: 8735-8739. 2008.
57. Liu HY et al.: Chronic deep brain stimulation in the rat nucleus accumbens and its effect on morphine reinforcement. *Addict Biol* 13: 40-6. 2008.
 58. Knapp CM et al.: Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces ethanol consumption in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 92(3): 474-9. 2009
 59. Henderson MB et al.: Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces alcohol intake in alcohol-preferring rats. *Neurosurg Focus* 29: E12. 2010
 60. Kuhn J et al.: Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 78 : 1152 – 1153. 2007
 61. Müller UJ et al. Successful Treatment of Chronic Resistant Alcoholism by Deep Brain Stimulation of Nucleus Accumbens: First Experience with Three Cases. *Pharmacopsychiatry*. 42:288-292. 2009
 62. Heinze H-J et al. Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the Nucleus accumbens. *Frontiers in Human Neuroscience*. Volume 3, Article 22. 2009
 63. Heldmann M et al.: Deep Brain Stimulation of Nucleus Accumbens Region in Alcoholism Affects Reward Processing. *PLoS ONE* 7: e36572. 2012
 64. Skinner HA et al.: *Alcohol Dependence Scale: Users Guide*. Toronto, Canada: Addiction Research Foundation. 1984
 65. Bohn MJ et al.: Development and initial validation of a measure of drinking urges in abstinent alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 19: 600-606. 1995
 66. Derogatis LR. *SCL-90-R, administration, scoring & procedures manual for the R(evised) version* . Johns Hopkins University School of Medicine: Eigendruck. 1977.
 67. Bladin PF.: Psychosocial difficulties and outcome after temporal lobectomy. *Epilepsia*. 33: 898-907. 1992
 68. Gilbert F.: The burden of normality: from „chronically ill“ to „symptom free“. New ethical challenges for deep brain stimulation postoperative treatment. *J Med Ethics*. Online first as 10.1136.2012
 69. Bewernick et al.: Long-Term Effects of Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Depression: Evidence for Sustained Efficacy. *Neuropsychopharmacology*. Online First, April 2012.
 70. Carter et al: Proposals to trial deep brain stimulation to treat addiction are premature. *Addiction*. 106: 235-237. 2011
 71. Kuhn et al.: Deep brain stimulation as a new therapeutic approach in therapy-resistant mental disorders: ethical aspects of investigational treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 259: 135-141. 2009
 72. Arends et al.: „Psychochirurgie“ und tiefe Hirnstimulation mit psychiatrischer Indikation – Aktuelle und historische Aspekte. *Nervenarzt*. 80:781-788. 2009
 73. Lipsman et al.: Informed consent for clinical trials of deep brain stimulation in psychiatric disease: challenges and implications for trial design. *J med Ethics*. 38: 107-111. 2012
 74. Caplan A.: Denying autonomy in order to create it: the paradox of forcing

- treatment upon addicts. *Addiction*. 103: 1919-1921. 2008
75. Hariz MI.: Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus*. 29: E1. 2010
 76. Baylis F.: "I am who I am": On the perceived threats to personal identity from deep brain stimulation. *Neuroethics*. Online first, September 2011.
 77. Stephen JH et al.: Deep brain stimulation compared with methadone maintenance for the treatment of heroin dependence: a threshold and cost-effectiveness analysis. *Addiction* 107: 604-614. 2012
 78. Soyka et al.. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. *World J Biol Psychiatry*. 9 : 6 – 23. 2008
 79. Kalant H.: What neurobiology cannot tell us about addiction? *Addiction*. 105: 780-789. 2009
 80. Rösner et al.: Acamprosate supports abstinence, Naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. *J Psychopharmacol*. 22: 11-23. 2008
 81. Snyder JL et al.: The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence: a relative benefits analysis of randomized controlled trials. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 34: 449-461. 2008
 82. Kuhn et al.: Successful deep brain stimulation of the nucleus accumbens in severe alcohol dependence is associated with changed performance monitoring. *Addict Biol*. 16: 620-623. 2011
 83. Zhou et al.: Deep brain stimulation of Nucleus accumbens on heroin-seeking behaviors: A case report. *Biol Psychiatry*. 69: e41-42. 2001
 84. Valencia-Alfonso C-E.: Effective deep brain stimulation in heroin addiction: A case report with complementary intracranial electroencephalogram. *Biol Psychiatry*. Online first 2012.

9. Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

**„Die Tiefe Hirnstimulation als mögliches, neues Therapieverfahren zur
Behandlung von Patienten mit schwerer, therapieresistenter
Alkoholabhängigkeit“**

in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Unterstützung durch Hr. Prof. Dr. Bernhard Bogerts ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 14.06.2012

Dr. med. univ. Ulf Joachim Müller

10. Danksagungen

Mein Interesse an der THS wurde schon während des Medizinstudiums in Innsbruck geweckt, so dass mein Dank den damaligen Mitarbeitern der Klinik für Neurologie und Klinik für Neurochirurgie gilt, die mir die Methode näher gebracht haben.

Neben allen Mitarbeitern der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, der Klinik für Neurologie und der Klinik für stereotaktische Neurochirurgie, die an diesem Heilversuch beteiligt waren und sind, gilt mein besonderer Dank Hr. Prof. Bogerts, der es mir seit 2008 nicht nur ermöglichte, meine Facharztausbildung in Magdeburg abzuschließen, sondern auch die Möglichkeit gab und gibt, mich wissenschaftlich mit der THS bei Alkoholabhängigkeit zu beschäftigen. Ebenso möchte ich mich bei allen Kollegen in Köln, Mannheim und Magdeburg bedanken, die an der zukünftigen DeBraSTRA-Studie mitwirken werden. Die letzten 2 Jahre der gemeinsamen Planung waren nicht immer einfach und daher freue ich mich umso mehr, dass nun (fast) alle Hürden genommen sind und die Studie bald beginnen kann.

Darüber hinaus möchte ich mich namentlich bei meinen Kollegen PD Dr. Steiner und PD Dr. Schiltz bedanken, die mich davon überzeugten, nach Magdeburg zu wechseln, die mich seither klinisch und wissenschaftlich gefördert haben und zu guten Freunden geworden sind. Aber auch bei allen anderen Kollegen und Mitarbeitern der psychiatrischen Klinik möchte ich mich für die sehr gute Zusammenarbeit in den letzten vier Jahren bedanken.

Ein großer Dank gilt auch allen Freunden und Musikern in Magdeburg, Deutschland und mittlerweile der ganzen Welt. Das gemeinsame Musizieren ist immer wieder aufs Neue nicht nur ein sehr schönes Hobby, sondern auch ein sehr guter Ausgleich zu Arbeit und Wissenschaft.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern und Geschwistern, die mich bei meinen bisherigen Entscheidungen immer sehr gut beraten haben und mich uneingeschränkt unterstützen.

11. Darstellung des Bildungsweges:

Beruflicher Werdegang:

- 02/2011 – aktuell: Oberarzt, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Magdeburg
- 12/2010 – 01/2011: Facharzt, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Magdeburg
- 10/2008 – 12/2010: Assistenzarzt. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und Rotation in die Neurologie, Universitätsklinikum Magdeburg
- 10/2007 – 09/2008: Assistenzarzt an der Klinik für Alterspsychiatrie, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Schweiz
- 10/2005 – 09/2007: Assistenzarzt an der Klinik für Psychiatrie und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Studium / Weiterbildung:

- 22.12.2010: Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Ärztekammer Sachsen-Anhalt
- 1999 - 2005: Studium und Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde (Dr. medicinae universae, Dr. med. univ.) an der Medizinischen Universität Innsbruck, Österreich
Dissertation: *Homocysteine and serum markers of immune activation in primary dystonia – a clinical, biochemical and genetic study* (in Deutschland nicht als gleichwertig anerkannt)

Wehrdienst:

- 09/1998-06/1999: Gebirgsjägerbatallion 232 Berchtesgaden, Deutschland

Schulausbildung:

- (1988-) 06/1998: Abitur am altsprachlichen Rudi-Stephan Gymnasium, Worms
- 1994: 3 Monate Schüleraustausch an der dt. Schule in Quito/Ecuador
- 1994/1995: Schuljahr an der Ephrata Senior High School, Ephrata, PA, USA

Zusatzqualifikationen:

01.05.2006: ECFMG Certification, Unites States Medical Licence Examination (USMLE)

Stipendien:

Forschungsstipendium in der Arbeitsgruppe Dystonie (Prof. Dr. J. Müller) der Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck (Prof. Dr. W. Poewe) von Feb. 2002 bis Juni 2005

Mitgliedschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
 - seit 2010 Mentor im Mentoringprogramm
- European Psychiatric Association (EPA)
- Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation e.V. (AG THS)
- Marburger Bund
 - Seit 2009 Mitglied der Verhandlungskommission mit der Tarifgemeinschaft deutscher Länder (TdL)
- Ärztekammer Sachsen-Anhalt

Bisherige Publikationen:

Zur THS bei Abhängigkeitserkrankungen

- Heldmann M, Berding G, Voges J, Bogerts B, Galazky I, **Müller U**, Baillot G, Heinze HJ, Münte TF.: Deep Brain Stimulation of Nucleus Accumbens Region in Alcoholism Affects Reward Processing (2012). PLoS ONE 7: e36572.
- Kuhn J, Möller M, **Müller UJ**, Bogerts B, Mann K, Gründler T.O.J. Deep brain stimulation for the treatment of addiction. Addiction. 2011. 106: 1536-1537
- Heinze H, Heldmann M, Voges J, Hinrichs H, Marco-Pallares J, Hopf J, **Müller UJ**, Galazky I, Sturm V, Bogerts B and Münte TF (2009) Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects. Front. Hum. Neuroscience. 3: 22
- **Müller UJ**, Voges J, Heinze HJ, Galazky I, Heldmann M, Sturm V, Bogerts B. Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation

of nucleus accumbens: first experiences with three cases. Pharmacopsychiatry. 2009. 42: 288-91

- Bei Abgabe der Dissertation sind zum Thema THS bei Sucht ein Review-Artikel als corresponding-author (invited) in Vorbereitung und ein Buchkapitel als Co-Autor in Druck sowie 2 weitere Publikationen als Co-Autor im Review-Prozess.

Weitere Publikationen

- Steiner J, Westphal S, Schroeter ML, Schiltz K, Jordan W, **Müller UJ**, Bernstein H-G, Bogerts B, Schmidt RE, Jacobs R. Increased S100B+ NK cell counts in acutely ill schizophrenia patients are correlated with the free cortisol index, but not with S100B serum levels, Brain, Behavior, and Immunity. 2012. 26: 564-567.
- Steiner J, Schroeter ML, Schiltz K, Bernstein HG, **Müller UJ**, Richter-Landsberg C, Müller WE, Walter M, Gos T, Bogerts B, Keilhoff G. Haloperidol and clozapine decrease S100B release from glial cells. Neuroscience 2010. 167: 1025-31
- **Müller UJ**, Fellgiebel A. Successful treatment of long lasting psychosis in a case of 22q11.2 deletion syndrome Pharmacopsychiatry 2008. 41: 158-159
- Kamm C, Asmus F, Mueller J, Mayer P, Sharma M, **Müller UJ**, Beckert S, Ehling R, Illig T, Wichmann HE, Poewe W, Mueller JC, Gasser T Strong genetic evidence for association of TOR1A/TOT1B with idiopathic dystonia. Neurology 2006. 67: 1857-59
- **Müller UJ**, Frick B, Winkler C, Fuchs D, Wenning, GK, Poewe W, Mueller J Homocysteine and serum markers of immune activation in primary dystonia. Movement disorders 2005. 20: 1663-7 (Publikation der österreichischen Doktorarbeit)

12. Anlagen:

Publikationen des Verfassers der Dissertation zum Thema THS bei Abhängigkeit

Heldmann M, Berding G, Voges J, Bogerts B, Galazky I, **Müller UJ**, Baillot G, Heinze HJ, Münte TF.: Deep Brain Stimulation of Nucleus Accumbens Region in Alcoholism Affects Reward Processing (2012). PLoS ONE 7: e36572.

Kuhn J, Möller M, **Müller UJ**, Bogerts B, Mann K, Gründler T.O.J. Deep brain stimulation for the treatment of addiction. Addiction. 2011. 106: 1536-1537

Heinze H, Heldmann M, Voges J, Hinrichs H, Marco-Pallares J, Hopf J, **Müller UJ**, Galazky I, Sturm V, Bogerts B and Münte TF (2009) Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects. Front. Hum. Neuroscience. 3: 22

Müller UJ, Voges J, Heinze HJ, Galazky I, Heldmann M, Sturm V, Bogerts B. Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation of nucleus accumbens: first experiences with three cases. Pharmacopsychiatry. 2009. 42: 288-91

Deep Brain Stimulation of Nucleus Accumbens Region in Alcoholism Affects Reward Processing

Marcus Heldmann^{1,2*}, Georg Berding³, Jürgen Voges⁴, Bernhard Bogerts⁵, Imke Galazky¹, Ulf Müller⁵, Gunther Baillot³, Hans-Jochen Heinze¹, Thomas F. Münte²

1 Department of Neurology, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany, **2** Department of Neurology, University of Lübeck, Lübeck, Germany, **3** Department of Nuclear Medicine, Medical School Hannover, Hannover, Germany, **4** Department of Stereotactic Neurosurgery, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany, **5** Department of Psychiatry, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany

Abstract

The influence of bilateral deep brain stimulation (DBS) of the nucleus accumbens (NAcc) on the processing of reward in a gambling paradigm was investigated using H₂[¹⁵O]-PET (positron emission tomography) in a 38-year-old man treated for severe alcohol addiction. Behavioral data analysis revealed a less risky, more careful choice behavior under active DBS compared to DBS switched off. PET showed win- and loss-related activations in the paracingulate cortex, temporal poles, precuneus and hippocampus under active DBS, brain areas that have been implicated in action monitoring and behavioral control. Except for the temporal pole these activations were not seen when DBS was deactivated. These findings suggest that DBS of the NAcc may act partially by improving behavioral control.

Citation: Heldmann M, Berding G, Voges J, Bogerts B, Galazky I, et al. (2012) Deep Brain Stimulation of Nucleus Accumbens Region in Alcoholism Affects Reward Processing. *PLoS ONE* 7(5): e36572. doi:10.1371/journal.pone.0036572

Editor: Ben J. Harrison, The University of Melbourne, Australia

Received: November 11, 2010; **Accepted:** April 10, 2012; **Published:** May 22, 2012

Copyright: © 2012 Heldmann et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by grants from the DFG (SFB779) to TFM, BB, and HJH. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: marcus.heldmann@neuro.uni-luebeck.de

Introduction

Positive and negative reinforcement are assumed to be key mechanisms in the acquisition and maintenance of drug addiction [1]. While negative reinforcement drives motivated behavior during withdrawal, positive reinforcement takes place during the early stages of addiction, where alcohol/drug intake leads to pronounced release of dopamine and assigns, via reward driven learning mechanisms, “incentive salience” to drug associated cues. In turn, these cues can then elicit a strong and uncontrollable desire for a drug [2], resulting in cue-induced craving, one major reason for the high relapse rates in addiction treatment. The nucleus accumbens (NAcc) and the extended amygdala, comprising the central nucleus of the amygdala (CEA), parts of the NAcc’s medial shell, and the bed nucleus of the stria terminalis (BSTM), are known to be crucial for these addiction-related reinforcing mechanisms. Here we report a patient, whose alcohol addiction was treated successfully with DBS affecting the NAcc, BSTM and the ventral pallidum (VP). Besides its involvement in the moderation of stress induced responses to acute withdrawal the BSTM plays a major role in the modulation of reinforcement related dopaminergic activity via its excitatory connections to the VTA [3] and is seen as one element within an extended brain reward circuitry [4]. The NAcc has been described as a limbic-motor interface, that integrates contextual information from the hippocampus, emotional information from the amygdala and information of goal-directed behavior from the prefrontal cortex [5]. There is increasing evidence from functional and clinical investigations for Goto and Grace’s [6] limbic-motor interface model. By recording local field potentials in humans recent studies

reported the NAcc’s involvement in action control [7], processing of reward [8], and unexpected stimuli [9]. Based on the assumption that a dysfunctional motivation and reward system is one pathogenic factor for several psychiatric disorders like OCD, depression or addiction, the NAcc became a target area for treating the above mentioned diseases successfully with DBS [10,11,12] or ablation of the NAcc [13,14]. The transmission of input from the NAcc to brainstem motor-related targets is only one aspect of the VP’s functional relevance within the processing of reward. It is also known as a convergence point for input from reward related sites like prefrontal cortex, amygdala and VTA [15]. Furthermore, VP neurons are involved in the motivational transformation of predictive information provided by conditioned stimuli into incentive salience [16]. To study how the DBS treatment impacts the processing of rewards in the brain, we examined this patient while he engaged in a gambling paradigm using H₂[¹⁵O]-PET (positron emission tomography). Given the central position of the stimulation site within the reward processing matrix, we expected changes in blood flow in parts of this network but also in distant cortical areas.

Methods

Ethics Statement

DBS treatment was conducted as part of an off-label study protocol approved by the ethical review board of the University of Magdeburg. PET scanning was performed with approval of the ethical review board of the Medical School Hannover. The patient gave written informed consent before the beginning of the first

scanning session. Consent to publication was obtained from the patient as well.

Patient

The patient, a 38 year old man, had started to drink alcohol at age 11. By the age of 18 he fulfilled the DSM-IV criteria for alcohol dependence. His first detoxification treatment was at age 15. Multiple detoxification and prolonged withdrawal therapies as well as anti-craving therapy with acamprosate had been unsuccessful. Before surgery the longest period of abstinence lasted 3 months. During these drug-free intervals the patient reported massive craving and high sensitivity to alcohol-related cues. Pre- and post-surgical assessment included Symptom Check list 90 (SCL), psychopathology, obsessive-compulsive drinking scale (OCDS), alcohol urge questionnaire (AUQ). The alcohol dependence scale (ADS) was only assessed before surgery. In addition, the patient had also been examined with a comprehensive neuropsychological test battery, which had revealed neither marked neuropsychological difficulties nor dementia. One week after implantation of the DBS electrodes (13 January, 2008) the stimulation was switched on. The patient experienced a short period of hypomania, which stopped upon changing stimulation parameters. Since then up to the submission of this report the patient has been alcohol abstinent and reports a virtually complete reduction of his sensitivity to alcohol related cues.

Bilateral stereotactically guided implantation of quadripolar brain electrodes (model 3387, Medtronic, Minneapolis, MI, USA) was performed in general anesthesia as described by Heinze et al. [17]. The electrode position was confirmed intraoperatively using stereotactic X-rays and finally by computed tomographic imaging (CT, see figure S1). Postoperative CT-scans were retransferred into treatment planning MRI images. The most distal contact of the electrode was located 1–2 mm rostral to the anterior commissure projecting onto the lateral border of the NAcc. This particular placement was necessary to save a prominent A1-segment of the anterior cerebral artery running through the intended target area. Settings of the impulse generator (Kinetra®, Medtronic, Minneapolis) at time of testing were: monopolar cathodic using the most distal contact in each hemisphere (frequency: 130 Hz, pulse width: 90 μ s, amplitude: 3.5V [17]). The current (radius of approx. 3 mm around the active electrode contact [18]) affected dorsal parts of the NAcc, the BSTM and the VP (see figure S1).

Gambling paradigm

In order to investigate the impact of DBS on reward-processing and risk-taking we used an adapted version of a gambling task [19]. In each trial of the task two numbers, 5 and 25, were presented (see figure S2). By pressing a mouse button with the right index or middle finger the corresponding number was selected. After the response, one of the numbers turned into red, the other into green. If the selected number became green (red), the corresponding amount in Eurocent was won (lost). If the response-time exceeded 1 second, both numbers turned into gray. On some trials gains or losses were doubled. The patient was instructed to win as much money as possible. The patient got feedback regarding his current balance after each run and was paid off at the end of the session. Each session comprised 6 runs containing mostly losses (L) during the active scanning period and 6 runs with mostly wins (W). The order was WLLWLLWLLW for the first session (DBS on) and LWLLWLLWLLW for the second (DBS off). All runs started with 12 trials with a 50:50 chance to win. In the subsequent 56

trials the winning chance was either 75:25 (W) or 25:75 (L). Each trial lasted 2.5 seconds.

PET scanning and procedure

The PET scanning was carried out 18 month after DBS implantation. Two sessions comprising 12 runs/tracer-injections each were performed. After the first session during which the stimulator was active, the generator was switched off and 90 min later the second session was started. At the end of the second session DBS was reactivated. The patient was blind to the generator status.

An ECAT EXACT 922/47 PET-Scanner (Siemens, Erlangen, Germany) with a total axial field of view of 162 mm and a spatial resolution of 7–8 mm (full width at half maximum) in reconstructed tomograms was used for data acquisition. At the beginning of the session a transmission scan of 10 min was performed using Ge-68 rod sources. Thereafter the regional distribution of cerebral radioactivity was recorded always after bolus injection of 740 MBq O-15 water ($\text{H}_2[^{15}\text{O}]$) per run). Each injection started after the first 12 trials of a run, i.e. when the winning chance turned to either 75:25 or 25:75. The 3D-acquisition of a 90s PET-frame started 15 seconds after tracer injection.

PET analysis

After iterative reconstruction statistical calculations and image processing was performed with Matlab 7.2 (The Mathworks Inc., Natick, MA). For realignment, image normalization and statistical mapping we used the PET-module of SPM2 [20]. Interscan head movement was corrected by realigning all PET scans of one session to the session's first scan. Afterwards, the two resulting mean relative rCBF images were normalized to standard MNI space. The parameters stemming from the normalization procedure were then used to normalize all PET images of each session. Thereafter, images were smoothed by applying a 16 mm Gaussian low-pass filter. The resulting voxel size in standardized stereotactic space was $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$. For statistical analysis the single subject analysis of the PET module was used, with one factor comprising the four levels "DBS on win condition", "DBS on loss condition", "DBS off win condition" and "DBS off loss condition". The reported effects were obtained by calculating linear contrasts. All reported activations exceeded a threshold of $p < 0.005$ (uncorrected) and a cluster size > 50 voxels. The global contrast DBS on $>$ DBS off (figure 1 and table 1) was computed with a stricter statistical threshold (FWE-correction, $p < 0.05$, cluster size > 50 voxels).

Results

Behavior

DBS status had a marked effect on choice behavior and response speed. Since in the present paradigm selecting 25 instead of 5 results in an overall 50%/50% chance in winning/losing 25 Eurocent, choosing 25 is considered as the riskier choice [23]. Active DBS was associated with somewhat slower and less risky choices, implying a more impulsive, riskier and less controlled behavior when neural activity was not modulated by DBS (figure 2). To test for order effects, the patient was examined again four months later using the identical paradigm with reversed order of DBS status (1st session off, no PET scan). Although the differences were much smaller compared to the previous scanning session, the tendency to make more risky choices in the off compared to the on condition still remained (win/off 58.6%, win/on 54.3%, loss/off 57.4%, loss/on 59.1%). Reaction times were in

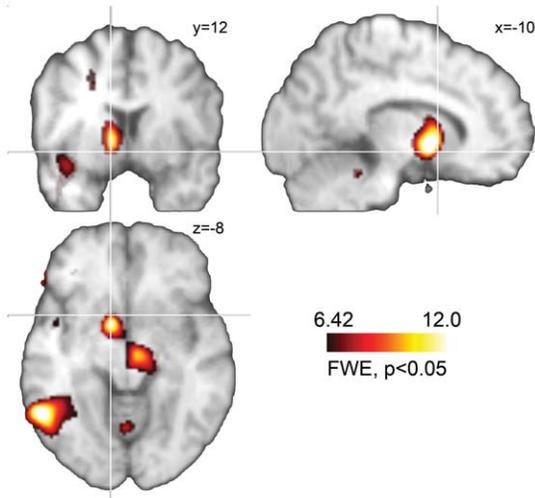


Figure 1. Contrast image for the comparison DBS on>DBS off. Crosshair position indicates the location of the nucleus accumbens according to MNI standard coordinates. Activations are corrected for multiple comparisons (FWE=0.05; cluster threshold 50 voxel). See table 1 for the corresponding list of activations. doi:10.1371/journal.pone.0036572.g001

the on-condition generally faster than in the off-condition and thus showed an inverse pattern of results compared to the first investigation (see figure S3 for additional results).

DBS global effect

Contrasting active against inactive DBS conditions resulted in prominent activations in the left medial globus pallidus, the left temporal and frontal lobe as well as in the right ventral posterior medial nucleus of the thalamus (see figure 1, for a detailed list of activations see table 1). Noteworthy, this comparison revealed no rCBF changes in the NAcc, BNST or ventral pallidum, i.e. those regions targeted by the applied DBS.

DBS paradigm related rCBF changes

With active DBS the win condition (relative to losses) caused pronounced activations in the paracingulate cortex (BA32) and the temporal poles bilaterally, whereas losses showed significantly more activity in the precentral gyrus, the frontal pole, the hippocampus and the precuneus (see figure 3 and table 2).

With stimulator turned off, the win-associated activation in the paracingulate cortex disappeared and that of the temporal poles decreased remarkably. Likewise, the loss-related activations of the hippocampus and the precuneus were no longer seen.

Discussion

This case study provides evidence, that DBS affecting the NAcc/BSTM/VP region has an impact on reward processing. Behaviorally, the patient showed a tendency towards more risky behavior when the stimulator was turned off. A similar behavioral pattern is known from Parkinson patients treated with drugs affecting dopaminergic D2/D3 receptors [21,22] known to give rise to a number of impulse control disorders [21] but also from

Table 1. Significant activations resulting from the comparison DBS on > DBS off (FWE 0.05, cluster-threshold 50 voxel).

on>off	hemis-phere	Z-values	MNI coordinates
medial globus pallidus	left	6.88	-10 6 -6
thalamus, ventral posterior medial nucleus	right	6.78	16 -18 -2
frontal lobe (white matter)	right	6.42	22 0 28
middle temporal gyrus	left	6.80	-56 -54 -8
superior temporal gyrus	left	6.50	-44 -26 6
temporal lobe (white matter)	left	6.49	-36 -48 16
occipital lobe	left	6.76	-40 -86 40
inferior frontal gyrus	left	6.51	-38 18 -20
middle frontal gyrus	left	5.84	-46 26 -30
inferior frontal gyrus	left	5.51	-56 34 -6
Cerebellum	right	5.82	6 -60 -20
lateral occipital cortex	right	5.73	60 -62 42
inferior frontal gyrus	right	5.48	38 32 -20
parietal lobe, postcentral gyrus	right	5.45	62 -20 24
lateral occipital cortex, cuneus	right	5.39	26 -74 36
Cerebellum	left	5.39	-22 -82 -26
occipital fusiform gyrus	left	5.09	-22 -86 -16
middle occipital gyrus	left	5.33	-40 -82 12
inferior occipital gyrus	left	4.77	-42 -88 2
Cerebellum	left	5.27	-36 -48 -48
inferior frontal gyrus	left	5.14	-50 24 22
middle frontal gyrus	left	5.13	-30 2 52
frontal lobe (white matter)	left	4.94	-24 8 40

doi:10.1371/journal.pone.0036572.t001

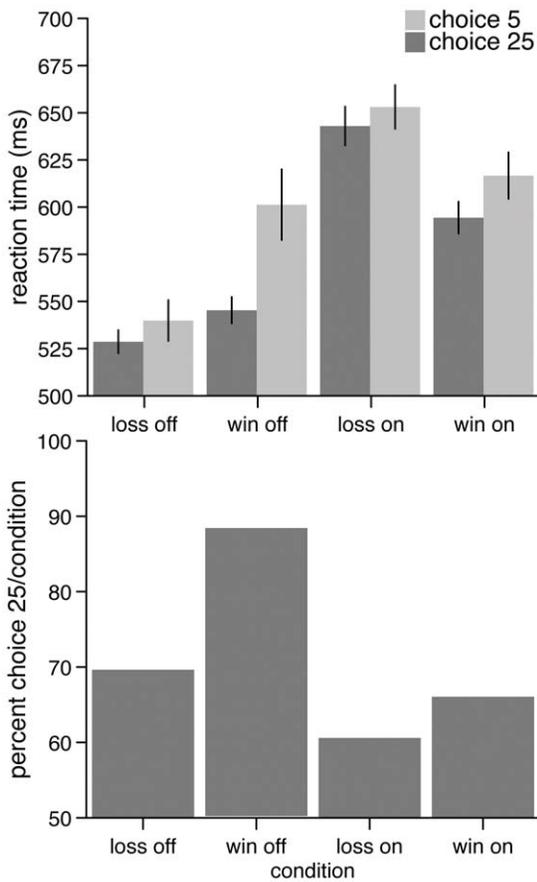


Figure 2. Behavioral data. Upper panel: Reaction times for the “5” and “25”-selections for each condition. Lower panel: percent choices for the “25”-selection for each condition.
doi:10.1371/journal.pone.0036572.g002

studies with healthy young subjects receiving dopaminergic D2/D3 agonists [23,24,25]. Thus, one might speculate that DBS in the NAcc normalizes reward processing and reduces impulsive choices in patients with chronic alcohol abuse. However, this interpretation has to be substantiated by further experiments, since a re-examination outside the PET-scanner four month later did not result in a full replication of the behavioral results. While the pattern of risky choices still remained by trend, the reaction times showed an inverse pattern of results. Thus, we are not able to rule out any order effects entirely, although this had been the re-examination’s intention. The question remains why the behavioral results could not be fully replicated.

Importantly, robust and statistically significant changes in the PET activation maps were observed that were more pronounced with stimulators turned on. Specifically, monetary rewards (compared to losses) led to an activation of the paracingulate cortex and the temporal poles. The paracingulate cortex integrates affective and motor information in behavioral control and adaptation [26] in particular in economic decisions [27,28] and receives input from the NAcc [7,29]. Functionally, the paracingulate cortex can be divided into two sections: the dorsal part, which is known to be involved in the processing of cognitive control, and the rostral part, which is related to the processing of affective information in behavioral control tasks [26,30,31]. The increased activity in the rostral part of the paracingulate cortex under active DBS is pointing to an involvement of emotional processes in behavioral adaptation and control in the win condition. The participation of emotional processes is known to be essential for effective adaptation and control of behavior [32,33,34,35]. The absence of rCBF changes in this part of the paracingulate cortex under deactivated DBS suggests that without active DBS this integrative function is not involved. In conjunction with the observed behavioral data this implies that DBS in the NAcc complex seems to improve behavioral adaption. The

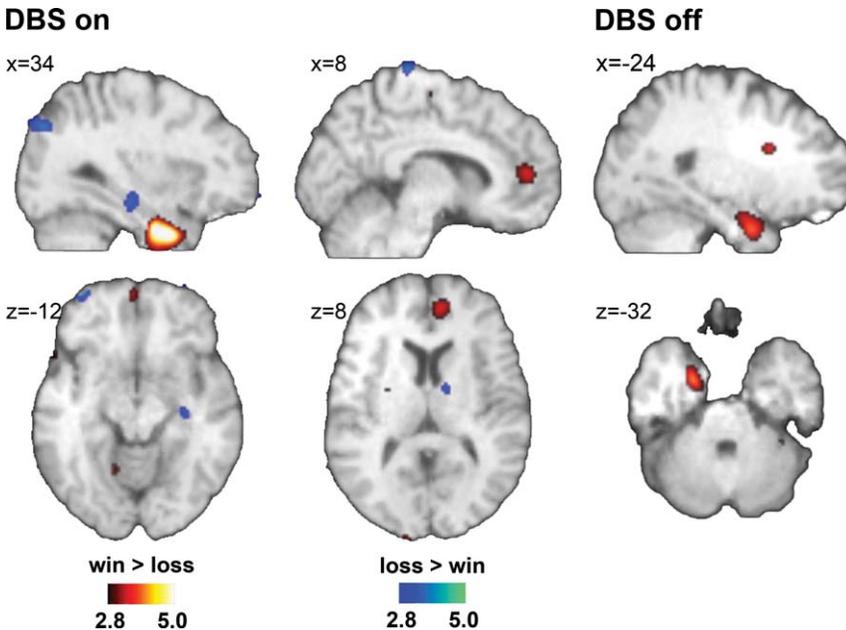


Figure 3. Comparisons win>loss and loss>win with active and inactive DBS. Contrast images for the comparisons win>loss (color scale red/yellow) and loss>win (color scale blue/green) with active (left panel) and inactive (right panel) DBS in the target area. First level statistical analysis was performed with $p < 0.005$ (uncorrected) and 50 voxel cluster threshold. Except for activation at the temporal pole no activation shown for the DBS on condition remained statistically significant when DBS was off.
doi:10.1371/journal.pone.0036572.g003

Table 2. Significant activations related to the comparisons win vs. loss condition with DBS on (win on>loss on, loss on>win on) and win vs. loss condition with DBS off (win off>loss off, loss off>win off).

	hemis-phere	Z-values	MNI coordinates
win on > loss on			
temporal fusiform cortex, anterior division	right	4.45	34 0 -36
temporal pole, superior temporal gyrus	left	4.40	-50 14 -32
fusiform cortex	left	4.14	-26 0 -46
inferior frontal gyrus	left	3.40	-54 22 -2
paracingulate cortex	right	4.10	8 50 8
superior frontal gyrus	right	3.00	2 34 56
lingual gyrus	left	3.00	-16 -58 -8
frontal pole	right	2.96	0 64 -18
loss on > win on			
middle frontal gyrus	left	4.10	-42 28 50
precentral gyrus	left	3.60	-18 -20 78
precentral gyrus	right	3.60	12 -28 78
frontal pole	left	3.46	-36 62 -10
superior frontal gyrus	left	3.21	-26 48 -26
frontal pole	left	2.94	-34 58 -18
parietal lobe	left	3.26	-20 -40 42
superior occipital gyrus	right	3.18	-34 80 34
parahippocampal gyrus	right	3.00	32 -20 -16
win off > loss off			
parahippocampal gyrus, temporal pole	left	3.39	-22 2 -34
hippocampal gyrus	left	3.14	-28 -6 -24
nucleus caudatus	right	3.29	18 6 10
white matter	left	3.05	-24 14 22
occipital pole	left	2.89	-12 -98 4
loss off > win off			
middle frontal gyrus	left	3.75	-42 24 26
posterior cingulated gyrus	right	3.57	2 -28 26
superior frontal gyrus	right	3.43	8 26 62
frontal pole	right	3.36	2 64 -8
frontal pole	right	2.78	24 70 -4
superior temporal gyrus	left	3.27	-62 -4 6
frontal lobe (white matter)	right	3.13	24 8 30
parietal lobe (white matter)	right	3.13	16 -46 14
inferior parietal lobe	right	3.04	54 -38 54
postcentral gyrus	right	2.85	40 -30 72
middle occipital gyrus	left	2.83	-52 -78 2
middle occipital gyrus	left	2.64	-58 -76 10

doi:10.1371/journal.pone.0036572.t002

temporal poles receive input from all three senses [36] and, as part of the paralimbic circuitry and the parahippocampal cortex, are interconnected to the amygdala, the orbitofrontal cortex, and the hippocampus [37,38]. Accordingly, the temporal poles are often described as a multimodal convergence zone integrating sensory input, memory and emotion in order to bind emotional information across sensory domains [39,40]. This temporal pole function forms the basis for more complex cognitions like autobiographical memory [41] or the processing of self-referential information [41,42,43]. Self-referential information is needed for

evaluative judgment [44], and results - successful decisions and adequate self-attribution assumed - in self-conscious emotions like joy or pride [45]. As indicated by the increased rCBF changes, these mechanisms are likely triggered to a greater extent in runs with an excess of win-trials. Again, the differences between win and loss trials are more pronounced for the DBS-on than for the DBS-off condition, indicating that under active DBS positive outcomes of choices increase self-referential processing. Accordingly, DBS effects may facilitate the selective ascription of positive outcome to one's own behavior. By contrast, for the runs with

more loss trials greater activation was seen in the precuneus and hippocampus. The latter has been implicated in reward based learning and decision making processes [46]. The processing of reward related contextual aspects in the hippocampus [47] improves and facilitates predictions about upcoming events [48,49]. As Coricelli and colleagues [50,51] have shown, hippocampal and parahippocampal areas also support the affective evaluation of the outcome of a decision. The hippocampal activations observed in the loss condition under active DBS suggest an increased involvement of these evaluation processes. The precuneus has been tightly linked to evidence accumulation in decision making situations [52], in particular in unpredictable situations [53]. Accordingly, the precuneus is also reported to be active during risky decisions [54,55] and the identification of risk [56]. With respect to the present investigation active NAcc-DBS seems to increase activation in cortical areas which are necessary for identifying situations that are (potentially) disadvantageous.

Interestingly, no blood flow changes were observed in the DBS target area. This might be caused by the partial volume effect in PET imaging, which results in an underestimation of the activity in small structures like the NAcc or BSTM [57].

To sum up, under stimulator on conditions, brain areas were seen activated under active DBS that have been previously linked to aspects of behavioral control and decision making. Importantly, under deactivated DBS most of these activations were no longer seen with the exception of the right temporal pole. This said, it has to be stressed that the present PET and behavioral data are coming from a single case and thus have to be interpreted with caution. Due to ethical reasons it was not practicable to examine the patient a second time and accordingly potential order effects cannot be ruled out. However, the reported results fit well to the literature and provide a first glimpse at the impact of DBS on the neural underpinnings of decision making and cognitive control. Together with the behavioral effect towards more risky behavior this suggests that behavioral control is impaired with the stimulator turned off. Future investigations have to examine the hypothesis that enhanced behavioral control is likely to contribute to the clinical effect of DBS in the NAcc.

References

1. Koob GF, Volkow ND (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35: 217–238.
2. Robinson TE, Berridge KC (2008) Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363: 3137–3146.
3. Jalabert M, Aston-Jones G, Herzog E, Manzoni O, Georges F (2009) Role of the bed nucleus of the stria terminalis in the control of ventral tegmental area dopamine neurons. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 1336–1346.
4. Ikemoto S (2010) Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory. *Neurosci Biobehav Rev*.
5. Grace AA (2000) Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 31: 330–341.
6. Goto Y, O'Donnell P (2002) Timing-dependent limbic-motor synaptic integration in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 13189–13193.
7. Munte TF, Heldmann M, Hinrichs H, Marco-Pallares J, Kramer UM, et al. (2007) Nucleus Accumbens is Involved in Human Action Monitoring: Evidence from Invasive Electrophysiological Recordings. *Front Hum Neurosci* 1: 11.
8. Cohen MX, Axmacher N, Lenartz D, Elger CE, Sturm V, et al. (2009) Neuroelectric signatures of reward learning and decision-making in the human nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* 34: 1649–1658.
9. Axmacher N, Cohen MX, Fell J, Haupt S, Dimpelmann M, et al. (2010) Intracranial EEG correlates of expectancy and memory formation in the human hippocampus and nucleus accumbens. *Neuron* 65: 541–549.
10. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, et al. (2006) Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 31: 2384–2393.

Conclusion

Despite the known limitations of single case reports we conclude that DBS in the NAcc improves behavioral control in decision making processes by activating areas related to processing of self-referential information, integration of emotional information and updating of contextual information. While further investigations are needed to substantiate this finding, this mechanism might contribute to the efficacy of DBS in addiction.

Supporting Information

Figure S1 Positioning of DBS electrodes. Transversal reconstruction of T1 MRI after image fusion with postoperative stereotactic CT (bottom line) indicating the final position of the active electrode contact (hyperintense CT-signal). The upper line shows the position of the active electrode contact (indicated by X) in projection onto coronal slices (1.3 mm rostral to AC (right electrode) and 2.0 mm rostral to AC (left electrode)) of an atlas of the human brain¹. Overlaid in light yellow is the current spread. Abbreviations: AC: anterior commissure; BSTM: Bed nucleus of stria terminalis; EGP: external globus pallidus; AcC: nucleus accumbens, central (subventricular) part (core). (TIF)

Figure S2 Schematic representation of the paradigm. In the depicted trial, the participant selected “25” by pressing the left mouse button. As the “25” turned into green, the participant has won 25 Euro-Cent. (TIF)

Figure S3 Behavioral data of the re-examination session. Upper panel: Reaction times for the “5” and “25”-selections for each condition. Lower panel: percent choices for the “25”-selection for each condition. (TIF)

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: TFM MH. Performed the experiments: MH G. Berding G. Baillot. Analyzed the data: MH G. Berding. Wrote the paper: TFM MH JV HJH G. Berding.

11. Huff W, Lenartz D, Schormann M, Lee SH, Kuhn J, et al. (2010) Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg* 112: 137–143.
12. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodessa D, et al. (2008) Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 33: 368–377.
13. Gao G, Wang X, He S, Li W, Wang Q, et al. (2003) Clinical study for alleviating opiate drug psychological dependence by a method of ablating the nucleus accumbens with stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 81: 96–104.
14. Wu HM, Wang XL, Chang CW, Li N, Gao L, et al. (2010) Preliminary findings in ablating the nucleus accumbens using stereotactic surgery for alleviating psychological dependence on alcohol. *Neurosci Lett* 473: 77–81.
15. Smith KS, Tindell AJ, Aldridge JW, Berridge KC (2009) Ventral pallidum roles in reward and motivation. *Behav Brain Res* 196: 155–167.
16. Tindell AJ, Berridge KC, Zhang J, Pecina S, Aldridge JW (2005) Ventral pallidal neurons code incentive motivation: amplification by mesolimbic sensitization and amphetamine. *Eur J Neurosci* 22: 2617–2634.
17. Heinze HJ, Heldmann M, Voges J, Hinrichs H, Marco-Pallares J, et al. (2009) Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects. *Front Hum Neurosci* 3: 22.
18. Ranck JJB (1975) Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review. *Brain Research* 98: 417–440.
19. Gehring WJ, Willoughby AR (2002) The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science* 295: 2279–2282.
20. SPM2 (2012) London: Wellcome Trust Center for Neuroimaging. Available: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm2/>. Accessed 2012 Apr 18.

21. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, et al. (2007) Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 64: 212–216.
22. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, et al. (2006) Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 63: 969–973.
23. Ahler B, Hahlbrock R, Unrath A, Gron G, Kassubek J (2009) At-risk for pathological gambling: imaging neural reward processing under chronic dopamine agonists. *Brain* 132: 2396–2402.
24. Riba J, Kramer UM, Heldmann M, Richter S, Munte TF (2008) Dopamine agonist increases risk taking but blunts reward-related brain activity. *PLoS One* 3: e2479.
25. van Eimeren T, Ballanger B, Pellecchia G, Miyasaki JM, Lang AE, et al. (2009) Dopamine agonists diminish value sensitivity of the orbitofrontal cortex: a trigger for pathological gambling in Parkinson's disease? *Neuropsychopharmacology* 34: 2758–2766.
26. Bush G, Luu P, Posner MI (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 4: 215–222.
27. Marco-Pallares J, Mohammadi B, Samii A, Munte TF (2010) Brain activations reflect individual discount rates in intertemporal choice. *Brain Res.*
28. Paulus MP, Frank LR (2006) Anterior cingulate activity modulates nonlinear decision weight function of uncertain prospects. *Neuroimage* 30: 668–677.
29. Cohen MX, Axmacher N, Lenartz D, Elger CE, Sturm V, et al. (2009) Nuclei accumbens phase synchrony predicts decision-making reversals following negative feedback. *J Neurosci* 29: 7591–7598.
30. Magno E, Simoes-Franklin C, Robertson IH, Garavan H (2009) The role of the dorsal anterior cingulate in evaluating behavior for achieving gains and avoiding losses. *J Cogn Neurosci* 21: 2328–2342.
31. Ochsner KN, Hughes B, Robertson ER, Cooper JC, Gabrieli JD (2009) Neural systems supporting the control of affective and cognitive conflicts. *J Cogn Neurosci* 21: 1842–1855.
32. Bechara A, Damasio H, Damasio AR (2000) Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 10: 295–307.
33. di Pellegrino G, Ciaramelli E, Ladavas E (2007) The regulation of cognitive control following rostral anterior cingulate cortex lesion in humans. *J Cogn Neurosci* 19: 275–286.
34. Kanske P, Kotz SA (2010) Emotion Speeds up Conflict Resolution: A New Role for the Ventral Anterior Cingulate Cortex? *Cereb Cortex*: bhq157.
35. Steele JD, Christmas D, Eljamel MS, Matthews K (2008) Anterior cingulotomy for major depression: clinical outcome and relationship to lesion characteristics. *Biol Psychiatry* 63: 670–677.
36. Royet JP, Zald D, Versace R, Costes N, Lavenne F, et al. (2000) Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 20: 7752–7759.
37. Blaizot X, Mansilla F, Insausti AM, Constans JM, Salinas-Alaman A, et al. (2010) The human parahippocampal region: I. temporal pole cytoarchitectonic and MRI correlation. *Cereb Cortex* 20: 2198–2212.
38. Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y (2007) The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* 130: 1718–1731.
39. Asari T, Konishi S, Jimura K, Chikazoe J, Nakamura N, et al. (2008) Right temporopolar activation associated with unique perception. *Neuroimage* 41: 145–152.
40. Willems RM, Clevis K, Hagoort P (2010) Add a picture for suspense: neural correlates of the interaction between language and visual information in the perception of fear. *Soc Cogn Affect Neurosci*.
41. Piefke M, Weiss PH, Zilles K, Markowitsch HJ, Fink GR (2003) Differential remoteness and emotional tone modulate the neural correlates of autobiographical memory. *Brain* 126: 650–668.
42. Kampe KK, Frith CD, Frith U (2003) “Hey John”: signals conveying communicative intention toward the self activate brain regions associated with “mentalizing,” regardless of modality. *J Neurosci* 23: 5258–5263.
43. Longe O, Maratos FA, Gilbert P, Evans G, Volker F, et al. (2010) Having a word with yourself: neural correlates of self-criticism and self-reassurance. *Neuroimage* 49: 1849–1856.
44. Schroeter ML, Etrich B, Menz M, Zysset S (2010) Traumatic brain injury affects the frontomedian cortex—an event-related fMRI study on evaluative judgments. *Neuropsychologia* 48: 185–193.
45. Takahashi H, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, et al. (2008) Brain activations during judgments of positive self-conscious emotion and positive basic emotion: pride and joy. *Cereb Cortex* 18: 898–903.
46. Goto Y, Grace AA (2005) Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in goal-directed behavior. *Nat Neurosci* 8: 805–812.
47. Camara E, Rodriguez-Fornells A, Munte TF (2008) Functional connectivity of reward processing in the brain. *Front Hum Neurosci* 2: 19.
48. Buckner RL (2010) The role of the hippocampus in prediction and imagination. *Annu Rev Psychol* 61: 27–48, C21–28.
49. Redish AD, Johnson A (2007) A computational model of craving and obsession. *Ann N Y Acad Sci* 1104: 324–339.
50. Cooper JC, Knutson B (2008) Valence and salience contribute to nucleus accumbens activation. *Neuroimage* 39: 538–547.
51. Coricelli G, Critchley HD, Joffily M, O'Doherty JP, Sirigu A, et al. (2005) Regret and its avoidance: a neuroimaging study of choice behavior. *Nat Neurosci* 8: 1255–1262.
52. Huijbers W, Pennartz CM, Daselaar SM (2010) Dissociating the “retrieval success” regions of the brain: effects of retrieval delay. *Neuropsychologia* 48: 491–497.
53. Paulus MP, Hozack N, Frank L, Brown GG (2002) Error rate and outcome predictability affect neural activation in prefrontal cortex and anterior cingulate during decision-making. *Neuroimage* 15: 836–846.
54. Ernst M, Bolla K, Mouratidis M, Contoreggi C, Matochik JA, et al. (2002) Decision-making in a risk-taking task: a PET study. *Neuropsychopharmacology* 26: 682–691.
55. Huettel SA (2006) Behavioral, but not reward, risk modulates activation of prefrontal, parietal, and insular cortices. *Cogn Affect Behav Neurosci* 6: 141–151.
56. Qin J, Han S (2009) Parsing neural mechanisms of social and physical risk identifications. *Hum Brain Mapp* 30: 1338–1351.
57. Geworski L, Knoop BO, de Cabrejas ML, Knapp WH, Munz DL (2000) Recovery correction for quantitation in emission tomography: a feasibility study. *Eur J Nucl Med* 27: 161–169.

Declarations of interest

None.

FLORENCE VORSPAN¹, LUC MALLET²,
JEAN-CHRISTOPHE CORVOL³, ANTOINE PELISSOLO⁴
& JEAN-PIERRE LÉPINE¹

Service de Psychiatrie, Hôpital Fernand Widal, AP-HP and
Neuropsychopharmacologie des Addictions INSERM U70 –
CNRS UMR8206 Pres-Sorbonne Paris Cité, Paris, France¹,
Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle
Epinière, INSERM UMR_S 975 – CNRS UMR 7225
Université Pierre et Marie Curie, Brain and Spine Institute,
Paris, France², Centre d'Investigation Clinique et Service de
Pharmacologie, Hôpital Pitie-Salpêtrière, AP-HP, Paris,
France³ and Service de Psychiatrie, Hôpital Pitie-Salpêtrière,
AP-HP et Centre Émotion CNRS USR 3246,
Université Pierre et Marie Curie, Paris, France⁴.
E-mail: florence.vorspan@lrh.aphp.fr

References

1. Carter A., Hall W. Proposals to trial deep brain stimulation to treat addiction are premature. *Addiction* 2011; **106**: 235–7.
2. Groiss S. J., Wojtecki L., Sudmeyer M., Schnitzler A. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2009; **2**: 379–91.
3. Kleiner-Fisman G., Herzog J., Fisman D. N., Tamma E., Lyons K. E., Pahwa R. *et al.* Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; **21**: S290–S304.
4. Ulla M., Thobois S., Llorca P. M., Derost P., Lemaire J. J., Chereau-Boudet I. *et al.* Contact dependent reproducible hypomania induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease: clinical, anatomical and functional imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 607–14.
5. Degenhardt L., Bucello C., Mathers B., Briegleb C., Ali H., Hickman M. *et al.* Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction* 2011; **106**: 32–51.
6. Hickman M., Carrivick S., Paterson S., Hunt N., Zador D., Cusick L. *et al.* London audit of drug-related overdose deaths: characteristics and typology, and implications for prevention and monitoring. *Addiction* 2007; **102**: 317–23.
7. Farrell M., Marsden J. Acute risk of drug-related death among newly released prisoners in England and Wales. *Addiction* 2008; **103**: 251–5.
8. Rouaud T., Lardeux S., Panayotisa N., Paleressompoulle D., Cador M., Baunez C. Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; **107**: 1196–200.
9. Mallet L., Polosan M., Jaafari N., Baup N., Welter M. L., Fontaine D. *et al.* for the STOC Study Group. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive–compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008; **359**: 2121–34.
10. Fins J. J., Mayberg H. S., Nuttin B., Kubu C. S., Galert T., Sturm V. *et al.* Misuse of the FDA's humanitarian device exemption in deep brain stimulation for obsessive–compulsive disorder. *Health Aff (Millwood)* 2011; **30**: 302–11.

DEEP BRAIN STIMULATION FOR THE TREATMENT OF ADDICTION

In their recent editorial, Carter & Hall [1] propose that the trial of deep brain stimulation (DBS) for addiction is premature due to expenses, possible risks and the assumed poor scientific rationale of the method in this field. Because our groups have published the first reports on the benefit of DBS of the nucleus accumbens (NAcc) for the treatment of otherwise treatment-resistant addiction [2–5], we would like to take this opportunity to clarify our view on the scientific base for the use of DBS in addiction. Undoubtedly, the invasiveness of the method and the accompanying risks should be kept in mind and always require extensive evaluation (*Primum non nocere!*). A recent comprehensive review of DBS for Parkinson disease [6] estimated the risk of an intracerebral haemorrhage as less than 2%, whereas the Cologne centre reported this rate to be as low as 0.2% [7], with perioperative intricacies cumulating to 4.2%. Adverse effects not related directly to the surgical procedure (assumed cognitive, behavioural or emotional changes) are not generalizable, but are specific to the stimulated target region. Reports on larger (>10 patients) series with NAcc stimulation for obsessive–compulsive disorder and depression are sparse, but none reports adverse permanent changes or impairment [8–11]. Only one study reported mild permanent side effects of the stimulation, such as forgetfulness or difficulties finding words in some patients [10].

The high effect size of improvement in mobility through DBS of the nucleus subthalamicus in Parkinson disease [12], the associated improvement in quality of life led, besides other aspects, to the study of DBS in mental disorders that proved to be refractory to any other treatment options. In the past, specific targets for new indications were chosen based on experiences with lesional procedures. Nowadays, profound hypotheses and translational support, for example by valid animal models, are needed and stipulated before choosing a new target for DBS. In addiction, the use of the NAcc as a novel target for DBS fulfils these criteria: the role of the NAcc in addiction seems to be established (e.g. [13]) and recent valid animal studies show significant induced improvement in cocaine, morphine and alcohol addiction behaviour following DBS of the NAcc [14–17]. Coincidental single-case findings [3] and retrospective inquiries [2] may support the translational generalization to humans. Fewer than 50% of all patients with alcohol addiction achieve long-term abstinence by currently available therapies, and direct as well as indirect costs associated with addiction are very high [18]. By contrast, the few patients who underwent DBS surgery for addiction remained abstinent or had a major reduction of relapses [3–5].

Concluding, the trial of DBS as potential treatment option for alcohol dependence (and potentially other addictions) through large multi-centred studies is reasonable and necessary. With the low risk of harm as described above it is a scientific and ethical imperative (e.g. [19]) to strive for a potentially promising new treatment in a disorder with a high number of patients who cannot be helped otherwise and of whom much too large a number end their lives by committing suicide.

Declarations of interest

None.

JENS KUHN¹, MICHAELA MÖLLER¹,
ULF MÜLLER², BERNHARD BOGERTS²,
KARL MANN³ & THEO O. J. GRÜNDLER⁴

Department of Psychiatry and Psychotherapy,
University of Cologne, Cologne, Germany¹, Department of
Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Medicine,
University of Magdeburg, Magdeburg, Germany², Central
Institute of Mental Health, University of Heidelberg,
Mannheim, Germany³ and Department of
Cognitive Neurology, Max Planck Institute for
Neurological Research, Cologne, Germany⁴.
E-mail: jens.kuhn@uk-koeln.de

References

- Carter A., Hall W. Proposals to trial deep brain stimulation to treat addiction are premature. *Addiction* 2011; **106**: 235–7.
- Kuhn J., Bauer R., Pohl S., Lenartz D., Huff W., Kim E. H. *et al.* Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *Eur Addict Res* 2009; **15**: 196–201.
- Kuhn J., Lenartz D., Huff W., Lee S., Koulousakis A., Klosterkoetter J. *et al.* Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**: 1152–3.
- Müller U. J., Sturm V., Voges J., Heinze H. J., Galazky I., Heldmann M. *et al.* Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation of nucleus accumbens: first experience with three cases. *Pharmacopsychiatry* 2009; **42**: 288–91.
- Kuhn J., Gründler T., Bauer R., Huff W., Fischer A. G., Lenartz D. *et al.* Successful deep brain stimulation of the nucleus accumbens in severe alcohol dependence is associated with changed performance monitoring. *Addict Biol*: in press; 2011.
- Bronstein J. M., Tagliati M., Alterman R. L., Lozano A. M., Volkmann J., Stefani A. *et al.* Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol* 2010; **68**: 165.
- Voges J., Waerzeggers Y., Maarouf M., Lehrke R., Koulousakis A., Lenartz D. *et al.* Deep-brain stimulation: long-term analysis of complications caused by hardware and surgery—experiences from a single centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 868–72.
- Huff W., Lenartz D., Schormann M., Lee S. H., Kuhn J., Koulousakis A. *et al.* Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; **112**: 137–43.
- Greenberg B. D., Malone D. A., Friehs G. M., Rezai A. R., Kubu C. S., Malloy P. F. *et al.* Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; **31**: 2384–93.
- Denys D., Mantione M., Figee M., van den Munckhof P., Koerselman E., Westenberg H. *et al.* Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010; **67**: 1061–8.
- Bewernick B. H., Hurlmann R., Matusch A., Kayser S., Grubert C., Hadrysiewicz B. *et al.* Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010; **67**: 110–6.
- Deuschl G., Schade-Brittinger C., Krack P., Volkmann J., Schäfer H., Bötzel K. *et al.* A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; **355**: 896–908.
- Nestler E. J. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2001; **2**: 119–28.
- Vassoler F. M., Schmidt H. D., Gerard M. E., Famous K. R., Ciraulo D. A., Kornetsky C. *et al.* Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking in rats. *J Neurosci* 2008; **28**: 8735–9.
- Liu H. Y., Jin J., Tang J. S., Sun W. X., Jia H., Yang X. P. *et al.* Chronic deep brain stimulation in the rat nucleus accumbens and its effect on morphine reinforcement. *Addict Biol* 2008; **13**: 40–6.
- Knapp C. M., Tozier L., Pak A., Ciraulo D. A., Kornetsky C. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces ethanol consumption in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; **92**: 474–9.
- Henderson M. B., Green A. I., Bradford P. S., Chau D. T., Roberts D. W., Leiter J. C. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces alcohol intake in alcohol-preferring rats. *Neurosurg Focus* 2010; **29**: E12.
- Konnopka A., König H. H. Direct and indirect costs attributable to alcohol consumption in Germany. *Pharmacoeconomics* 2007; **25**: 605–18.
- Kuhn J., Gaebel W., Klosterkoetter J., Woopen C. Deep brain stimulation as a new therapeutic approach in therapy-resistant mental disorders: ethical aspects of investigational treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; **259**: S135–41.

SCIENCE, SAFETY AND COSTS MAKE DEEP BRAIN STIMULATION FOR ADDICTION A LOW PRIORITY: A REPLY TO VORSPAN ET AL. (2011) AND KUHN ET AL. (2011)

We agree with our critics that deep brain stimulation (DBS) should not be used outside clinical trials and we



Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects

Hans-Jochen Heinze^{1,2}, Marcus Heldmann^{1,2}, Jürgen Voges^{1,3}, Hermann Hinrichs¹, Josep Marco-Pallares^{4,5}, Jens-Max Hopf^{1,2}, Ulf J. Müller⁶, Imke Galazky¹, Volker Sturm⁷, Bernard Bogerts⁶ and Thomas F. Münte^{4*}

¹ Department of Neurology, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany

² Leibniz Institute of Neurobiology, Magdeburg, Germany

³ Stereotactic Neurosurgery, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany

⁴ Department of Neuropsychology, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany

⁵ Institut d'Investigacions Biomèdiques de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona, Spain

⁶ Department of Psychiatry, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany

⁷ Department of Stereotactic and Functional Neurosurgery, University of Cologne, Cologne, Germany

Edited by:

Olivier Bertrand, INSERM, France;
Lyon I University, France

Reviewed by:

Veerle Visser-Vandewalle,
Maastricht University Medical Center,
The Netherlands
Stephane Thobois,
Hôpital Neurologique Pierre
Wertheimer, France

*Correspondence:

Thomas F. Münte,
Department of Neuropsychology,
University of Magdeburg,
Gebäude 24, Universitätsplatz 2,
39106 Magdeburg, Germany.
e-mail: thomas.muente@medizin.
uni-magdeburg.de

The ventral striatum/nucleus accumbens (NAcc) has been implicated in the craving for drugs and alcohol which is a major reason for relapse of addicted people. Craving might be induced by drug-related cues. This suggests that disruption of craving-related neural activity in the NAcc may significantly reduce craving in alcohol-dependent patients. Here we report on preliminary clinical and neurophysiological evidence in three male patients who were treated with high frequency deep brain stimulation of the NAcc bilaterally. All three had been alcohol-dependent for many years, unable to abstain from drinking, and had experienced repeated relapses prior to the stimulation. After the operation, craving was greatly reduced and all three patients were able to abstain from drinking for extended periods of time. Immediately after the operation but prior to connection of the stimulation electrodes to the stimulator, local field potentials were obtained from the externalized cables in two patients while they performed cognitive tasks addressing action monitoring and incentive salience of drug-related cues. LFPs in the action monitoring task provided further evidence for a role of the NAcc in goal-directed behaviors. Importantly, alcohol-related cue stimuli in the incentive salience task modulated LFPs even though these cues were presented outside of the attentional focus. This implies that cue-related craving involves the NAcc and is highly automatic.

Keywords: local field potentials, intracranial recordings, deep brain stimulation, addiction, reward processing, action monitoring, nucleus accumbens

INTRODUCTION

Addiction, in particular to alcohol, is among the ten leading causes of disability in the world, placing an enormous emotional, social, and financial burden on society. Psychotherapeutic as well as pharmacotherapeutic interventions in addiction are not very successful, with relapse occurring in up to 80% of patients with severe alcohol addiction.

Clinicians, psychologists, and neurobiologists have tried to explain why addictive behaviors, once acquired, seem to be almost undeleatably engraved in the addict's brain. The concept of "wanting" [used in quotes as, for example, by Berridge and Robinson (Berridge and Robinson, 2003; Robinson and Berridge, 2008)] has featured prominently in this regard. It refers to an underlying implicit and objective motivation process, incentive salience, and can be dissociated from hedonic aspects of addiction (termed "liking"). "Wanting" but not "liking" can explain compulsive drug intake even in situations in which the addict does not expect to experience a positive affect. On the neurobiological level, "wanting" has been explained by long-lasting sensitization changes in brain mesolimbic systems, sometimes also termed drug memory. The incentive-sensitization

theory of addiction proposed by Berridge and Robinson combines neural sensitization and incentive salience concepts. It has been found that following alcohol or drug intake dopamine is released in the ventral striatum/nucleus accumbens (NAcc) (Koob and Le, 1997; Everitt et al., 2001; Everitt and Robbins, 2005; Koob and Le, 2008). Moreover, much like the mechanisms involved in reward prediction in animals, NAcc dopamine release attributes "incentive salience" to drug-associated cues (Robinson and Berridge, 2008). This cue-induced dopamine release, then, is thought to mediate "wanting" of alcohol or other drugs of abuse. Furthermore, through the alcohol-induced stimulation of dopamine release, a down-regulation of striatal dopamine D2 receptors occurs which may underlie the neural sensitization (Volkow et al., 1996). Indeed, alcohol-addicted patients with downregulated dopaminergic neurotransmission in the ventral striatum are at a higher risk for relapse (Dettling et al., 1995; Heinz et al., 1996; George et al., 1999).

Even though the view of the NAcc as the "Universal Addiction Site" (Dackis and O'Brien, 2001) may be an oversimplification, the NAcc is thus placed at a central place in orchestrating the events related to the "wanting" of alcohol on the one hand and drug-induced neural

sensitization on the other hand. Anatomically, the NAcc receives inputs from the prefrontal cortex on the one hand and limbic structures such as the hippocampus and amygdala on the other (Groenewegen et al., 1999; Ikemoto and Panksepp, 1999). This circuitry allows for the integration of contextual information arising from hippocampus and emotional information coming from the amygdala with cognitive information supplied by the PFC in the selection of goal-directed behaviors in general (Grace, 2000) and behaviors related to drug “wanting” in particular, which is why the NAcc has been called a limbic-motor interface (Mogenson et al., 1980).

If the NAcc is a major brain site for the upholding of addictive behaviors, the question arises whether it might be possible to neurosurgically interfere with NAcc processing in order to alleviate drug addiction. Indeed, in a case series of 28 drug-addicted patients, Gao et al. (2003) reported on bilateral ablation of the NAcc core region in an effort to interfere with mesolimbic dopamine transmission. With complete remission in 7 patients, alleviation of withdrawal symptoms in 10 further patients, and poor outcome in 2 patients (outcome in 9 patients was not analyzed or lost for follow-up), the procedure was quite successful. The authors reported complications in six patients (personality change, $n = 2$; temporary memory loss, $n = 4$), however, which seems unreasonably high. Recently, Stelten et al. (2008) reviewed the current evidence on neurosurgical procedures in addiction. In addition to the Gao et al. (2003) study, a small number of studies investigated the possible beneficial effects of cingulotomy, hypothalamotomy, and ablation of the substantia innominata. Of these procedures, only cingulotomy has been performed in a reasonable number of patients with apparent success.

In other neuropsychiatric conditions, ablative interventions have been replaced by electric stimulation via permanently implanted electrodes (deep brain stimulation, DBS). DBS has the advantage of being adjustable, with stimulation parameters such as amplitude, frequency, width of the stimulating pulse, and (in multicontact electrodes) the location being under control of the clinician. Moreover, the procedure is nondestructive, carries a very low operative risk and is reversible, making it a very attractive treatment option. DBS treatment with high frequency stimulation is best established in Parkinson's disease (PD) in which the nucleus subthalamicus (Benabid et al., 2005; Benabid, 2007), globus pallidus internus (GPI), and ventral intermediate part of the thalamus (Diederich et al., 2008) have been the preferred targets. The GPI has also been targeted for dystonia. The DBS procedure has also been demonstrated to be a promising treatment of Cluster headache (Bussone et al., 2007; Bartsch et al., 2008) with the posterior inferior hypothalamus serving as a target. The hypothalamus has also been used as a target in severe obesity (Hamani et al., 2008).

With regard to psychiatric conditions, small clinical studies have used DBS in obsessive-compulsive disease (OCD), treatment resistant depression (TRD), and Tourette syndrome (TS), even though the status of the latter as a psychiatric disease might be debatable (Larson, 2008). While other target regions, such as the subgenual anterior cingulate gyrus for TRD (Mayberg et al., 2005), the anterior limb of the internal capsule (Nuttin et al., 2003; Abelson et al., 2005) and the subthalamic nucleus (Mallet et al., 2002, 2008) in OCD, and various regions of the thalamus and the globus pallidus in TS (Visser-Vandewalle et al., 2003;

Diederich et al., 2005; Houeto et al., 2005; Ackermans et al., 2006) have been targeted, the NAcc has been argued to be a suitable site for all of these conditions (Sturm et al., 2003; Kuhn et al., 2007b; Schlaepfer et al., 2008). For example, Schlaepfer et al. (2008) conceptualized “depression as a dysfunction of specific brain networks that mediate mood and reward signals, in particular, the cortical–limbic–thalamic–striatal network” and therefore argued for stimulation of the NAcc. In OCD, a series of four patients with active contacts in the NAcc has been published of whom three were reported to have had a nearly total recovery (Sturm et al., 2003). This small series is of particular importance as it has often been stressed that OCD and addiction have not only behavioral parallels, i.e., compulsive actions and compulsive drug intake, but also neurobiological parallels such as dopaminergic dysfunction in the ventral striatum (Perani et al., 2008).

With regard to the possible efficacy of DBS in addiction, a case report of Kuhn et al. (2007a) is particularly noteworthy. These authors treated a 54-year-old patient with severe anxiety disorder complicated by secondary depressive disorder and alcohol dependency by bilateral DBS of the NAcc with the aim to alleviate anxiety and depression. Whereas the patient experienced only a moderate reduction of his anxiety disorder and depression, he showed a remarkable reduction of alcohol intake such that 1 year after surgery he consumed alcohol only occasionally. This observation suggests that stimulation of the NAcc can in fact counteract the processes of incentive salience deemed to be important in alcohol dependence. This suggestion is further supported by a recent animal study carried out in rats (Vassoler et al., 2008). In this study, it was found that DBS of the NAcc (shell region) significantly attenuated the reinstatement of drug seeking. Control experiments showed that this effect was specific for the NAcc, as DBS of the dorsal striatum did not affect cocaine reinstatement. Also, the effect was specific for the drug, as DBS to the NAcc did not alter food seeking behavior. Thus, DBS to the NAcc in addiction appears to be specific both in terms of the stimulation location and in terms of the attenuation of “wanting” a specific substance.

Against this background our group decided to carry out a small clinical trial employing bilateral DBS in the NAcc in patients with severe and treatment resistant alcohol abuse. Obviously, the main objective of the study is to assess the efficacy and safety of DBS as a treatment option for severe addiction. In addition, DBS implantation offers also the opportunity to obtain electrophysiological recordings from NAcc and thus allows us to test predictions of the incentive salience theory of addiction. Indeed, it has been shown recently that recordings from the NAcc in the course of DBS-treatment of OCD (Münte et al., 2007, 2008) or TRD (Cohen et al., 2009) can be used to assess the structure's role in action monitoring (Münte et al., 2007) and reward processing (Cohen et al., 2009). Details regarding the target selection are described in Section “Neurosurgical Approach” and in Sturm et al. (2003).

To date, five patients have been enrolled in the study and have been followed up for a reasonable time-period. We will first briefly review the clinical results obtained so far and will then present some exemplary data from invasive recordings obtained perioperatively. We will briefly present qualitative clinical data from three patients and will also present some preliminary data regarding invasive recordings from the NAcc.

CLINICAL STUDY

STUDY DESIGN

The study is designed to include a total of 10 patients with therapy resistant alcohol dependency (DSM IV 303.90, ICD 10 F10.2). Inclusion criteria are: male gender, age 25–60 years, finished detoxification and subsequent period of abstinence of at least 2 weeks. Moreover, the patients are required to have demonstrated treatment failures of at least two inpatient programs of at least 6 month duration, failure of anti-craving substances (e.g., acamprosate, naltrexone), failure of community and self-help programs. Moreover, patients are required to have had at least 10 years of schooling and, in addition, a finished apprenticeship or higher education. Patient with less education are excluded at this point, because we wanted to ensure that the participants clearly understand the procedures and their associated risks and are also able to participate in the psychological tests before and after the implantation procedure. Patients are excluded, if they meet any of the following criteria: seizures during the detoxification phase, high score on neuroticism scales, antisocial personality disorder (as determined by a PCL-R score >20), clinically significant impairments on a neuropsychological test battery (including the German version of the Wechsler Adult intelligence test, a vocabulary test, the German version of the Rey Auditory Verbal Learning Test, the Trail Making Test, a German version of the Stroop test and a test of executive function: LPS-subtest 3). Further exclusion criteria were circumscribed brain damage or marked atrophy on MRI, alcohol-related personality change, and use of additional addictive substances. These inclusion/exclusion criteria were evaluated by an external physician specialized in the treatment of substance abuse.

At the point of writing this article, three patients have been successfully operated and followed up for more than 14 months. A fourth had been implanted but electrodes had to be removed because of an infectious complication.

NEUROSURGICAL APPROACH

Procedures to localize the ventro-caudo-medial accumbens have been worked out by one of us (Volker Sturm) together with the neuroanatomist Jürgen Mai, University of Düsseldorf, Germany (not yet published in detail). In brief, the stereotactic coordinates have been slightly changed compared to those first described by Sturm et al. (2003). The target was defined as the point 2 mm rostral to the anterior border of the anterior commissure at the level of the mid-sagittal plane, 3–4 mm ventral and 6–8 mm lateral of the midline. These are standard-coordinates which have to be modified according to the individual planning-MRI. An important landmark is the vertical limb of Broca's diagonal band which can be clearly visualized in coronal MRI-scans. The target was placed 2–2.5 mm lateral of this structure.

Using a deep fronto-lateral approach, the two distal contacts of the DBS-electrode are placed in the caudo-medial accumbens, the third contact within the transition-area to the medial border of the abutting internal capsule and the highest, i.e., fourth connection point in the most medial part of the capsule or in the transition area to the caudate. The contacts within the NAcc are placed in the caudo-medial part which according to histochemical criteria represents the remnant of the shell area in the primate. Different from rodents, the shell area has regressed in the primate

and is no longer clearly distinguishable, except for the fact that it carries the typical receptors. It is densely equipped with D1–D3 and opiate receptors, as well as with receptors for a multitude of bioactive proteins and peptides. For reasons elaborated elsewhere (Sturm et al., 2003) the target area appears to be a highly relevant part of the mesolimbic reward-system and thus may constitute a suitable target from which addiction may be influenced.

Electrode-implantation (Medtronic Quad 3389) was performed in local anesthesia in the awake patients by Jürgen Voges after presurgical planning using high resolution T1-weighted MRI-scans. The correctness of the electrode-localization was been verified by stereotactic x-ray imaging, fused with the planning-MRI in each case. Electrode leads were externalized postoperatively allowing electrical test stimulation with different parameters and the recording from the depth contacts in different psychological tasks. Subsequently, electrode-cables were connected to an impulse-generator located beneath the left pectoral muscle (Kinetra, Medtronic®) similar to a cardiac pacemaker. Details regarding the stimulation protocols in the different patients can be found elsewhere (Müller et al., in press).

PATIENTS

More detailed clinical information is given in Müller et al. (in press). Three male patients participated in the study. Patient HM (age 36) had started to drink alcohol at age 12 and had a family history of alcoholism (father and two uncles). Prior to the operation the daily dose of alcohol amounted to two to three 0.7-l bottles of hard liquor per day. More than 60 inpatient detoxification treatments and three prolonged withdrawal therapies had been unsuccessful as well as treatment with acamprosate. The patient was implanted on October 5, 2007 and has been abstinent since then. There were no psychological changes after the operation. The patient reported to have no craving symptoms and that he is thus able to derive pleasure from daily activities of life. He has found a job and has established new social contacts.

Patient GM (age 37) had started to drink alcohol at age 11 and had a positive family history (father, mother, several other relatives). His first detoxification treatment was at age 15 and he took part in three prolonged withdrawal therapies of 3 months duration each. Acamprosate treatment had to be discontinued because of side effects. The longest period of abstinence prior to the operation had lasted 3 months during which the patient had experienced massive craving and intense reactions to alcohol-related cues. Following the operation (January 13, 2008) this patient experienced a period of hypomania which stopped after stimulation parameters were changed. The patient has been abstinent since the operation and reports a complete reduction of his reaction to alcohol-related cues and craving.

Patient TM (age 40) had been alcohol-dependent since age 18 and had a positive family history (father). Numerous withdrawal therapies had been unsuccessful. In 2005 he was sentenced to a jail sentence of 3 years during which he continued to drink. The preoperative MRI was unremarkable except for a small signal-intensity in the right temporal region, most likely a residual change after a contusion. The patient was operated on September 13, 2007 and showed no psychological abnormalities in the postoperative period. He was fully abstinent until September 2008. Subsequently,

he has experienced short periods of relapse of 1–2 weeks duration (10 weeks in the past 16 months). The patient remarked that he had never felt as good as currently and reported a considerable reduction in his reaction to alcohol-related cues.

INVASIVE ELECTROPHYSIOLOGY

ELECTROPHYSIOLOGICAL RECORDING PROCEDURES

Intracerebral recordings could be obtained after the operation, as the leads coming from the DBS-electrodes were externalized for several days before they were connected with the stimulator located beneath the pectoral muscle in a second small operation. The DBS electrode hosts four contacts (labeled 0, 1, 2, 3) located as specified in Section “Neurosurgical Approach.” Bipolar recordings between two contacts of the electrode were obtained. The greatest distance between contacts (0–3) is about 8 mm.

In addition we also obtained surface EEG activity (Fz, F3, F4, Cz, Pz, P3, P4 referenced to the right mastoid process). All signals were acquired at a bandwidth of 0.01–100 Hz and data were sampled at 256 points/s. Data analysis was performed using EEGLab and ERPLab software running under Matlab. To assess differences between conditions in single patient data, we employed a nonparametric statistical test implemented in Matlab as suggested in Maris and Oostenveld (2007). In brief, given two experimental conditions (condition A and condition B) we first computed the *t* statistic for them by using the mean and standard deviation among trials. We then randomly assigned the trials to one of the conditions maintaining the same number of trials per condition as in the experimental dataset and computed the test statistic for this random partition. We repeated this procedure 1000 times to obtain the histogram of the distribution of the single trials and calculated the proportion of random partition with a *t* statistic greater than the one in the experimental condition. This proportion will be the *p*-value of our effect. If the *p*-value is smaller than the critical alpha level (0.01) we concluded that the two conditions were significantly different. We employed this procedure for successive 20 ms time-windows from the onset of the stimulus until 600 ms poststimulus.

For the action monitoring study, we also examined time-frequency behavior of the electrical activity (see Marco-Pallares et al., 2008, for a more extensive description). To this end 4-s epochs were generated (2000 ms before and after the stimulus-onset). Epochs exceeding $\pm 50 \mu\text{V}$ in EOG or EEG were removed from further analysis. Single-trial data was convoluted using a complex Morlet wavelet:

$$w(t, f_0) = \left(2\pi\sigma_f^2\right)^{-1/2} e^{\frac{-t^2}{2\sigma_f^2}} e^{2i\pi f_0 t}$$

with the relation f_0/σ_f [where $\sigma_f = 1/(2\pi\sigma_t)$] set to 6.7 (Tallon-Baudry et al., 1997). Changes in time varying energy (square of the convolution between wavelet and signal) in the studied frequencies (from 1 to 40 Hz; linear increase) with respect to baseline (–300 to 0 ms with regard to stimulus onset) were computed for each trial and averaged separately for error and correct trials.

ACTION MONITORING STUDY

This study is a replication of an earlier experiment of our group (Münte et al., 2007) in a patient who underwent insertion of a DBS electrode in the right NAcc for the alleviation of severe OCD. We

will just briefly summarize the motivation of the experiment here and refer the reader to our previous paper for more information.

Human actions are not error-free, which is why error-detection and correction are key cognitive processes. Both, electrophysiological and neuroimaging studies have provided evidence for a human action monitoring system. Importantly, response-locked event-related potentials (ERPs) feature a mediofrontal negativity in response to erroneous but not to correct button presses, termed the error-related negativity (ERN) that is believed to be generated in the anterior cingulate cortex (Falkenstein et al., 1990; Gehring et al., 1993; Luu and Tucker, 2001; Rodriguez-Fornells et al., 2002; Ullsperger and von Cramon, 2003; Rollnik et al., 2004). The ERN has been firmly established as a robust and reliable marker of error detection and has been used to assess changes in action monitoring in a number of neuropsychiatric diseases, such as depression, OCD or mediofrontal brain damage. Theoretical accounts have proposed that the ERN is driven by reinforcement learning signals originating in the mesencephalic dopamine system (MDS, Holroyd and Coles, 2002). This system modulates the activity of the anterior cingulate cortex. An error, detected by comparing an internal “efference copy” of an ongoing action with the action goal, is thought to lead to a phasic decrease in dopamine release and thus to the elicitation of an ERN in the ACC. In our earlier study, we had used a typical flanker task comprising the rapid presentation of letter-strings (HHHHH, SSSSS, HHS HH, SSHSS) with the center letter requiring a button press with either the left hand (for letter S) or the right hand (for letter H). Importantly, incongruent flanker letters induce a high number of performance errors. Given that the midbrain dopaminergic system projects not only to the medial frontal cortex but also to NAcc which is richly innervated by dopaminergic input from the midbrain, we expected that an error signal should be detectable in the local field potential in the NAcc. This was in fact the case in a 39-year-old male patient with OCD who showed clear error-related modulations of the LFP which preceded surface activity by 40 ms. We interpreted this finding as an indication for an involvement of NAcc in error processing and action monitoring and further proposed that the error information received by the NAcc might be used to weigh the information coming from limbic and prefrontal regions in order to shape goal directed behavior.

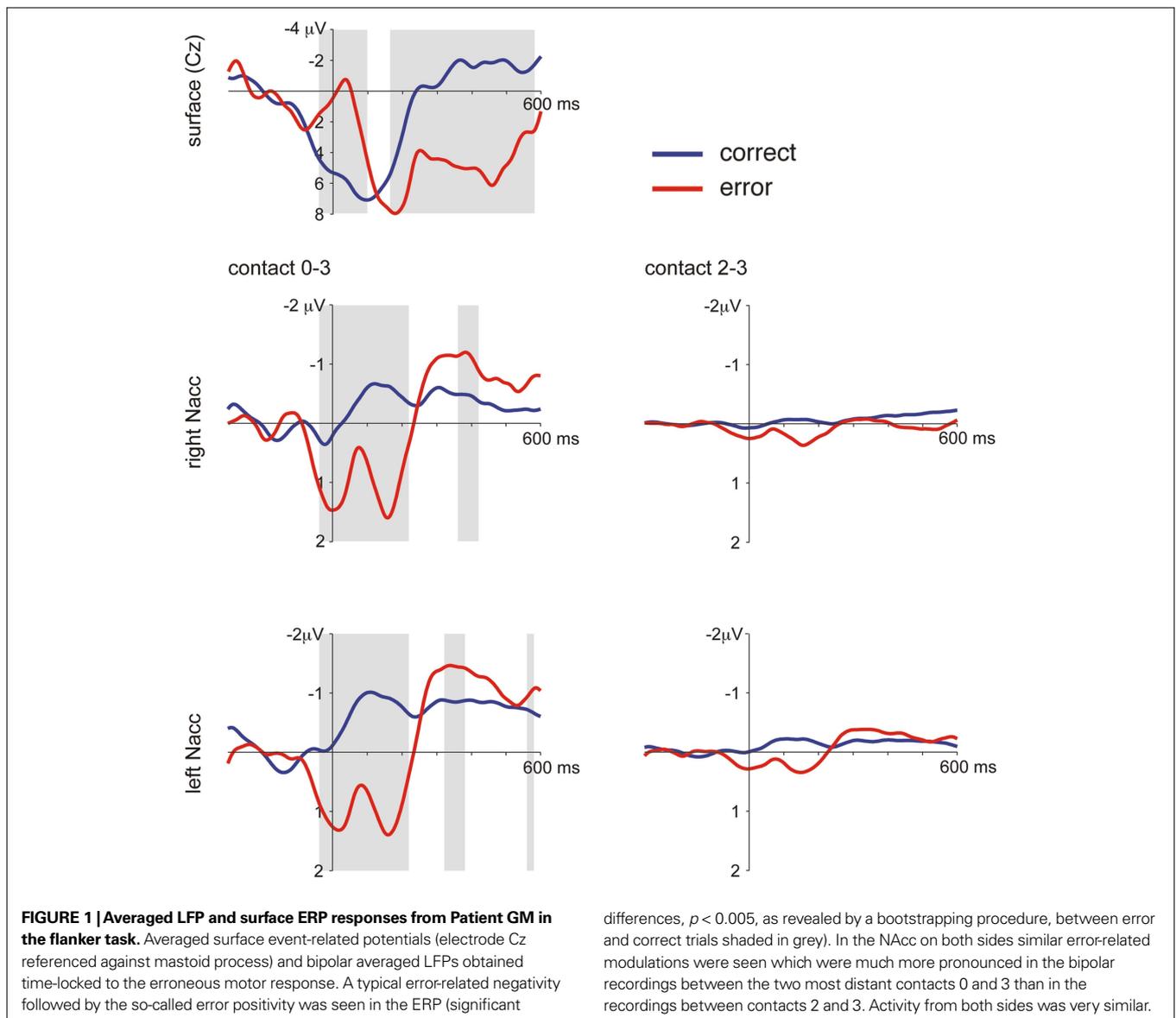
We repeated this experiment in patient GM. Unlike our earlier study in which recording was restricted to a short period during the actual operation and to the right NAcc (as no electrode was inserted on the left), we were able to record postoperatively for an extended period of time and from both sides. A total of 880 stimuli (350 congruent, duration 100 ms, stimulus onset asynchrony 900–1100 ms) were presented over a period of 20 min. The behavioral pattern seen in this patient was similar to that seen in many healthy controls: Reaction times were shorter for errors than for correct trials (311 ms errors vs. 409 ms correct) but similar for correct compatible and correct incompatible trials (414 ms compatible vs. 406 ms incompatible). Overall error-rate was 13.3% and thus within the range typically seen in this flanker paradigm. Incompatible trials led to a higher error-rate than compatible trials (12.2% compatible vs. 17.8% incompatible). We also computed post-error slowing (PES) as an index of behavioral adaptation after a performance error (Marco-Pallares et al., 2008). The PES effect amounted to 72 ms which compares to 28 ms (SD 40) observed in a group of 41 normal

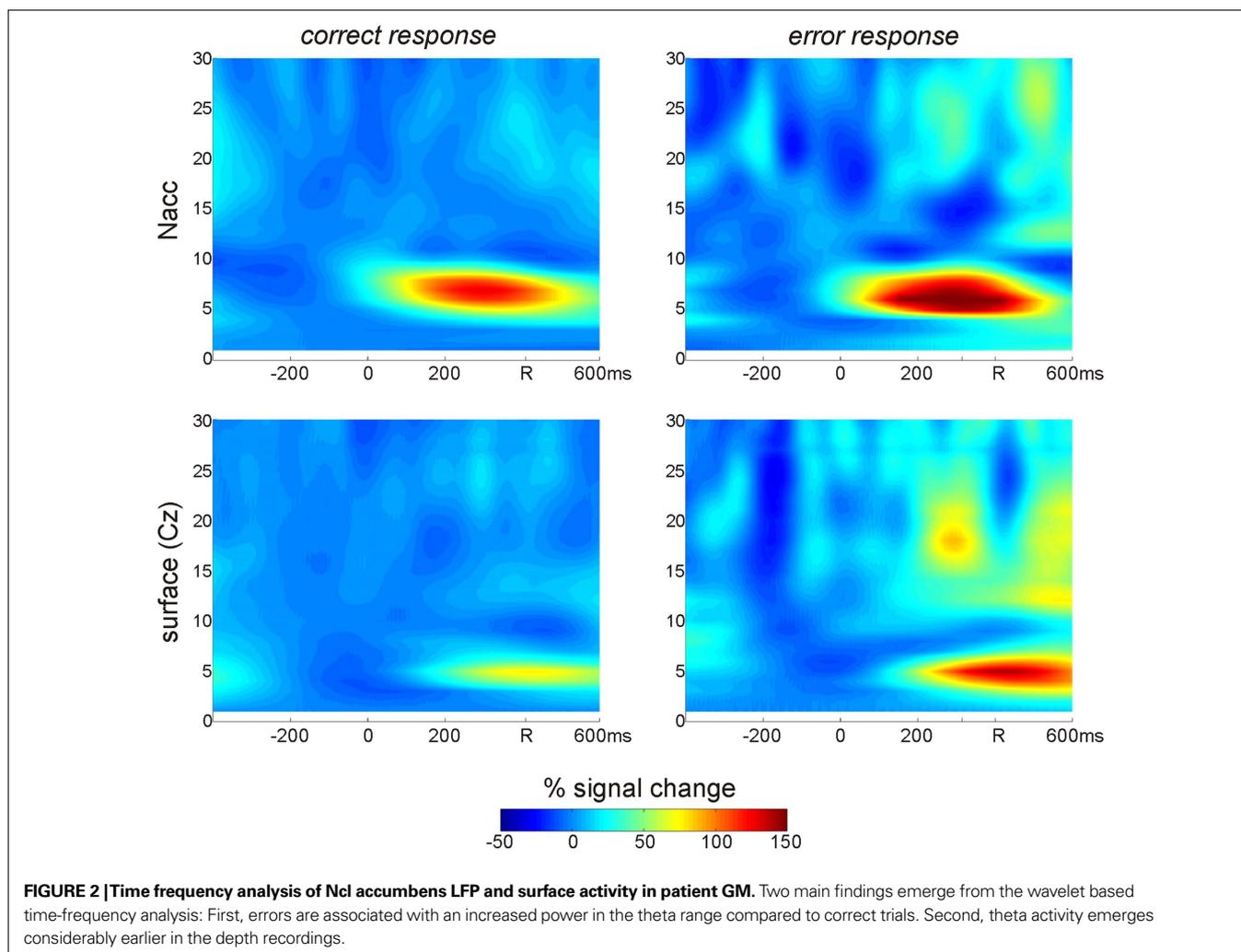
subjects in our laboratory using the same paradigm. Averaged LFP and surface ERP data are shown in **Figure 1**.

The present findings corroborate our previous data obtained in a patient suffering from severe OCD which further strengthens our hypothesis that the NAcc is specifically involved in error processing and action monitoring (Münte et al., 2007). In our earlier investigation we had recorded intraoperatively from the tip of an exploration-electrode which was referenced to its guiding tube. The fact that similar findings were obtained in the current investigation using a bipolar montage between different contacts of the final DBS-electrode rules out the possibility that the activity is caused by volume conduction from distant sources (e.g., the ACC). Moreover, in the OCD patient we used cross-correlation analysis comparing depth and surface activity and demonstrated that error-related modulations in the NAcc preceded the surface activity by 40 ms. A similar time-lag was also found in the present patient (39 ms, max. r 0.28, right ACC contacts 0–3 vs. surface)

which further supports the local generation in NAcc. The time-lag can also be appreciated in the time-frequency analysis which is provided in **Figure 2**. In addition to an increase of theta-power which is clearly visible in the data from the NAcc contacts 0–3 as well as in the surface data (Cz referenced to the mastoid process) it is also apparent that the theta response arises earlier in the depth recordings.

Action monitoring has conceptually been linked to reinforcement learning processes which are assumed to lead to phasic changes of dopaminergic activity emanating from the MDS and projecting to cortical structures including anterior cingulate cortex and the ventral striatum (Holroyd and Coles, 2002). The NAcc has been implicated with the integration of contextual (from hippocampus) and emotional (from amygdala) information with cognitive information supplied by the PFC (Goto and Grace, 2005; Grace et al., 2007). This circuit is important for the instantiation of goal-directed behaviors and has also been implicated in the drug seeking.





INCENTIVE SALIENCE STUDY

As pointed out in the introduction incentive salience might be one mechanism supporting drug addiction. Drug-related stimuli may induce craving in addicted patients, prompting drug-seeking behavior. The neural mechanisms of craving have been investigated by presenting drug-related cues to addicted persons. In a number of studies cue-related activation in the ventral striatum has been observed (Kilts et al., 2001; Kilts et al., 2004; Myrick et al., 2004; David et al., 2005). For example, Braus et al. (2001) presented alcohol-associated cues to alcohol-dependent and control participants during functional MRI and observed activation of the ventral putamen in the former but not in the latter. Moreover, stronger activation to alcohol-related cues predicted relapse during the subsequent 3 months. Animal studies have revealed a complex network of brain areas involved in the motivational processes underlying addiction (for a recent review, see Kelley, 2004). Thus, it is not surprising that imaging studies on drug-cue induced craving have similarly revealed multiple brain areas activated including the perigenual and ventral anterior cingulate gyrus, the dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex, insula, hippocampus, amygdala, and the ventral tegmental area (VTA, see Sinha and Li, 2007, for a review). As an example for VTA activation, Zijlstra et al. (2009)

investigated detoxified opioid addicts and control subjects who were exposed to neutral, pleasant and heroin-related images while functional MRI was performed. Opioid-dependent subjects showed greater activation in the hippocampal region and subcortical limbic structures in response to heroin-related stimuli and moreover regression analyses showed a positive association between cue-elicited craving and VTA activation in response to heroin-related stimuli.

Interestingly, Myrick et al. (2008) further strengthened the role of the ventral basal ganglia in cue-induced craving by investigating the effect of anti-craving drugs (naltrexone, ondansetron hydrochloride) on behavioral indices of cue-induced craving and associated ventral striatum activation. Treatment decreased craving for alcohol. Moreover, naltrexone alone, ondansetron alone or their combination decreased alcohol cue-induced activation of the ventral striatum.

Previous studies of cue-related craving have either used active or passive viewing of the drug-related cue stimuli. Passive viewing has been suggested to be preferable to active viewing (Heinz et al., 2004) as rating or other cognitive tasks have been shown to reduce affective neural responses (Taylor et al., 2003). However, even passive viewing may engage active evaluation processes by

the participant. We therefore decided to use a visual search task in which alcohol-related cues occurred outside the focus of attention. The task was adapted from previous studies addressing visual selection processes (Woodman and Luck, 1999; Hopf et al., 2000). A typical stimulus is shown in **Figure 3** and the task is explained in the accompanying legend.

Thus, the present experiment not only made the alcohol-related cue stimuli task-irrelevant but by presenting the target stimulus always contralaterally of the alcohol-related cue the latter was also presented outside of the attentional focus of the participant. If any differential activity for trials with alcohol-related vs. neutral distracter items is seen in the depth-activity from the NAcc in this paradigm, this would speak in favor of an automatic activation of the ventral striatum/NAcc by drug-related information.

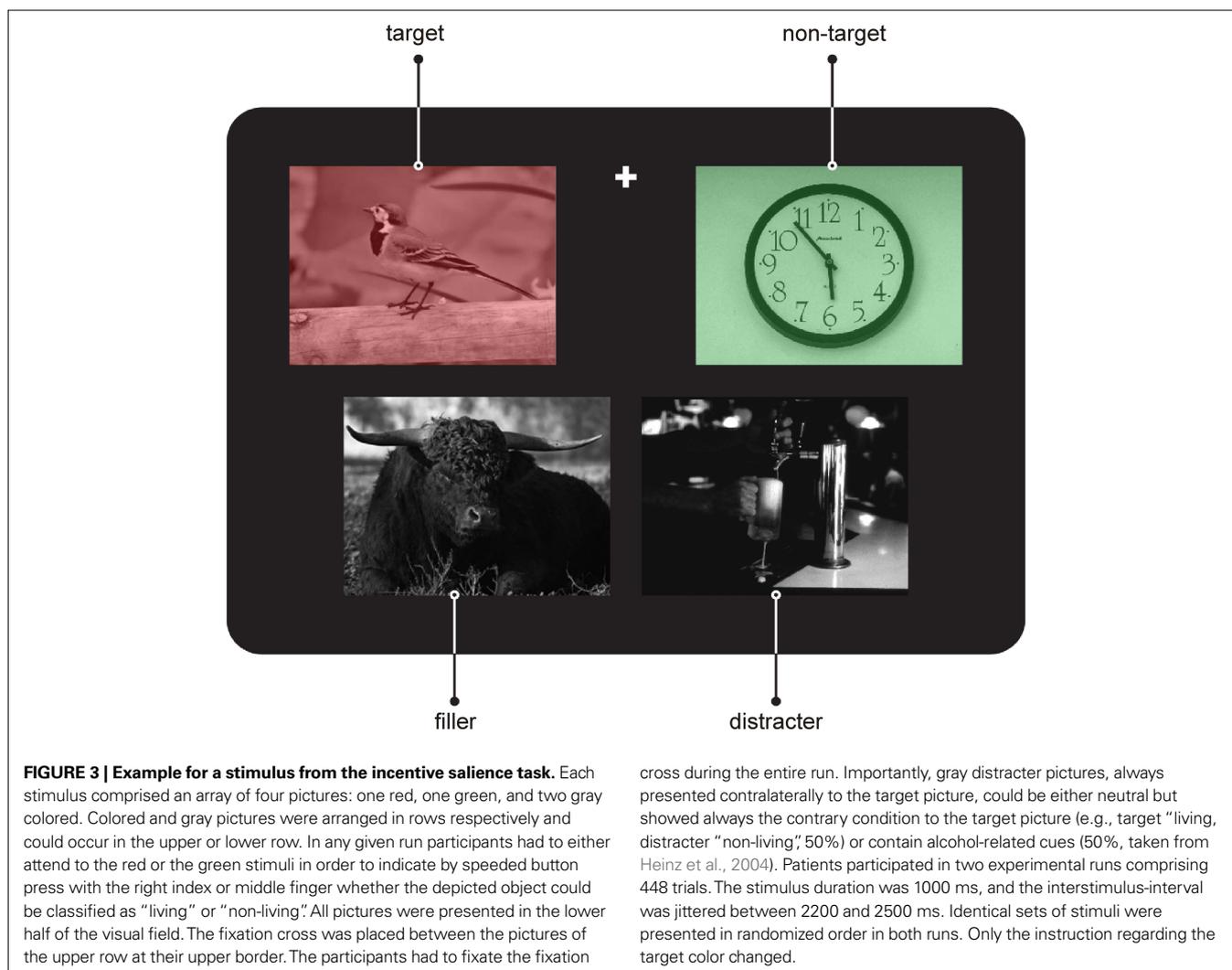
This is in fact what we found in the two patients that so far have been investigated with this paradigm. As illustrated in **Figure 4** showing LFP waveforms obtained from the left NAcc (bipolar recording between contacts 0–3), a rather early difference between the waveforms obtained to stimulus-arrays with a neutral distracter and those with an alcohol-related distracter emerged. Unlike the action monitoring task, which showed very similar

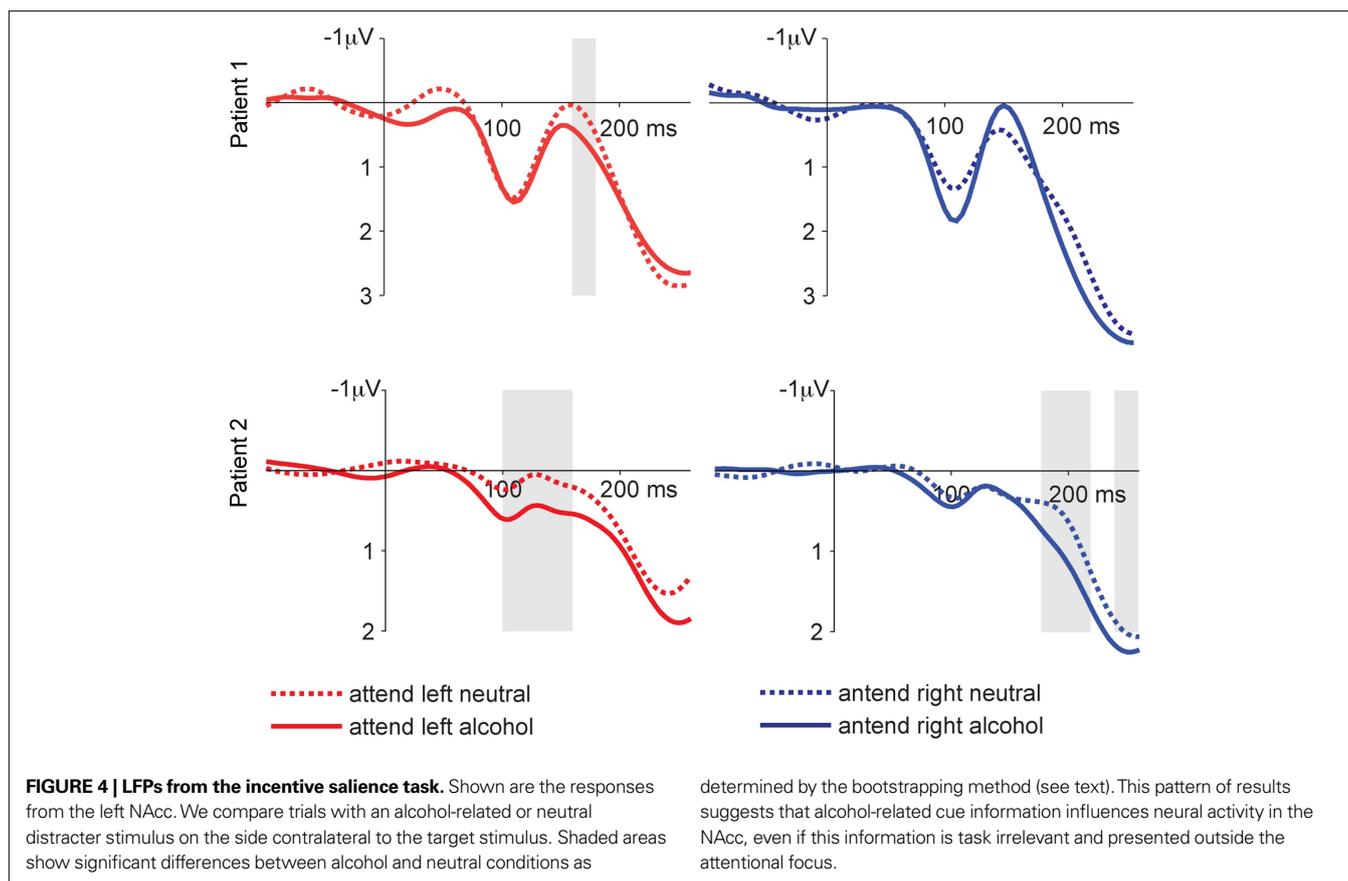
results for the left and right NAcc, we did not observe reliable differences between the two conditions in the right NAcc in the incentive salience task.

It has been suggested that dopamine release in the NAcc attributes “incentive salience” to drug-associated stimuli, increasing motivational value and attentional processing of drug-related cues (Robinson and Berridge, 2008). Moreover, such cue-induced dopamine release is thought to lead to drug “wanting” rather than drug “liking” (Berridge and Robinson, 2003). We postulate that the LFP changes in our two patients reflect cue-induced dopamine-dependent activity. As previous functional imaging results (Heinz et al., 2004), these results underscore the role of the NAcc in mediating incentive salience. Our particular paradigm led to a strong focus of visual attention. The fact that alcohol-related cues were able to drive NAcc activity even when presented outside the attentional focus suggests that these cues are processed in a highly automatic fashion and thus might overwhelm the addicted person.

GENERAL DISCUSSION

As outlined in the introduction, relapse rates among human alcohol addicts are discouragingly high. For alcohol as well as other drugs such





as cocaine, craving-induced relapse has been shown to be induced by stressful life events, environmental stimuli previously associated with drug taking, or re-exposure to the drug itself (Spealman et al., 1999; Goeders, 2002; Epstein et al., 2006; Schmidt et al., 2006).

In the introduction we have outlined a few arguments for a role of the NAcc in cue-induced craving. Also, in animal experiments making use of the reinstatement paradigm, which uses the administration of relatively low doses of a drug to reinstate drug-seeking behavior, it has been shown that the NAcc (in particular the shell region) is an important locus for reinstatement of drug-seeking behavior (Bachtell et al., 2005; Schmidt et al., 2005; Anderson et al., 2006; Schmidt et al., 2006).

That the shell rather than the core is important in addiction follows from the connectivity of these two parts of the NAcc. Whereas the core region interacts with the extrapyramidal motor system, the shell region is intimately connected with major relays of the limbic system. Because addiction is thought to be based on a dysregulation of a circuit comprising the dopaminergic midbrain, ventral striatum (including NAcc), amygdala and septal nuclei, as well as prefrontal and cingulate cortical areas, the shell region seems most important for addiction. It has to be pointed out that the core-shell-dichotomy has been elaborated mainly in rodents, whereas in man both parts are less well characterized (see also Section “Neurosurgical Approach”). Heimer (2000) has convincingly pointed out that the shell region is confined to the ventro-medial margin of the nucleus which explains our choice of the target location. The shell region receives a strong dopaminergic input from the

VTA and also input from the baso-lateral amygdala via the ventral amygdalofugal pathway (Alheid et al., 1998; de Olmos and Heimer, 1999). Its main output connections comprise the pallidum, dorsal striatum, mediodorsal thalamus, mesolimbic dopaminergic areas as well as frontal cortical areas including the cingulate cortex. Because of its position, NAcc may act as a gate-keeper weighting inputs from limbic and prefrontal areas under dopaminergic control to elicit goal directed behaviors. In addiction as well as in obsessive-compulsive disorder, inadequate function of the NAcc may result in obsessive repetition of addictive or obsessive behaviors.

This suggests that the disruption of NAcc activity might attenuate craving induced by drug-related cues or even low doses of the drug itself. The results of our pilot study give support to this notion both on clinical and on neurophysiological grounds: Clinically, all three patients who had experienced numerous relapses and had been unable to stay away from alcohol prior to the DBS operation improved greatly. Notably, all three patients reported a marked to nearly complete reduction of craving. Our neurophysiological results in the incentive salience paradigm suggest that the NAcc is indeed sensitive to alcohol-related cues. What is more, such drug-related cues seem to be able to induce activity changes in the NAcc even when presented outside of the focus of visuo-spatial attention. This implies that the induction of craving is highly automatic. It is noteworthy that the effects of alcohol-related distracters were confined to the left NAcc. At present we have no explanation for this lateralization. Lateralized effects in the basal ganglia have been described with regard to pathological gambling, however, Cilia et al.

(2008) examined resting state activity using ^{99}Tc SPECT and found overactivity of a right hemisphere network comprising orbitofrontal cortex, hippocampus, amygdala, insula, and ventral pallidum. They concluded that pathological gambling is a “behavioral” addictive disorder induced by drug-induced mesocorticolimbic overstimulation. By contrast, Steeves et al. (2009), studying dopamine release in the ventral striatum using [^{11}C] raclopride PET found that PD patients with pathological gambling released dopamine bilaterally, whereas patients without pathological gambling showed only left-sided unilateral release in a gambling task. Thus, further studies are necessary to test whether lateralization patterns are stable in addiction. Recordings from the NAcc in the action monitoring paradigm further strengthen the role of the NAcc in the monitoring and control of behavior.

From a clinical point of view we consider all three patients to be responders at this point in time. A more definite assessment of

the clinical efficacy of the procedure will require a larger number of patients and an extended follow-up. Our preliminary results together with earlier findings in humans (Gao et al., 2003; Kuhn et al., 2007a) and animals (Vassoler et al., 2008) warrant further examination of DBS as a potential treatment in severe alcohol addiction, however. As illustrated by the intracerebral recordings from our current patients and argued by us in earlier publications (Münte et al., 2007, 2008; Münte and Kutas, 2008), invasive electrophysiology in behaving patients may provide a unique window into the physiological processes underlying reward processes in general and cue-induced craving in particular.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by grants from the BMBF to Thomas F. Münte and Hans-Jochen Heinze, and grants from the DFG to Thomas F. Münte, Bernard Bogerts, and Hans-Jochen Heinze.

REFERENCES

- Abelson, J. L., Curtis, G. C., Sagher, O., Albuher, R. C., Harrigan, M., Taylor, S. F., Martis, B., and Giordani, B. (2005). Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 57, 510–516.
- Ackermans, L., Temel, Y., Cath, D., van der Linden, C., Bruggeman, R., Kleijer, M., Nederveen, P., Schruers, K., Colle, H., Tijssen, M. A., and Visser-Vandewalle, V. (2006). Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: two targets? *Mov. Disord.* 21, 709–713.
- Alheid, G. F., Beltramino, C. A., de Olmos, J. S., Forbes, M. S., Swanson, D. J., and Heimer, L. (1998). The neuronal organization of the supracapsular part of the stria terminalis in the rat: the dorsal component of the extended amygdala. *Neuroscience* 84, 967–996.
- Anderson, S. M., Schmidt, H. D., and Pierce, R. C. (2006). Administration of the D2 dopamine receptor antagonist sulpiride into the shell, but not the core, of the nucleus accumbens attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking. *Neuropsychopharmacology* 31, 1452–1461.
- Bachtell, R. K., Whisler, K., Karanian, D., and Self, D. W. (2005). Effects of intranucleus accumbens shell administration of dopamine agonists and antagonists on cocaine-taking and cocaine-seeking behaviors in the rat. *Psychopharmacology* 183, 41–53.
- Bartsch, T., Pinsker, M. O., Rasche, D., Kinfe, T., Hertel, F., Diener, H. C., Tronnier, V., Mehdorn, H. M., Volkman, J., Deuschl, G., and Krauss, J. K. (2008). Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia* 28, 285–295.
- Benabid, A. L. (2007). What the future holds for deep brain stimulation. *Expert. Rev. Med. Devices* 4, 895–903.
- Benabid, A. L., Wallace, B., Mitrofanis, J., Xia, R., Piallat, B., Chabardes, S., and Berger, F. (2005). A putative generalized model of the effects and mechanism of action of high frequency electrical stimulation of the central nervous system. *Acta Neurol. Belg.* 105, 149–157.
- Berridge, K. C., and Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends Neurosci.* 26, 507–513.
- Braus, D. F., Wrase, J., Grusser, S., Hermann, D., Ruf, M., Flor, H., Mann, K., and Heinz, A. (2001). Alcohol-associated stimuli activate the ventral striatum in abstinent alcoholics. *J. Neural Transm.* 108, 887–894.
- Bussone, G., Franzini, A., Proietti, C. A., Mea, E., Curone, M., Tullio, V., Broggi, G., Casucci, G., Bonavita, V., and Leone, M. (2007). Deep brain stimulation in craniofacial pain: seven years' experience. *Neurol. Sci.* 28(Suppl. 2), S146–S149.
- Cilia, R., Siri, C., Marotta, G., Isaias, I. U., De Gaspari, D., Canesi, M., Pezzoli, G., and Antonini, A. (2008). Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 65, 1604–1611.
- Cohen, M. X., Axmacher, N., Lenartz, D., Elger, C. E., Sturm, V., and Schlaepfer, T. E. (2009). Good vibrations: cross-frequency coupling in the human nucleus accumbens during reward processing. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 875–889.
- Dackis, C. A., and O'Brien, C. P. (2001). Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers. *J. Subst. Abuse Treat.* 21, 111–117.
- David, S. P., Munafò, M. R., Johansen-Berg, H., Smith, S. M., Rogers, R. D., Matthews, P. M., and Walton, R. T. (2005). Ventral striatum/nucleus accumbens activation to smoking-related pictorial cues in smokers and nonsmokers: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 58, 488–494.
- de Olmos, J., and Heimer, L. (1999). The concepts of the ventral striatopallidal system and extended amygdala. *Ann. NY Acad. Sci.* 877, 1–31.
- Detting, M., Heinz, A., Dufeu, P., Rommelspacher, H., Graf, K. J., and Schmidt, L. G. (1995). Dopaminergic responsivity in alcoholism: trait, state, or residual marker? *Am. J. Psychiatry* 152, 1317–1321.
- Diederich, N. J., Kalteis, K., Stamenkovic, M., Pieri, V., and Alesch, F. (2005). Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report. *Mov. Disord.* 20, 1496–1499.
- Diederich, N. J., Verhagen, M. L., Bakay, R. A., and Alesch, F. (2008). Ventral intermediate thalamic stimulation in complex tremor syndromes. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 86, 167–172.
- Epstein, D. H., Preston, K. L., Stewart, J., and Shaham, Y. (2006). Toward a model of drug relapse: an assessment of the validity of the reinstatement procedure. *Psychopharmacology* 189, 1–16.
- Everitt, B. J., Dickinson, A., and Robbins, T. W. (2001). The neuro-psychological basis of addictive behaviour. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 36, 129–138.
- Everitt, B. J., and Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat. Neurosci.* 8, 1481–1489.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., and Blanke, L. (1990). Effects of errors in choice reaction task on the ERP under focused and divided attention. In *Psychophysiological Brain Research*, C. H. M. Brunia, A. W. K. Gaillard and A. Kok, eds (Tilburg, University Press), pp. 192–195.
- Gao, G., Wang, X., He, S., Li, W., Wang, Q., Liang, Q., Zhao, Y., Hou, F., Chen, L., and Li, A. (2003). Clinical study for alleviating opiate drug psychological dependence by a method of ablating the nucleus accumbens with stereotactic surgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 81, 96–104.
- Gehring, W. J., Goss, B., Coles, M. G. H., Meyer, D. E., and Donchin, E. (1993). A neural system for error-detection and compensation. *Psychol. Sci.* 4, 385–390.
- George, D. T., Rawlings, R., Eckardt, M. J., Phillips, M. J., Shoaf, S. E., and Linnoila, M. (1999). Buspirone treatment of alcoholism: age of onset, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid concentrations, but not medication treatment, predict return to drinking. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 23, 272–278.
- Goeders, N. E. (2002). Stress and cocaine addiction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 301, 785–789.
- Goto, Y., and Grace, A. A. (2005). Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in goal-directed behavior. *Nat. Neurosci.* 8, 805–812.
- Grace, A. A. (2000). Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 31, 330–341.
- Grace, A. A., Floresco, S. B., Goto, Y., and Lodge, D. J. (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci.* 30, 220–227.
- Groenewegen, H. J., Wright, C. I., Beijer, A. V., and Voorn, P. (1999). Convergence and segregation of

- ventral striatal inputs and outputs. *Ann. NY Acad. Sci.* 877, 49–63.
- Hamani, C., McAndrews, M. P., Cohn, M., Oh, M., Zumsteg, D., Shapiro, C. M., Wennberg, R. A., and Lozano, A. M. (2008). Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann. Neurol.* 63, 119–123.
- Heimer, L. (2000). Basal forebrain in the context of schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 31, 205–235.
- Heinz, A., Dufeu, P., Kuhn, S., Dettling, M., Graf, K., Kurten, L., Rommelspacher, H., and Schmidt, L. G. (1996). Psychopathological and behavioral correlates of dopaminergic sensitivity in alcohol-dependent patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 53, 1123–1128.
- Heinz, A., Siessmeier, T., Wrase, J., Hermann, D., Klein, S., Grüsser, S. M., Flor, H., Braus, D. F., Buchholz, H. G., Nder, G., Schreckenberger, M., Smolka, M. N., Sch, F., Mann, K., and Bartenstein, P. (2004). Correlation between dopamine D2 receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am. J. Psychiatry* 161, 1783–1789.
- Holroyd, C. B., and Coles, M. G. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol. Rev.* 109, 679–709.
- Hopf, J. M., Luck, S. J., Girelli, M., Hagner, T., Mangun, G. R., Scheich, H., and Heinze, H. J. (2000). Neural sources of focused attention in visual search. *Cereb. Cortex* 10, 1233–1241.
- Houeto, J. L., Karachi, C., Mallet, L., Pillon, B., Yelnik, J., Mesnage, V., Welter, M. L., Navarro, S., Pelissolo, A., Damier, P., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P., and Agid, Y. (2005). Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 992–995.
- Ikemoto, S., and Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res. Rev.* 31, 6–41.
- Kelley, A. E. (2004). Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron* 44, 161–179.
- Kilts, C. D., Gross, R. E., Ely, T. D., and Drexler, K. P. G. (2004). The neural correlates of cue-induced craving in cocaine-dependent women. *Am. J. Psychiatry* 161, 233–241.
- Kilts, C. D., Schweitzer, J. B., Quinn, C. K., Gross, R. E., Faber, T. L., Muhammad, E., Ely, T. D., Hoffman, J. M., and Drexler, K. P. G. (2001). Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 334–341.
- Koob, G. F., and Le, M. M. (1997). Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 278, 52–58.
- Koob, G. F., and Le, M. M. (2008). Review. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 363, 3113–3123.
- Kuhn, J., Lenartz, D., Huff, W., Lee, S., Koulousakis, A., Klosterkoetter, J., and Sturm, V. (2007a). Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78, 1152–1153.
- Kuhn, J., Lenartz, D., Mai, J. K., Huff, W., Lee, S. H., Koulousakis, A., Klosterkoetter, J., and Sturm, V. (2007b). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome. *J. Neurol.* 254, 963–965.
- Larson, P. S. (2008). Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Neurotherapeutics* 5, 50–58.
- Luu, P., and Tucker, D. M. (2001). Regulating action: alternating activation of midline frontal and motor cortical networks. *Clin. Neurophysiol.* 112, 1295–1306.
- Mallet, L., Mesnage, V., Houeto, J. L., Pelissolo, A., Yelnik, J., Behar, C., Gargiulo, M., Welter, M. L., Bonnet, A. M., Pillon, B., Cornu, P., Dormont, D., Pidoux, B., Allilaire, J. F., and Agid, Y. (2002). Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet* 360, 1302–1304.
- Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M. L., Fontaine, D., du Montcel, S. T., Yelnik, J., Chereau, I., Arbus, C., Raoul, S., Aouizerate, B., Damier, P., Chabardes, S., Czernecki, V., Ardouin, C., Krebs, M. O., Bardinet, E., Chaynes, P., Burbaud, P., Cornu, P., Derost, P., Bougerol, T., Bataille, B., Mattei, V., Dormont, D., Devaux, B., Verin, M., Houeto, J. L., Pollak, P., Benabid, A. L., Agid, Y., Krack, P., Millet, B., and Pelissolo, A. (2008). Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N. Engl. J. Med.* 359, 2121–2134.
- Marco-Pallares, J., Camara, E., Münte, T. F., and Rodriguez-Fornells, A. (2008). Neural mechanisms underlying adaptive actions after slips. *J. Cogn. Neurosci.* 20, 1595–1610.
- Maris, E., and Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J. Neurosci. Methods* 164, 177–190.
- Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwab, J. M., and Kennedy, S. H. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45, 651–660.
- Mogenson, G. J., Jones, D. L., and Yim, C. Y. (1980). From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog. Neurobiol.* 14, 69–97.
- Müller, U. J., Voges, J., Heinze, H. J., Galazky, I., Heldmann, M., Sturm, V., and Bogerts, B. (in press). Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation of nucleus accumbens: first experiences with three cases. *Pharmacopsychiatry*.
- Münte, T., Heldmann, M., Hinrichs, H., Marco-Pallares, J., Krämer, U., Sturm, V., and Heinze, H. J. (2008). Contribution of subcortical structures to cognition assessed with invasive electrophysiology in humans. *Front. Neurosci.* 2, 72–78. doi: 10.3389/neuro.01.006.2008
- Münte, T., Heldmann, M., Hinrichs, H., Marco-Pallares, J., Krämer, U., Sturm, V., and Heinze, H. J. (2007). Nucleus accumbens is involved in human action monitoring: evidence from invasive electrophysiological recordings. *Front. Hum. Neurosci.* 1, 11. doi:10.3389/neuro.09.011.2007
- Münte, T. F., and Kutas, M. (2008). Capitalizing on deep brain stimulation: thalamus as a language monitor. *Neuron* 59, 677–680.
- Myrick, H., Anton, R. F., Li, X., Henderson, S., Drobos, D., Voronin, K., and George, M. S. (2004). Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology* 29, 393–402.
- Myrick, H., Anton, R. F., Li, X., Henderson, S., Randall, P. K., and Voronin, K. (2008). Effect of naltrexone and ondansetron on alcohol cue-induced activation of the ventral striatum in alcohol-dependent people. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 466–475.
- Nuttin, B. J., Gabriels, L. A., Cosyns, P. R., Meyerson, B. A., Andriewitch, S., Sunaert, S. G., Maes, A. F., Dupont, P. J., Gybels, J. M., Gielen, F., and Demeulemeester, H. G. (2003). Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 52, 1263–1272.
- Perani, D., Garibotto, V., Gorini, A., Moresco, R. M., Henin, M., Panzocchi, A., Matarrese, M., Carpinelli, A., Bellodi, L., and Fazio, F. (2008). In vivo PET study of 5HT(2A) serotonin and D(2) dopamine dysfunction in drug-naïve obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage* 42, 306–314.
- Robinson, T. E., and Berridge, K. C. (2008). Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 363, 3137–3146.
- Rodriguez-Fornells, A., Kurzbuch, A. R., and Münte, T. F. (2002). Time course of error detection and correction in humans: neurophysiological evidence. *J. Neurosci.* 22, 9990–9996.
- Rollnik, J. D., Schroder, C., Rodriguez-Fornells, A., Kurzbuch, A. R., Dauper, J., Moller, J., and Münte, T. F. (2004). Functional lesions and human action monitoring: combining repetitive transcranial magnetic stimulation and event-related brain potentials. *Clin. Neurophysiol.* 115, 145–153.
- Schlaepfer, T. E., Cohen, M. X., Frick, C., Kosel, M., Brodessa, D., Axmacher, N., Joe, A. Y., Kreft, M., Lenartz, D., and Sturm, V. (2008). Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 33, 368–377.
- Schmidt, H. D., Anderson, S. M., Famous, K. R., Kumaresan, V., and Pierce, R. C. (2005). Anatomy and pharmacology of cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking. *Eur. J. Pharmacol.* 526, 65–76.
- Schmidt, H. D., Anderson, S. M., and Pierce, R. C. (2006). Stimulation of D1-like or D2 dopamine receptors in the shell, but not the core, of the nucleus accumbens reinstates cocaine-seeking behaviour in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 23, 219–228.
- Sinha, R., and Li, C. S. R. (2007). Imaging stress- and cue-induced drug and alcohol craving: association with relapse and clinical implications. *Drug Alcohol Rev.* 26, 25–31.
- Spealman, R. D., Barrett-Larimore, R. L., Rowlett, J. K., Platt, D. M., and Khroyan, T. V. (1999). Pharmacological and environmental determinants of relapse to cocaine-seeking behavior. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 64, 327–336.
- Steeves, T. D., Miyasaki, J., Zuroski, M., Lang, A. E., Pellicchia, G., Van Eimeren, T., Rusjan, P., Houle, S., and Strafella, A. P. (2009). Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [¹¹C] raclopride PET study. *Brain* 132, 1376–1385.
- Stelten, B. M. L., Noblesse, L. H. M., Ackermans, L., Temel, Y., and Visser-Vandewalle, V. (2008). The neurosurgical treatment of addiction. *Neurosurg. Focus* 25, E5.
- Sturm, V., Lenartz, D., Koulousakis, A., Treuer, H., Herholz, K., Klein, J. C., and Klosterkötter, J. (2003). The nucleus accumbens: a target for deep brain

- stimulation in obsessive-compulsive and anxiety-disorders. *J. Chem. Neuroanat.* 26, 293–299.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C., and Pernier, J. (1997). Oscillatory gamma-band (30–70 Hz) activity induced by a visual search task in humans. *J. Neurosci.* 17, 722–734.
- Taylor, S. F., Phan, K. L., Decker, L. R., and Liberzon, I. (2003). Subjective rating of emotionally salient stimuli modulates neural activity. *Neuroimage* 18, 650–659.
- Ullsperger, M., and von Cramon, D. Y. (2003). Error monitoring using external feedback: specific roles of the habenular complex, the reward system, and the cingulate motor area revealed by functional magnetic resonance imaging. *J. Neurosci.* 23, 4308–4314.
- Vassoler, F. M., Schmidt, H. D., Gerard, M. E., Famous, K. R., Ciraulo, D. A., Kornetsky, C., Knapp, C. M., and Pierce, R. C. (2008). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking in rats. *J. Neurosci.* 28, 8735–8739.
- Visser-Vandewalle, V., Temel, Y., Boon, P., Vreeling, F., Colle, H., Hoogland, G., Groenewegen, H. J., and van der Linden, C. (2003). Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. *J. Neurosurg.* 99, 1094–1100.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Hitzemann, R., Ding, Y. S., Pappas, N., Shea, C., and Piscani, K. (1996). Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 20, 1594–1598.
- Woodman, G. F., and Luck, S. J. (1999). Electrophysiological measurement of rapid shifts of attention during visual search. *Nature* 400, 867–869.
- Zijlstra, F., Veltman, D. J., Booi, J., van den Brink, W., and Franken, I. H. (2009). Neurobiological substrates of cue-elicited craving and anhedonia in recently abstinent opioid-dependent males. *Drug Alcohol Depend* 99, 183–192.

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 17 May 2009; paper pending published: 26 June 2009; accepted:

12 August 2009; published online: 02 September 2009.

Citation: Heinze H-J, Heldmann M, Voges J, Hinrichs H, Marco-Pallares J, Hopf J-M, Müller UJ, Galazky I, Sturm V, Bogerts B and Münte TF (2009) Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects. *Front. Hum. Neurosci.* 3:22. doi: 10.3389/fneuro.09.022.2009

Copyright © 2009 Heinze, Heldmann, Voges, Hinrichs, Marco-Pallares, Hopf, Müller, Galazky, Sturm, Bogerts and Münte. This is an open-access article subject to an exclusive license agreement between the authors and the Frontiers Research Foundation, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are credited.

Successful Treatment of Chronic Resistant Alcoholism by Deep Brain Stimulation of Nucleus Accumbens: First Experience with Three Cases

U. J. Müller¹, V. Sturm², J. Voges³, H.-J. Heinze⁴,
I. Galazky⁴, M. Heldmann⁴, H. Scheich⁵, B. Bogerts¹

¹Department of Psychiatry, Otto-von-Guericke-University of Magdeburg, Magdeburg, Germany

²Department of Stereotaxy and Functional Neurosurgery, University of Cologne, Cologne, Germany

³Department of Stereotactic Neurosurgery, Otto-von-Guericke-University of Magdeburg, Magdeburg, Germany

⁴Department of Neurology, Otto-von-Guericke-University of Magdeburg, Magdeburg, Germany

⁵Leibniz Institute for Neurobiology, Magdeburg, Germany

Treatment of alcohol dependence remains one of the biggest challenges in psychiatry, since only about half of all patients achieve long-term abstinence by the currently available therapies. Dysfunction of the nucleus accumbens, one of the main areas of the brain's reward system, seems to play a central role in addiction and treatment resistance. Following the recent advances of neuromodulation therapy by deep brain stimulation, we designed an off-label single patient study protocol to treat patients with severe and long-standing alcoholism in whom other treatment options had failed. We report here on the first three patients with alcoholism who received deep brain stimulation. In the one-year follow-up period, two remained abstinent, while one showed a remarkable reduction of days while drinking and none had any significant adverse effects.

Introduction

Worldwide, 76.3 million people suffer from alcohol dependence that accounts for about 1.8 millions deaths a year [15]. Currently, following successful detoxification, a combination of pharmacotherapy, psychotherapy and other psychosocial interventions is recommended as standard treatment of alcohol dependence to achieve abstinence [11]. Although these interventions have shown to be significantly effective when compared to placebo or non-treatment, the majority of the addicted do not achieve abstinence and subsequently develop physical and/or psychological complications. They are at increased risk for early death by somatic complications or suicide. It is estimated that alcoholics have a 60–120 times greater suicide risk compared to the non-psychiatric ill [10]. In addition to the physical and psychosocial complications of alcoholism, about one half of the violence-related crimes are committed under the influence of alcohol.

In Europe, the most established intervention is a long-term inpatient therapy (LTIT) for three to six months with abstinence rates of 46% after a four-year follow-up [4]. In a recent German study of the long-term course of alcoholism after in-patient treatment, only 40% remained abstinent after 16 years. Of those who died during follow-up, 73% did not remain abstinent [8].

Like normal pleasant events, consumption of alcohol triggers an increased release of dopamine in the nucleus accumbens (NAc), which is a core area of the brain's reward system. The release of dopamine activates the reward system leading to pleasurable feelings. The reward system is part of the mesolimbic dopaminergic system, whose neurons are located in the ventral tegmental area and project to the NAc as well as the septum and the amygdala. Chronic alcohol intake leads to a dysfunction in this pathway causing cue-induced craving. This means that a previously neutral stimulus, which has been regularly associated with alcohol consumption, becomes associated with the positive effects of alcohol as an unconditioned response and can turn into a conditioned stimulus. Even after years of abstinence, this conditioned stimulus is able to elicit alcohol craving even in the absence of alcohol, thus leading to relapse. In the last decade, there has been increasing evidence that cue-induced alcohol craving is a major risk factor for relapse of drinking [3].

Recently, a case report of deep brain stimulation (DBS) with the nucleus accumbens as target area in a patient suffering from severe anxiety disorder with accompanying alcohol dependence was published [5]. There are also first reports of successful NAc DBS in treatment resistant major depression [9] and obsessive compulsive disorder [2]. Stimulated by this case report, which is to our knowledge the first publication of successful treatment of otherwise treatment-resistant alcoholism (although secondary to anxiety disorder), and regarding the assumed pathophysiology of the NAc in any type of substance abuse, we designed a protocol to treat patients suffering from severe alcoholism in whom all standard treatments options had failed and whose prognosis obviously was very poor if not fatal. The local ethics committee approved this protocol on the basis of an off-label single patient study. As a surgical method, DBS can be described as safe and has been used successfully in neurology for over 15 years in the treatment of Parkinson's disease, essential tremor and dystonia [13].

Besides the single case report mentioned above, the following report of three cases is – as far as we know – the first publication worldwide of DBS treatment in chronic alcoholism.

Patients and Methods

Inclusion criteria were as follows: male, age 25–60 years and inpatient detoxification with a following abstinence of at least two weeks prior to surgery, a history of alcoholism for at least 10 years and at least two LTIT of at least six months in total or an unsuccessful forensic therapy of at least two years as well as an unsuccessful therapy with at least one of the anticraving medications (acamprosate, naltrexone) or disulfiram. To exclude patients with co-morbid mental handicap or mild retardation, only those were included who had an educational level of at least nine years. Patients with a history of withdrawal seizures during pharmacological detoxification, antisocial personality as measured by a score of > 20 on the psychopathy check list PCL-R, visible brain damage in a CT or MRI scan as well as alcohol-related personality deprivation and multiple substance abuse were excluded.

Pre-surgical neuropsychological tests included the d2 Test, a German translation of the Rey auditory verbal learning test, the Hamburg-Wechsler intelligence test for adults, subtest 3 of the Leistungsprüfungssystem (LPS-3), multiple choice word test B as well as trail making tests A and B. If the IQ in these intelligence

tests was below 80 the patient was excluded. Pre- and post-surgical assessment included symptom check list 90 (SCL), psychopathology, obsessive-compulsive drinking scale (OCDS), alcohol urge questionnaire (AUQ). Alcohol dependence scale (ADS) was only assessed before surgery. In addition, routine blood samples were drawn and the number and duration of relapses and abstinence intervals in the past, if any, were documented. After DBS, patients received no additional psychotherapy or anti-craving medication besides routine assessment.

All three patients started drinking during their teens and fulfilled DSM-IV criteria for alcohol dependence by age 18 and had been unemployed for at least one year prior to surgery. All had numerous admissions for detoxifications to local hospitals.

Patients were operated in general anaesthesia using a modified Riechert-Mundinger stereotactic system. Determination of the NAc based on coordinates [2.7 mm rostral to the anterior border of the anterior commissure (AC), 6.5 mm lateral to midline and 4.5 mm ventral to AC] taken from a microscopic atlas of the human basal forebrain [7] and on visual inspection regarding the contour of the nucleus on high resolution T₁-weighted coronal magnetic-resonance images (MRI). In addition to the coronal reconstructions also T₁- and T₂-weighted transversal series were fused with stereotactic intraoperative computed tomographic (CT) images. The quadripolar electrodes for DBS (Medtronic model 3387, Medtronic, Minneapolis, USA) were placed bilaterally with the most distal contact in the shell region of the nucleus. The remaining three contacts of the same electrode projected onto the core region of the NAc and the ventral part of the anterior limb of the internal capsule [12]. Localization of DBS electrodes was confirmed by intraoperative stereotactic X-ray and by transfer of the coordinates into treatment planning MR-images [14]. Impulse generators (Medtronic model Kinetra, Medtronic, Minneapolis, USA) were implanted at the same day as the brain electrodes.

Patient one

Patient one is a 36-year-old male whose father and paternal uncles suffered from alcoholism. He started drinking at the age of 12. On average, he drank about 2 litres of hard liquor a day. He received numerous inpatient detoxifications and finished three LTITs. The longest abstinence interval has been six months after the first LTIT. Acamprosate had been tried a few times, but he always stopped taking it, as soon as he started drinking again. He is a trained construction mechanic, single with no children and has been officially unemployed since the beginning of 2007. Due to multiple minor crimes and assaults under the influence of alcohol he received a total of nine years of suspended sentence. Since initiation of DBS in October 2007 (IPG settings: bipolar cathodic with two distal contacts activated in each hemisphere; 130 Hz, 90 µs, 4.5 V), he remains abstinent now for more than 18 months without any relapses. He feels no craving for alcohol, enjoys normal daily life activities and did not experience any disturbing somatic or psychological side effects after the implantation. He started working as a janitor 25 hours a week nine months after surgery and is currently applying for a full-time job. As he recalls, he feels happy and well without financial problems for a long time.

His ADS score before surgery was 41. His GSI of the SCL-90 summary score was 68 prior to surgery with increased values for obsessive-compulsiveness and depression and dropped to 52 and 56 six months and 12 months after surgery. His AUQ dropped from 29 pre-surgery to 8 after 6 and 12 months, respectively. His

OCDS obsession and compulsion score was 11 and 18, respectively, before DBS and dropped to zero in the 6 and 12 months follow-up.

Patient two

Patient two is a 37-year-old male whose father, mother and most first-degree relatives suffered from alcoholism. His single mother raised him until she died of oesophageal variceal bleeding caused by chronic alcoholism. Following her death, he lived in an orphanage. He started drinking at the age of 11 and received his first inpatient detoxification when he was 15. He lost his driving licence shortly after he passed his exam for driving under the influence at the age of 18. He received numerous inpatient detoxifications and finished three LTITs. Following his first LTIT in 1998, he remained abstinent for three years. Acamprosate showed no effect and had to be discontinued due to side effects. He described a massive alcohol craving when exposed to the slightest cue stimuli. In the short periods of abstinence, he spent much time and effort avoiding being exposed to these stimuli. Although is a trained car mechanic, he had worked in a nursing home before he was discharged because of alcohol. He is divorced and has a six-year-old daughter.

Since initiation of DBS in early January 2008 (IPG settings: monopolar cathodic with one distal contact activated in each hemisphere; 130 Hz, 90 µs, 3.5 V), he remains abstinent. During the first two weeks after surgery, he developed a hypomanic period for about one week that remitted after adaptation of the stimulation parameters. He reports that craving completely disappeared after the activation of the electrodes. He decreased his nicotine consumption from 40 to 15 cigarettes a day. He has started working fulltime.

His ADS score before surgery was 28. His average rating (GSI) given to all 90 items of the SCL-90 was 62 prior to surgery due to increased values for depression and anxiety and 33 and 36 at six months and 12 months after surgery. His AUQ dropped from 53 pre-surgery to 8 after 6 and 12 months, respectively. His OCDS obsession and compulsion score was 18 and 19, respectively, before DBS and dropped to zero in the 6 and 12 months follow-up.

Patient three

Patient three is a now 40-year-old male whose father suffered from alcoholism. His single mother did not devote much time to him. He started drinking in his early teens and steadily increased his daily intake to about 10–15 litres of beer a day. By the age of 30 he switched to hard liquor and drank about 3 litres a day. He cannot remember a period of more than a few months of abstinence. He only completed one LTIT of seven weeks duration in 1991 but dropped out of three. By the age of 15, he was first sentenced to eight month for assault under the influence of alcohol. Following numerous sentences for smaller and similar crimes, he was sentenced to three years in prison of which two years were served at a forensic psychiatric hospital, but he continued drinking after discharge. Cranial MRI revealed an old small contusion on the right frontobasal side. He is a trained assembly technician, single with two illegitimate children. He worked as a labourer at numerous jobs but was often discharged because of drinking.

DBS therapy started in September 2007 (IPG settings: bipolar cathodic with two distal contacts activated in each hemisphere; 130 Hz, 90 µs, 3.5 V). Although he has not remained entirely abstinent subsequently, his drinking behaviour has improved

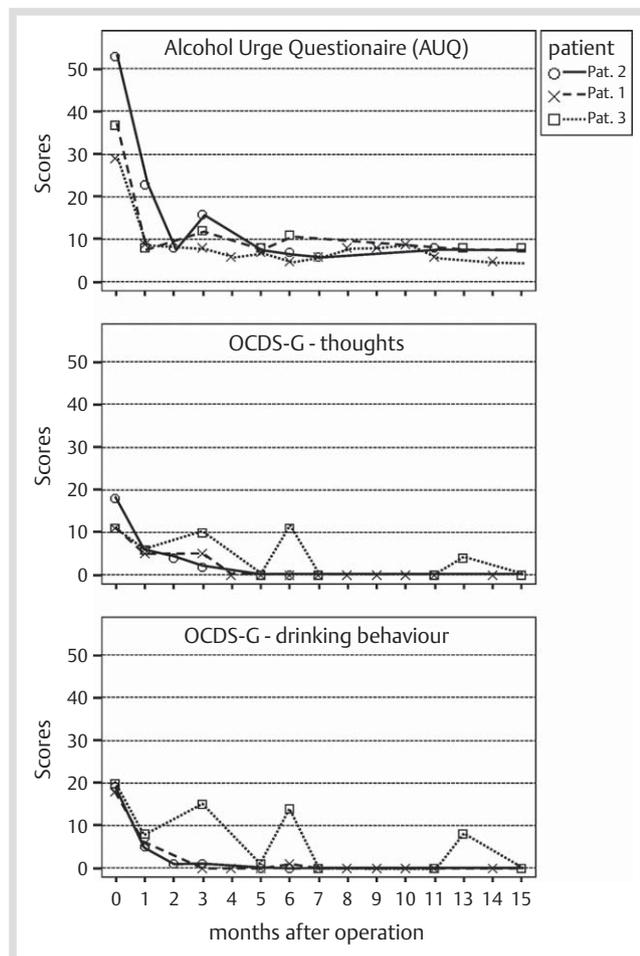


Fig. 1 Results of the Alcohol Urge Questionnaire (AUQ) and Obsessive Compulsive Drinking Scale, German version (OCDS-G, separated for alcohol related thoughts and drinking behaviour) before DBS (=0) and a time period of 15 month after DBS with intervals of 4 to 8 weeks. Patient 3 (dotted line) had several relapses indicated by the peaks in OCDS. The other two patients remained completely abstinent. All three patients had a remarkable reduction in craving.

considerably. Until now, (15 month after surgery), he had four relapses for one to three weeks after which he could stop drinking. His post-surgical cumulative drinking time was about 10 weeks with altogether 12 months of abstinence. As he recalls retrospectively, he had not been abstinent for 10 weeks in the 10 years prior to DBS. In his own opinion, DBS has changed his life. The mean results of improvement in each of the three patients are shown in **Fig. 1**.

Discussion

To the best of our knowledge, these are the first three patients with severe treatment refractory primary alcoholism receiving DBS. In all three patients, craving behaviour disappeared immediately after the activation of deep brain stimulation in the nucleus accumbens. Two of the patients remained completely abstinent in the one-year follow-up period, and alcohol consumption was reduced considerably in the third patient who also remained abstinent for most of the post-surgical time. While no experience was available with DBS of the NAc in patients with alcohol or drug addiction, positive effects of

accumbens stimulation were shown in rats addicted to morphine [6]. Despite the fact that most alcoholics are aware of the potential fatal outcome and wish to become or stay abstinent, a strong and seemingly uncontrollable craving for alcohol often prevents them in achieving this goal. Although it is premature to regard the reported three cases as representative, the typical craving was obviously interrupted by DBS of the NAc enabling them to re-enter in normal life without alcohol. None of the patients reported unwanted somatic or psychological side effects after DBS. All patients reported that their lives had changed enormously and that they became able to experience pleasurable feelings about common things of life without substance abuse.

Cue-induced craving is associated with a dopaminergic/opioidergic dysregulation in the mesocorticolimbic system, in which the NAc plays a major role [1]. Thus it is justified to assume that dysfunction of the NAc in alcoholism – possibly in other drug dependencies, too – is corrected in some way by DBS.

As promising as our results look, there are several major limitations. First of all, the number of patients is still too small to assess the potential effect of NAc DBS in alcoholism. Second, this study is not a clinical trial performed under blinded conditions and there is no phase of “placebo” or “sham” stimulation. Therefore, the positive effect on abstinence could also be caused by the extra care and attention the patients received during clinical follow-up. However, besides routine assessment there was no additional psycho- or pharmacotherapy. Third, as of now, there was no attempt to switch off the electrodes to compare the patients craving and drinking behaviour with the inactivated condition. This was omitted until now because of the patient's reports of the immediate disappearance of craving and amazing improvement of their felt quality of life shortly after DBS. Thus it proved difficult to convince them to agree to switching off the electrodes even for a short time period to scrutinize the therapeutic effects. Nevertheless, it is intended in the future to activate and to inactivate NAc-DBS for 4 weeks according to a protocol with a double-blinded evaluation to see whether the alcohol craving returns while DBS is not active.

The impressive and enduring clinical improvement of the three cases, whose long-term course and prognosis seemed disastrous before DBS, immediately after NAc stimulation justifies larger clinical studies fulfilling the above-mentioned criteria to assess definitely the therapeutic efficacy of accumbens stimulation in treatment resistant alcoholism.

The overall very positive clinical observation is supported by the data obtained in the questionnaires. GSI of the SCL-90 stayed essentially stable in all patients during the observational period with no significant changes between pre- and post-surgery. Neither clinical examination nor self-observation detected any negative changes in personality or diagnosable psychopathology. Craving for alcohol, the main factor limiting patients in remaining abstinent after each detoxification, was assessed by two different questionnaires. After DBS, considerable and prompt reduction of AUQ as well as OCDS scores were observed and remained stable in the follow-up period thus demonstrating a sustainable effect of DBS on craving.

In summary, we report the successful treatment of three patients with treatment refractory alcoholism by DBS of the nucleus accumbens. Our results justify clinical studies on larger samples of treatment resistant alcoholics.

Acknowledgements

We would like to thank Prof. Karl Mann, Central Institute of Mental Health, Mannheim, Germany for his support and his critical review of the manuscript.

Conflicts of interest

Prof. Dr. Sturm reports having received travel fees from Medtronic. He also reports having submitted a patent on the methodology of the described neurosurgical method. Dr. Galazky reports having received speaking fees from Medtronic. Prof. Dr. Bogerts, Prof. Dr. Scheich, Dr. Muller and Dr. Heldmann report no conflicts of interest.

References

- 1 Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1481–1489
- 2 Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM *et al.* Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2384–2393
- 3 Heinz A, Beck A, Gruesser SM. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addiction Biology* 2008; 14: 108–118
- 4 Küfner H, Feuerlein W. Inpatient treatment for alcoholism, a multi-centre evaluation study. Berlin: Springer; 1989
- 5 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
- 6 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
- 7 Mai JK, Assheuer J, Paxinos G. *Atlas of the Human Brain*. San Diego: Academic Press; 1997
- 8 Mann K, Schaefer DR, Laengle G *et al.* The long-term course of alcoholism. 5, 10 and 16 years after treatment. *Addiction* 2005; 100: 797–805
- 9 Schlaepfer T, Cohen MX, Frick C *et al.* Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 368–377
- 10 Sher L. Alcoholism and suicidal behaviour: a clinical overview. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 13–22
- 11 Soyka M, Kranzler HR, Berglund M *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9: 6–23
- 12 Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A *et al.* The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat* 2003; 26: 293–299
- 13 Voges J, Hilker R, Bötzel K *et al.* Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord* 2007; 22: 1486–1489
- 14 Voges J, Volkmann J, Allert N *et al.* Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. *J Neurosurg* 2002; 96: 269–279
- 15 WHO. Global Status Report on Alcohol. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_status_report_2004_overview.pdf 2004

received 23.06.2009
revised 30.06.2009
accepted 30.06.2009

Bibliography

DOI 10.1055/s-0029-1233489

Pharmacopsychiatry 2009;
42: 1–4

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0176-3679

Correspondence

Prof. Dr. med. B. Bogerts

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin
Universitätsklinikum Magdeburg

Leipziger Straße 44

39120 Magdeburg

Germany

Tel.: +49/391/671 5029

Fax: +49/391/671 5223

bernhard.bogerts@med.ovgu.de