

Suchtähnliches Verhalten bei Selbstreizung des mediobasalen Thalamus mit intracerebralen Dauerelektroden*

B. Schmidt¹, G. Richter-Rau² und U. Thoden¹

¹ Abteilung Klinische Neurologie und Neurophysiologie der Universität Freiburg (Komm. Ärzt. Direktor: Prof. Dr. U. Thoden), Freiburg im Breisgau, Bundesrepublik Deutschland

² Abteilung Allgemeine Psychiatrie mit Poliklinik der Universität Freiburg (Ärzt. Direktor: Prof. Dr. R. Degkwitz), Freiburg im Breisgau, Bundesrepublik Deutschland

Addiction-Like Behavior with Continuous Self-Stimulation of the Mediothalamic System

Summary. In a patient with postamputation pain a continuous self-stimulation of the mediothalamic system by a chronic deep brain electrode induced a change in behavior, similar to addiction. At the same time various psychological tests (HAWIE, Benton, Hooper-VOT and concentration tests) were significantly disturbed.

After interruption of the deep brain stimulation all induced psychic abnormalities normalized within few days.

Key words: Cerebral self-stimulation – Mediobasal thalamus – Addiction-like behavior – Postamputation pain

Zusammenfassung. Nach mehrmonatiger ununterbrochener elektrischer Selbstreizung des mediobasalen Thalamus über eine Hirntiefenelektrode bei einem Patienten mit therapiereistenten Phantomschmerzen wird eine Verhaltensänderung beschrieben, die suchtähnlich wirkt. Gleichzeitig kommt es zu einer testpsychologisch erfaßten Störung im HAWIE-, Benton- und Hooper-VOT-Test sowie in den Konzentrationstesten.

Nach Absetzen der Reizung bilden sich die beschriebenen Störungen nach vorübergehenden Entzugserscheinungen wieder zurück.

Schlüsselwörter: Hirntiefenstimulation – Reizsucht – Mediobasaler Thalamus – Postamputationsschmerz

* Herrn Prof. Dr. T. Riechert zum 70. Geburtstag gewidmet

Sonderdruckanforderungen an: Prof. Dr. U. Thoden, Abt. Klinische Neurologie und Neurophysiologie der Universität, Hansastr. 9, D-7800 Freiburg i. Br., Bundesrepublik Deutschland

Tabelle 1. Psychische Effekte elektrischer Hirnreizungen mit tiefliegenden intracerebralen Elektroden

Autoren	Gereiztes Hirnareal	Zahl der Patienten	Psychischer Effekt
Heath and Mickle 1960	Septumbereich	52	+ erscheint munter, fühlt sich wohl und wünscht wiederholte Reizung
	rostraler Hypothalamus	31	- Angst, Tachykardie, autonome Effekte, unerwünschte Empfindungen
	caudales Diencephalon, mesencephales Tegmentum	3	- Wut
	Ncl. caudatus	19	- schläfrig
	rostrale Amygdala	7	- Wut, Furcht, Fluchtreaktion
	Hippocampus	14	- Déjà-vu-Erlebnisse
Sem-Jacobson und Torkildsen 1960	Medialer Thalamus (Wand des 3. Ventrikels), Mesencephalon	18	Relaxation, Freude, Euphorie
Ervin et al. 1966	Ncl. caudatus, posteriorer und anteriorer Thalamus	1	leichte Euphorie, wie berauscht
Gol 1966	Septumbereich	6	bei 2 Pat. gehobene, heitere Stimmung
Mark und Ervin 1969	laterale Amygdala links	1	unbeschwert, euphorisch, Raum erscheint größer, lichter, heller
Richardson und Akil 1977	Ncl. parafascicularis, mediales Pulvinar, ventrales, mesencephales, periaqueductales Grau	1	Gefühl wohlicher Entspannung
Bechtereva et al. 1977	Amygdala, re. und li.	1	üble Laune, Aggressionen und Groll
	Centrum medianum rechts	1	positive sexuelle Sensationen

Einleitung

Olds und Milner [15] beschrieben 1954 Verhaltensweisen von Ratten nach Selbstreizung basaler Hirnareale. Positive Reizeffekte (approach behavior), die einer Nahrungsaufnahme oder sonstiger Triebbefriedigung vorgezogen wurden und zu häufiger Wiederholung der Reizung führten, ließen sich vom Rhinencephalon und Hypothalamus, abschreckende Effekte (avoidance behavior) hingegen mehr von der Mittelhirnhaube sowie von benachbarten Gebieten des Thalamus und Hypothalamus auslösen. Bei bestimmten Elektrodenlagen im Hypothalamus reizten sich die Tiere sogar bis zur völligen Erschöpfung unter Vernachlässigung aller übrigen Verhaltensweisen [10, 14, 15].

Olds [14] folgerte aus diesen Beobachtungen, die später an Katzen und Affen bestätigt wurden [10], daß das neuronale Substrat lustbetonter Affekt- und Triebmechanismen in mediobasalen Hirnregionen lokalisiert sei und vom Mittelhirn über den Hypothalamus zum medialen Thalamuskern und von dort bis in die subcorticalen und corticalen rhinencephalen Strukturen reiche [5].

Am Menschen sind seit 1960 wenige Beobachtungen über elektrische Hirnreizungen mittels chronischer Hirntiefenelektroden bei unterschiedlichen therapie-resistenten Krankheitsbildern mitgeteilt worden [3–9, 13, 16–20]. Die dabei offensichtlich nur selten beobachteten psychischen Nebenwirkungen sind auch beim Menschen im verhaltenspsychologischen Sinne positiv im Bereich mediobasaler Hirnstrukturen, von der Septumregion bis zum medialen Thalamus (Tabelle 1).

Wie auch aus den oben zitierten Tierversuchen bekannt, können offensichtlich positive und negative Reizeffekte von benachbarten Hirnarealen ausgelöst werden.

In keiner klinischen Mitteilung wird jedoch bisher die Entwicklung einer *suchtähnlichen Selbstreizung* erwähnt, wie wir sie bei einem Patienten mit implantiertter multipolarer Hirntiefenelektrode im medialen Thalamus rechts wegen therapie-resistenter Phantomschmerzen über mehrere Monate beobachten konnten. Diese auffallende Verhaltensänderung war nach Unterbrechung der Reizung nach etwa 1 Woche vollständig reversibel.

Kasuistik

H.D., 44 Jahre, zog sich 1962 bei einem Autounfall neben einer Oberarmfraktur eine komplette Armplexusläsion mit cervicaler Wurzelschädigung links zu. Bei mangelhafter Callusbildung und 1 Jahr nach dem Unfall einsetzenden starken Schmerzen im gelähmten linken Arm wurde 1965 eine hohe Oberarmamputation durchgeführt. 14 Tage nach Operation traten erstmals eigentliche *Phantomschmerzen* in der abgesetzten Extremität auf mit schmerhaft verkrampfter Phantomhand. Eine operative Neuromenfernung sowie Stellatumblockaden änderten die Schmerzen nicht. Es begann ein *Schmerzmittelabusus*. 1971 erfolgte eine Implantation von Hinterstrangreizelektroden in Höhe HWK 6 intradural, leider jedoch ohne Dauererfolg [12].

1978 wurde eine multipolare Hirntiefenelektrode (Medtronic®) im *medialen Thalamus rechts* stereotaktisch so implantiert, daß die 4 Elektrodenpole in den Ncl. parafascicularis, dem medialen Anteil des Centrum medianum und dem basalen Anteil des Medialkerns lagen [20]. Bei postoperativer Reizung fand sich der günstigste Reizeffekt mit fast vollständiger Schmerzminderung zwischen den mittleren Elektrodenpolen, so daß diese bei endgültiger Implantation mit dem Empfänger verbunden wurden.

Bereits am ersten postoperativen Tag trat bei Reizung (Einzelimpulsbreite 0,2 ms, Frequenz 50 Hz) eine wesentliche Schmerzminderung ein, die nach Ausschalten des Gerätes über Stunden andauerte. Die verkrampfte Phantomhand wurde dabei wieder in Normalstellung empfunden.

Obwohl schon Tage nach der Operation durch Reizung von nur wenigen Minuten eine befriedigende Schmerzdämpfung für den ganzen Tag erreicht wurde, setzte der Patient sich über die Anweisung zu kurzer intermittierender Reizung hinweg und begann trotz Nebenwirkungen wie Schwindel, Gangunsicherheit und Flimmern vor den Augen, was eine Reizung nur im Liegen möglich machte, permanent und mit höchster Intensität zu stimulieren.

Drei Monate später berichtet die *Ehefrau* über eine tiefgreifende Änderung im Wesen ihres Mannes mit auffallender Antriebslosigkeit und Interessenlosigkeit. Früher trotz der Schmerzen aktiv und aufgeschlossen, liege er jetzt den ganzen Tag bei laufender Hirnreizung auf seinem Bett und erledige selbst kleinere Aufgaben nicht mehr. Er sei hinsichtlich seiner eigenen Person nachlässig und schlampig, völlig desinteressiert und *gleichgültig* geworden. Selbst seinem Hobby, der Taubenzucht, widme er keine Aufmerksamkeit mehr und lasse die Tiere sogar durch einen Bekannten füttern. Seit der Operation habe er entgegen früherer Angewohnheit angefangen, stark zu trinken, jegliches sexuelles Interesse sei erloschen. Das Reizgerät lasse er tags wie nachts mit maximaler Verstärkung laufen, wechsle vorsorglich mehrfach täglich die Batterien und habe schon an die zusätzliche Implantation eines Ersatzgerätes gedacht.

Bei einer stationären Kontrolle im selben Monat bestätigt der Patient diese Angaben im wesentlichen. Der Reizeffekt wird als wohltuende *Wärme* im ganzen Körper empfunden. Die Phantomschmerzen sind seit der Implantation und Reizung anhaltend verschwunden.

Subjektiv schildert er während der Reizung ein *Gefühl glücklicher Passivität*, mit Antriebs- und Interesselosigkeit, in dem ihm sein Verhältnis zur Umgebung völlig gleichgültig gewesen sei. Das Erinnerungsvermögen an diese Zeit der Hirnreizung sei ungestört.

Die *klinische Untersuchung* zeigt einen 44jährigen in gutem Allgemein- und Ernährungszustand mit Amputation im linken proximalen Oberarm, in dessen Narbenbereich am medialen Stumpfanteil zwei druckschmerzhafte Resistenzen palpabel sind. Der neurologische Befund ist im übrigen unauffällig.

Bei *Hirnreizung* wird ein Flimmern auf beiden Augen angegeben, gleichzeitig wird ein niedrigfrequenter vertikaler Spontannystagmus nach unten beobachtet. Eine Gang- oder Standataxie tritt nicht auf.

Das *Elektroenzephalogramm* ist auch während der Reizung unauffällig: Alpharhythmus (10–11/s) vor und bei der Reizung.

Im *Elektronystagmogramm* ist die Optokinetik nach rechts gemindert, bei Reizung wird ein vertikaler feinschlägiger Blickrichtungsnystagmus nach unten registriert (Frequenz um 4/s, Amplitude 5°).

Erst etwa 4 Monate und nach mehreren ärztlichen Mahnungen, die Reizung abzubrechen oder wenigstens zeitlich zu begrenzen, wird der Sender des Reizgerätes von der *Ehefrau* im Verlaufe eines Streites abgenommen und weggeschlossen.

Nach *Entzug des Gerätes* tritt für etwa 1 Woche ein Zustand von allgemeiner Unruhe, Erregtheit mit vermehrtem Schwitzen und Schlafstörungen auf, der sich — wie auch sein Verhalten zur näheren Umgebung — rasch normalisiert.

Testpsychologisch wurden der HAWIE (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene), Benton-Test (Merken und Reproduzieren gestalterhafter Figuren), Hooper-VOT (Erkennen willkürlich zerteilter Figuren), d 2 (Konzentrations-Test), KVT (Konzentrationsverlaufstest) und das FPI (Freiburger Persönlichkeitsinventar) überprüft.

Der Patient wurde ein halbes Jahr nach Operation sowie *4 Monate nach Absetzen des Reizgerätes* mit der gleichen Testbatterie untersucht. Da an die Erstuntersuchung jede exakte Erinnerung fehlt, sind die Tests unmittelbar miteinander vergleichbar.

Bei der Erstuntersuchung wirkt er stumpf, initiativlos und spontan. Unfähig zur Selbstkritik und Reflektion ist er in seinem Denken eingeengt und bagatellisiert bestehende Schwierigkeiten. Bei der Nachuntersuchung ist er deutlich zugewandter, aufgeschlossener und zur Mitarbeit bereiter, erlebt sich selbstbewusster und realistischer.

Während in den Leistungstests bei Erstuntersuchung ihn die kleinsten Schwierigkeiten zum Aufgeben bringen, verdoppelt er bei der Kontrolle seine Anstrengung, wenn er nicht sofort zum Ziel kommt und holt neue Informationen ein. Zwar wird in beiden Untersuchungen im

Intelligenztest ein zahlenmäßig fast gleicher Quotient erzielt, jedoch besteht zwischen dem sprachgebundenen und dem praktisch-anschaulich visomotorischen Testteil der Erstuntersuchung eine signifikante Differenz. Vor allem fallen Schwächen im Bereich der visomotorischen Koordination und der Bildung neuer unbekannter Assoziationen auf, was auf eine reduzierte Flexibilität der Denkabläufe hinweist. Bei der Zweituntersuchung besteht zwischen beiden Testteilen keine diagnostisch relevante Differenz mehr, das Leistungsprofil ist einheitlich und ausgeglichen.

Im Benton-Test wie auch im Hooper-VOT spricht die erhöhte Fehlerzahl für eine beeinträchtigte visuelle Erfassungsfähigkeit, vor allem für eine deutlich reduzierte kurzfristige optische Merkfähigkeit, wogegen in der Kontrolluntersuchung der Hooper-VOT fehlerfrei bearbeitet wird. Im Benton-Test gelingt Fehlerfreiheit nur, wenn die Tafeln abgezeichnet werden können. Auffallend ist bei der Kontrolle, daß unterlaufene Fehler jetzt erkannt werden.

Im Hinblick auf die Konzentrationsleistung ergibt sich ebenfalls eine deutliche Verbesserung, da nun ein, wenn auch kurzplaniges, konzentriertes Arbeiten gelingt. Auch im KVT, wo das Tempo selbst bestimmt werden kann, liegen die Ergebnisse bei der Kontrolle im Durchschnitt besser, sowohl im Hinblick auf das Tempo wie auf die Sorgfaltsbefestigung.

Zusammenfassend besteht schon vom äußeren Erscheinungsbild und von der Art, in der der Patient auf das Gespräch und die einzelnen Testaufgaben eingeht, eine deutliche Änderung. Er ist bei der Nachuntersuchung zugewandter, aufgeschlossener, leistungsmotivierter, frustrations-toleranter und macht insgesamt einen lebhafteren, aber auch deutlich belasteteren, leichter irritierbaren Eindruck. Die damalige Apathie mit Neigung, alle Schwierigkeiten zu bagatellisieren, ist deutlich zurückgetreten. Er erlebt sich selbstbewußter, intensiver und realistischer und vermag zumindest in Ansätzen auch Schwierigkeiten, wie zum Beispiel vermehrte Reizbarkeit und innere Unruhe, einzugehen. Im Leistungsbereich zeichnet sich eine durchgehende Tendenz zur Verbesserung ab, wenn man von Schwierigkeiten im Bereich der kurzfristigen optischen Merkfähigkeit und der Konzentrationsfähigkeit absieht. Hinweise auf eine bleibende hirnorganisch bedingte Minderung der intellektuellen Leistungsfähigkeit ergeben sich darüber hinaus nicht mehr.

Diskussion

Die bei längerer Selbstreizung des mediobasalen Thalamus rechts beobachtete Verhaltensänderung eines Patienten, bei dem wegen therapieresistenter Phantomschmerzen nach Oberarmamputation links eine multipolare Hirntiefenelektrode implantiert worden war, zeigt deutliche Parallelen zu Verhaltensänderungen bei elektrischer Reizung mittelliniennaher Strukturen im Tierexperiment.

Bei Reizung vorwiegend rhinencephaler und hypothalamischer Strukturen bei Ratten berichteten Olds und Milner [15] über suchtähnliche Verhaltensweisen, wobei die Selbstreizung allen anderen Trieben vorgezogen wurde. Der positive Effekt der Selbstreizung dominierte alle anderen Triebhandlungen, obwohl er zu keiner Sättigung und damit Triebbefriedigung führte.

Das durch Reizung des mediobasalen Thalamus ausgelöste Verhalten unseres Patienten ist natürlich mit den zitierten Tierexperimenten nur beschränkt vergleichbar, da die Reizpunkte nach neuroanatomischen, physiologischen und neurochemischen Kriterien sicher unterschiedlich sind. Es zeigen sich jedoch eine Reihe deutlicher Parallelen. Auch in unserem Fall dominiert der positive Effekt der Hirnreizung alle anderen Triebmechanismen. Es trat keine Sättigung unter der Dauerreizung auf, Reizstärke und -dauer wurden während der monatelangen Reizung nie gemindert. Da eine Steigerung der Reizstärke nicht mehr möglich war, läßt sich natürlich über eine Toleranzänderung keine Aussage machen. Der Trieb zur Selbstreizung übertraf Nahrungs- und Sexualtrieb.

Diese dargestellten Verhaltensweisen erlauben einen Vergleich mit Suchtmechanismen, da praktisch alle typischen Merkmale der Sucht erfüllt sind. Der Wunsch, das Suchtmittel zu beschaffen, grenzt hier mit dem Sammeln elektrischer Batterien ans Skurrile. Als Tendenz zur Dosissteigerung wäre der mehrfach tägliche Wechsel neuer Batterien zur Erzielung des höchsten Reizeffektes zu deuten. Neben dem erzwungenen Absetzen treten Entzugserscheinungen mit psychomotorischer Erregung, Unruhe und vegetativen Symptomen über mehrere Tage auf.

Akil et al. [2] konnten 8 Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen, bei denen identische multipolare Hirnstimulationselektroden im Bereich des periventrikulären Höhlengraues, medial des Ncl. parafascicularis und nahe der Commissura posterior, stereotaktisch implantiert wurden, auf Veränderungen im Liquor cerebrospinalis während der Hirnreizung untersuchen. Eine elektrische Reizung an dieser Stelle verminderte die spontanen Schmerzen. Der Liquor nach Stimulation über einen intraventrikulären Katheter entnommen, zeigte einen signifikanten Anstieg encephalinähnlicher Substanzen, die dem Methionin-Enkephalin sehr ähnlich waren. Danach könnte die bei intracerebraler Reizung auftretende Analgesie auch beim Menschen auf eine Aktivierung endogener schmerzmodulierender Systeme mit Opioidkomponenten zurückzuführen sein, zumal der Reizeffekt teilweise durch den Opiatantagonisten Naloxon blockierbar ist [1, 3].

Endorphine, also körpereigene Peptide mit morphinähnlicher Wirkung, wurden aus Hirngeweben und dem Liquor cerebrospinalis erstmals 1974 nachgewiesen. Seither wurde eine Reihe opiatähnlicher Substanzen im ZNS isoliert, so mittlere Konzentrationen von Methionin-Enkephalin und Beta-Endorphin im Hypothalamus und zentralen Höhlengrau. Von den körpereigenen Endorphinen ist entgegen ursprünglicher Hypothesen anzunehmen, daß sie alle bisher bekannten Opiatwirkungen auslösen können [11]. Dies gilt in unserem Falle auch für die Gewöhnung. Es kommt ausnahmslos zur Toleranzentwicklung gegenüber der analgetischen Wirkung. Tiere entwickeln unter zusätzlicher Gabe des Opiatantagonisten Naloxon ein Entzugssyndrom als Zeichen körperlicher Abhängigkeit. Umgekehrt kann eine intraventrikuläre Applikation von Met-Enkephalin die Entzugssymptome morphinabhängiger Tiere unterdrücken.

Vor dem Hintergrund dieser Mitteilungen könnten die in unserem Fall beobachteten suchtähnlichen Verhaltensänderungen unter dauernder Hirnreizung über einen ähnlichen Endorphin-Mechanismus induziert worden sein.

Literatur

1. Adams JE (1976) Naloxone reversal of analgesia produced by brain stimulation in the human. *Pain* 2:161-166
2. Akil H (1977) Enkephalin: physiological implications. In: Uscin E, Hamburg D, Barchas J (eds) *Neuroregulations and psychiatric disorders*. Oxford University Press, New York, pp 319-328
3. Akil H, Richardson DE, Hughes J, Barchas J (1978) Enkephalin-like material elevated in ventricular cerebrospinal fluid of pain patients after analgetic focal stimulation. *Science* 201:463-465

4. Bechtereva NP, Kamborova DK, Smirnov VM, Shandurina AN (1977) Using the brain's latent abilities for therapy. In: Sweet WH, Obrador S, Martin-Rodriguez JG (eds) Neurosurgical treatment in psychiatry. Proc IV. World Congr. Psychiatric Surgery, Univ Park Press, Baltimore
5. Bursten B, Delgado JMR (1958) Positive reinforcement induced by intracerebral stimulation in the monkey. *J Comp Physiol Psychol* 51:11-15
6. Delgado JMR (1977) Therapeutic programmed stimulation of the brain in man. In: Sweet WH, Obrador S, Martin-Rodriguez JG (eds) Neurosurgical treatment in psychiatry. Proc IV. World Congr. Psychiatry Surgery, Univ Park Press, Baltimore, pp 615-637
7. Ervin FR, Brown CR, Mark VH (1966) Striatal influence of facial pain. *Confinia Neurol* 27:75-86
8. Gol A (1967) Relief of pain by electrical stimulation of the septal area. *J Neurol Sci* 5: 115-120
9. Heath RG, Mickle WA (1960) Evaluation of seven years experience with depth electrode studies in human patients. In: Romey ER, O'Doherty DS (eds) Electrical studies on the unanesthetized brain. Hoeber, New York, p 214
10. Jung R (1958) Selbstreizung des Gehirns im Tierversuch. *Dtsch Med Wochenschr* 83: 1716-1721
11. Kromer W (1978) Endorphine — körpereigene Peptide mit Morphin-ähnlicher Wirkung. *Fortsch Med* 96:1415-1423
12. Krainick JU, Thoden U, Riechert T (1980) Pain reduction in amputees by long-term spinal cord stimulation. *J Neurosurg* 52:346-350
13. Mark VH, Ervin FR (1969) White and sweet: pain and the neurosurgeon: a forty-year experience. Thomas, Springfield, p 903
14. Olds J (1958) Self-stimulation of the brain. *Science* 127:315-324
15. Olds J, Milner B (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of the rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47:419
16. Richardson DE, Akil H (1977a) Pain reduction by electrical brain stimulation in man. *J Neurosurg* 47:178-183
17. Richardson DE, Akil H (1977b) Pain reduction by electrical brain stimulation in man. *J Neurosurg* 47:184-194
18. Sem-Jacobsen CW, Torkildsen A (1966) Depth recording and electrical stimulation in the human brain. In: Romey ER, O'Doherty DS (eds) Electrical studies on the unanesthetized brain. Hoeber, New York, p 275
19. Sweet WH (1977) Intracranial electrical stimulation for relief of chronic intractable pain. *Prog Neurol Surg* 8:258-269
20. Thoden U, Doerr M, Dieckmann G, Krainick JU (1979) Medical thalamic permanent electrodes for pain control in man: an electrophysiological and clinical study. *EEG Clin Neurophysiol* 47:582-591

Received November 3, 1980