

**Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Tatagiba**

**Psychochirurgie und tiefe Hirnstimulation  
Ein historischer und begrifflicher Überblick**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Lara Rzesnitzeck  
aus  
Halle an der Saale**

**2008**



Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Gharabaghi
2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Buchkremer



***Hypothesis-driven medicine is critical to medical progress,  
but let us not be so enamored by our theories  
that we misjudge our observations.*** (Cosgrove, *Comment* 2005.)



# Inhalt

Einleitung

Material und Methodik

## I. Psychochirurgie

### 1. Die europäische Entwicklung der Psychochirurgie

1. 1. Claye Shaw und die britische Debatte	9
<i>The surgical treatment of insanity</i>	9
<i>Is general paralysis of the insane a cureable disease?</i>	10
<i>The surgical treatment of intracranial fluid pressure</i>	11
<i>On the surgical treatment of general paralysis</i>	13
<i>Surgery and insanity</i>	15
<i>Sur la chirurgie cérébrale dans les aliénations mentales</i>	16
1. 2. Gottlieb Burckhardt	16
<i>Über Rindenexcisionen als Beitrag zur operativen Therapie der Psychosen</i>	16
Eine Behandlung ‚originärer Verrücktheit‘: Herr James	19
Eine Behandlung ‚chronischer Manie‘: Frau Borel	22
Der Berliner Medizinkongress 1889	25
<i>La Chiurgie des aliénés</i>	29
1. 3. Egas Moniz	29
Der zweite Internationale Neurologische Kongress 1935	30
<i>Tentatives opératoires dans le traitement de certaines psychoses</i>	31
<i>Prefrontal Leucotomy in the Treatment of Mental Disorder</i>	32
<i>Mein Weg zur Leukotomie</i>	32

2. Walter Freeman und die amerikanische Popularisierung der Leukotomie	34
2. 1. Walter Freeman	34
<i>Psychosurgery: Intelligence, Emotion and Social Behavior Following Prefrontal Lobotomy for Mental Disorders</i>	36
<i>Prefrontal Lobotomy: The Problem of Schizophrenia</i>	38
2. 2. Stereotaktische ‚Neurochirurgie für psychiatrische Störungen‘	43
Cingulotomie, Capsulotomie, Subcaudatus-Tractotomie, Limbische Leukotomie u.a.	45
2. 3. Psychochirurgie, Modularität und Lokalisationismus	48
<i>Die höheren kortikalen Funktionen des Menschen und ihre Störungen bei örtlichen Hirnschädigungen</i>	49
Psychochirurgie - ein palliatives Verfahren?	52
<i>Should neurosurgery for mental disorder be allowed to die out?</i>	56
3. Die Suche nach den neuronalen Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen	59
3. 1. Die ‚neue‘ Rolle der Basalganglien	59
<i>Parallel organization of functional segregated circuits linking basal ganglia and cortex</i>	59
<i>Frontal-Subcortical Circuits and Human Behavior</i>	62
<i>Subcortical Disease and Neuropsychiatric Illness</i>	63
<i>The Limbic System</i>	63
<i>Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits</i>	65
<i>A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders</i>	65
3. 2. Psychiatrische Symptome als Dysregulationsphänomene multipler Kreisläufe	67
<i>Dopamine, schizophrenia, mania and depression: towards a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function</i>	69

3. 3. Zwangserkrankung/Obsessive Compulsive Disorder	74
<i>Gilles de la Tourette syndrome and the neurological basis of obsessions and compulsions</i>	74
<i>Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder</i>	74
<i>Basal ganglia neuropharmacology and obsessive-compulsive disorder: the obsessive-compulsive disorder hypothesis of basal ganglia dysfunction.</i>	79
<i>Obsessive compulsive disorder and basal ganglia dysfunction</i>	81
<i>Toward a neuroanatomy of Obsessive-Compulsive Disorder</i>	81
<i>Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive compulsive disorder</i>	82
3. 4. Affektive Störungen/Depression	88
<i>Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder</i>	88
<i>Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression</i>	89
<i>Depression – neuroanatomical substrates</i>	91
<i>A Theory of Emotion and Consciousness, and Its Application to Understanding the Neural Basis of Emotion</i>	93
<i>Depression: a role for neurosurgery?</i>	95
<i>Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression</i>	98
3. 5. <i>Decision making and neuropsychiatry</i>	99
,Striosomen', ,TAN's' und ,interface islands'	101
3. 6. Das wechselseitige Verhältnis von Theorie und psychochirurgischer Praxis: eine zirkuläre Rechtfertigung?	114
II. Tiefe Hirnstimulation	120
1. Spekulationen über den Wirkungsmechanismus: Excitation? Inhibition? Netzwerkmodulierung?	121
1. 1. <i>How Does Deep Brain Stimulation Work? – Present Understanding and Future Questions</i>	122

2. Die tiefe Hirnstimulation in der Behandlung der Zwangserkrankung	127
2. 1. Das Kreislauf-Modell der Zwangserkrankung	127
2. 2. <i>Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder</i>	129
<i>Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases.</i>	130
<i>Long-Term Electrical Capsular Stimulation in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder</i>	130
2. 3. <i>Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation.</i>	133
Editorial	
<i>Deep Brain Stimulation for obsessive-compulsive disorder</i>	133
2. 4. <i>The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety-disorders</i>	134
2. 5. <i>Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression</i>	137
Editorial <i>Deep Brain Stimulation and Psychosurgery</i>	140
2. 6. <i>Deep Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder</i>	142
3. Die tiefe Hirnstimulation in der Behandlung der Depression	144
3. 1. Affektive ‚Nebenwirkungen‘ in der Behandlung der Bewegungsstörungen	144
<i>Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation</i>	144
<i>Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation</i>	145

<i>Secondary mania following subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease</i>	146
<i>Behavioral disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation</i>	147
<i>Depression leading to attempted suicide after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's Disease</i>	147
<i>Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus</i>	148
<i>Manic Episode With Psychotic Symptoms Induced by Subthalamic Nucleus Stimulation in a Patient With Parkinson's Disease</i>	148
<i>Deep brain stimulation of the Subthalamic Nucleus Enhances Emotional Processing in Parkinson's Disease</i>	149
<i>Pseudobulbar crying induced by stimulation in the region of the subthalamic nucleus</i>	150
<i>Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders</i>	150
3. 2. Das Kreislauf-Modell ,Affektiver Störungen'	151
3. 3. <i>Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression</i>	154
3. 4. <i>A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle</i>	156
<i>Neurobiological background for performing surgical intervention in the ITP for treatment of major depression</i>	157
<i>Neuropsychiatric thalamocortical dysrhythmia: surgical implications</i>	162
4. Die tiefe Hirnstimulation in der Behandlung von ,Impulsivität' und Aggression	164
4. 1. <i>Stimulation of the Posterior Hypothalamus for Medically Intractable Impulsive and Violent Behavior.</i>	164
Diskussion	169
Zusammenfassung	189

Anatomischer Sagitalschnitt	191
Verzeichnis der französischen Titel und Zitate	192
Abkürzungsverzeichnis	194
Abbildungsverzeichnis	198
Tabellenverzeichnis	203
Literatur	204

## Einleitung

Die Entwicklung der Psychochirurgie ist ein sehr umstrittenes Kapitel innerhalb der Geschichte der ‚biologischen Psychiatrie‘<sup>1</sup>. Diese ging von dem Grundsatz Griesingers<sup>2</sup> aus, „dass die sogenannten Geisteskranken hirn- und nervenranke Individuen sind“, die ein Recht auf eine medizinische Behandlung haben. – Dass sie also nicht in einer besonderen Beziehung zum Göttlichen stehen, eine Sicht, die sich in der antiken Bezeichnung der Epilepsie als ‚Heilige Krankheit‘ widerspiegelt, oder aber vom Teufel Besessene, die wie im Mittelalter auf dem Scheiterhaufen verbrannt oder einfach gefährliche Verrückte, die in Ketten gelegt und weggesperrt werden müssen, wie bis ins 18. Jahrhundert geschehen.

Eine kritische Betrachtung der begriffsgeschichtlichen Entwicklung einer dieser ‚großen und verzweifelten‘<sup>3</sup> medizinischen Behandlungsmethoden – die ‚Psychochirurgie‘ – wirft ein klareres Licht auf die Fragen und Probleme, die sich uns heute im Rahmen neuer technischer Möglichkeiten der ‚funktionellen Neurochirurgie‘ in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen stellen.

Die in der Therapie der Bewegungsstörungen, jenem Grenzbereich zwischen Neurologie und Psychiatrie, bewährte Hochfrequenzstimulation subkortikaler Gebiete, die tiefe Hirnstimulation, könnte zu einer Renaissance der Psychochirurgie führen: *Revolution in neurosurgery marches into refractory psychiatric illness*<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> Die Psychiatrie als dritte große medizinische Disziplin neben der Inneren Medizin und der Chirurgie entstand erst um 1800. Den Begriff ‚Psychiatrie‘ prägte J. C. Reil in den von ihm und Hoffbauer herausgegebenen *Beiträgen zur Beförderung einer Curmethode auf psychischem Wege* 1808. Auch im Titel seines schon 1803 erschienenen Lehrbuches *Rhapsodien über die Anwendung der psychischen Kurmethode auf Geisteszerrüttungen* zeigt sich in der Betonung *psychische Kurmethode* der die Geschichte der Psychiatrie von Beginn an kennzeichnende Widerstreit zwischen einer biologischen, körperlichen und einer psychologischen, sozialen Betrachtungsweise der Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten der Geisteskrankheiten, also zwischen der Richtung, die wir heute ‚Biologische Psychiatrie‘ oder aber ‚Psychotherapeutische Medizin‘ und ‚Sozialpsychiatrie‘ nennen.

<sup>2</sup> Wilhelm Griesinger (1817-1868), 1865-1868 Professor für Psychiatrie in Berlin, gilt als Begründer der ersten ‚biologischen Psychiatrie‘. Zitat aus dem Vorwort der 1. Ausgabe des *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, der ersten diese Richtung repräsentierenden Zeitschrift, die er 1867 ins Leben rief.

<sup>3</sup> Siehe Vallensteins *Great and Desperate Cures: The Rise and Decline of Psychosurgery and other Radical Treatments for Mental Illness*.

<sup>4</sup> So der Titel des in der Februarausgabe 2005 von *Behavioral Healthcare Tomorrow* erschienenen Artikels Jackims.

Die heutige Ansicht über das Gehirn wurde während des 19. Jahrhunderts entwickelt. Und erstaunlicherweise, trotz bedeutender technologischer Fortschritte wie Bildgebung, molekulare Biologie etc., hat bisher kein Bruch stattgefunden, was leitende Begriffe wie Neuron, Bahnen, Modul, Assoziation, Inhibition, Exzitation usw. betrifft. Der begriffliche Rahmen, der den ersten psychochirurgischen Versuchen zugrunde liegt, hat sich nicht wesentlich verändert.

Innerhalb eines solchen Rahmens verändern sich jedoch die Hypothesen. Theorien über die Funktion des frontalen Kortex, über Neurone, Synapsen und über Zellverbände haben sich verändert, wie sich auch neurochirurgische Techniken verändert haben. Aber die Prinzipien und Begriffe sind dieselben geblieben und somit auch die Argumente für und gegen die Psychochirurgie zur Zeit Shaws, Burckhardts, Moniz', Freemans und heute.

Die Klassifikation einer Behandlung als ‚Psychochirurgie‘ stützt sich auf vier Kriterien:

1. Direkte Einwirkung auf Hirnsubstanz<sup>5</sup>
2. Irreversibilität der Prozedur<sup>6</sup>
3. ‚Normalität‘ der Hirnsubstanz, die operiert wird<sup>7</sup>
4. Ziel der Operation ist das Heilen oder Mildern einer ‚Geisteskrankheit‘

---

<sup>5</sup>Verfahren wie die Elektrokrampftherapie oder die transkranielle Magnetstimulation gelten damit nicht als Psychochirurgie, obwohl sie langfristig zu organischen Veränderungen führen, da in der Behandlung selbst kein chirurgischer Zugang zum Gehirn geschaffen wird, sondern über auf der Schädeldecke angebrachten Elektroden indirekt ein elektrischer oder magnetischer Impuls appliziert wird.

<sup>6</sup>Die tiefe Hirnstimulation als ‚funktionelle Läsion‘ durch Applikation elektrischer Impulse durch direkt im Gehirn implantierte Elektroden wird meist als reversible Methode angesehen, auch wenn dies tatsächlich noch nicht beurteilbar ist: Die Möglichkeit, die Stimulation zu unterbrechen und die Beobachtung, dass die Symptomatik wiederauflebt, falls man dies nach Tagen oder Wochen tut, impliziert nicht, dass dies nach ein paar Jahren genauso ist. Im Rahmen dieser Definition der Psychochirurgie fiel damit im Falle der Reversibilität auch einer dauerhaften Stimulation die tiefe Hirnstimulation nicht unter den Begriff ‚Psychochirurgie‘. Da die Bezeichnung ‚funktionelle Neurochirurgie für psychiatrische Störungen‘ dieselben Kriterien wie der Begriff ‚Psychochirurgie‘ umfasst, ist die tiefe Hirnstimulation unter diesem Blickwinkel ebenfalls keine funktionelle Neurochirurgie für psychiatrische Störungen. Der Begriff der ‚Neuromodulation‘ verdankt diesen Wortstreitigkeiten vielleicht seine zunehmende Beliebtheit.

<sup>7</sup>Entfernung von Hirntumoren zählt nicht als Psychochirurgie, auch wenn in Folge der Operation natürlich gravierende psychische Veränderungen auftreten können.

Die Charakterisierung der Psychochirurgie anhand der ersten beiden Kriterien als ein läSIONales Verfahren ist mehrdeutig, da sie suggeriert, nur eine genau lokalisierte Läsion sei als ‚Psychochirurgie‘ zu klassifizieren, die Setzung einer diffusen oder bei der Behandlung in ihrem Ausmaß noch nicht absehbaren Läsion oder organischen Veränderung hingegen nicht.

Aber das problematischste Kriterium ist sicherlich das letzte: Was ist überhaupt eine ‚Geisteskrankheit‘? Was ist eine psychische ‚Erkrankung‘?

Die auf diese Frage gegebene Antwort hängt nicht nur ab von dem jeweiligen Wissen, das eine Epoche über die Funktionsweise des Gehirns hat, sondern auch von ihren kulturellen Normen. Was ist normales versus ‚gestörtes‘ Verhalten, und ist jedes gestörte Verhalten ‚krankhaft‘ und daher behandlungsbedürftig? Sind Zwangsstörungen Krankheiten, ähnlich wie Alzheimer Demenz, Morbus Parkinson, Schizophrenie oder schwere Depression? Sind Persönlichkeitsstörungen, insbesondere die emotional instabile vom Borderline-Typ, Krankheiten? Sicher ist, dass nicht jedes Bedrücktsein oder Depressivsein eine depressive Erkrankung ist. Aber wo ist die Grenze?

Die Klassifikation der psychiatrischen Störungen und Krankheiten ist heute, genau wie früher, eine symptomatische<sup>8</sup>, das gleichzeitige Vorhandensein bestimmter Symptome wird mit einem oft wiederum beschreibenden Namen bezeichnet, wie beispielsweise ‚originäre Verrücktheit‘, ‚dementia praecox‘ oder ‚Schizophrenie‘. Ob tatsächlich eine Erkrankung im Sinne einer einheitlichen Ätiologie und Pathogenese der jeweiligen Bezeichnung zugrunde liegt, ist offen<sup>9</sup>, die Bedeutung der hirnorganischen Veränderungen, die bei schizophrenen, depressiven, zwangsgestörten oder Borderline Patienten gefunden werden, unklar.<sup>10</sup> Was alles unter den Begriff ‚Psychochirurgie‘ fällt ist also relativ.

---

<sup>8</sup> Siehe die von der Weltgesundheitsorganisation herausgegebene *International Classification of Diseases (ICD-10)*.

<sup>9</sup> Siehe beispielsweise Mary Boyles *Schizophrenia – A scientific delusion?* London Routledge 1990.

<sup>10</sup> Damit ist natürlich auch das dritte Kriterium problematisch und abhängig vom jeweiligen Wissensstand.



Abb. 1: Das Herausschneiden des Steins der Tollheit.

Mit der britischen Debatte um die Trepanationsbehandlung der ‚Generellen Paralyse‘ beginnend, soll die europäische Entwicklung der Psychochirurgie über Gottlieb Burckhardts ‚Topektomie‘ zu Egas Moniz‘ ‚Leukotomie‘ verfolgt werden, die ihnen zugrundeliegenden Theorien verdeutlicht und die sie jeweils umgebende Diskussion um die Berechtigung ihrer therapeutischen Anwendung nachgezeichnet werden.

Wenngleich die von Walter Freeman maßgeblich betriebene amerikanische Popularisierung der Psychochirurgie als ‚frontaler Lobotomie‘ in ihren theoretischen Voraussetzungen nur umrissen werden kann, soll doch mit Blick auf ihre europäische Vorgeschichte gezeigt werden, wie sich innerhalb kurzer Zeit das Selbstverständnis der Ärzte hinsichtlich ihrer therapeutischen Pflichten und vor allem ihrer therapeutischen Rechte änderte und die Psychiatrie an die Grenzen der Medizin führte.

Die Entwicklung der stereotaktischen neurochirurgischen Verfahren und die Suche nach den neuronalen Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen eröffnete ein neues Kapitel der nun ‚funktionelle Neurochirurgie für psychiatrische Störungen‘ genannten Psychochirurgie.

Die Betrachtung, weshalb ihre lokalisationistische theoretische Grundlage dennoch zu der Frage *Should neurosurgery for mental disorder be allowed to die out?* führen konnte, soll Ausgangspunkt einer genaueren Darstellung aktueller neuroanatomischer Konzepte als Ausdruck eines umfassenderen Verständnisses der Rolle der Basalganglien und der Auswirkungen subkortikaler Störungen im Rahmen ‚neuropsychiatrischer‘ Störungen sein.

Augenmerk soll auch auf das wechselseitige Begründungs- und Verstärkungsverhältnis der neuen Theorien, die psychiatrische Symptome als Dysregulationsphänomene multipler Kreisläufe beschreiben, und psychochirurgischen Verfahren gelegt werden.

Der zweite Abschnitt der Dissertation geht der Frage nach, wie der aktuelle Stand der tiefen Hirnstimulation in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen einzuschätzen ist.

Ausgehend von einer kurzen Darstellung der mannigfaltigen Anschauungen über den Wirkungsmechanismus der tiefen Hirnstimulation, soll im Rahmen der pathoneuroanatomischen bzw. pathoneurophysiologischen Modelle von Zwangs- und Angststörung und Depression die bisher publizierten Berichte sowohl der in der Verwendung der tiefen Hirnstimulation in der Behandlung der Bewegungsstörungen aufgetretenen psychisch-affektiven ‚Nebenwirkungen‘, als auch die Berichte des gezielten Einsatzes der tiefen Hirnstimulation zur Behandlung psychiatrischer Störungen vorgestellt werden.

Mittlerweile haben mindestens fünf verschiedene Arbeitsgruppen Studien zur tiefen Hirnstimulation bei Zwangserkrankung publiziert: die belgisch-schwedische Gruppe um die Neurochirurgen Nuttin und Meyerson, die Illinoiser Neurochirurgen Anderson und Ahmed, die Kölner Gruppe um den Neurochirurgen Sturm, die französische Gruppe um den Psychiater Aouizerate aus Bordeaux, sowie die Gruppe um den Neurochirurgen Abelson, Ann Abor.

Über ihre Erfahrungen mit der tiefen Hirnstimulation als gezielte Behandlung der Depression berichtet Mayberg zusammen mit dem Neurochirurgen Lozano aus Kanada und auch die mexikanische Gruppe um die Neurochirurgen Jiménez und Velasco. Einen Versuch der Stimulationsbehandlung von impulsiv-aggressivem Verhalten bei mentaler Retardierung berichten die Italiener Neurochirurgen unter Federführung Franzinis.

Auf welchen theoretischen Grundlagen diese Arbeiten beruhen, wie sie die Auswahl der jeweiligen Stimulationsareale rechtfertigen und welche Perspektiven aber auch Problematiken sie eröffnen, wird durch die Darstellung der in ihrem Anschluss publizierten Kommentare und Editorials beleuchtet.

## **Material und Methodik**

Diese Dissertation ist eine Literaturarbeit über ein offenes, umstrittenes Thema im Grenzbereich von Psychiatrie, Neurochirurgie und Neurologie.

Gerade der Gewinn, den eine medizinhistorische Perspektive auf eine konzeptuelle Entwicklung verspricht, die nun eine Behandlung psychiatrischer Erkrankungen mit funktioneller Neurochirurgie bzw. tiefer Hirnstimulation als sinnvoll und aussichtsreich erscheinen lässt, führte zu der Entscheidung, eine distanzierte Haltung sowohl gegenüber den frühesten wissenschaftlich diskutierten psychochirurgischen Versuchen, als auch gegenüber heutigen Theorien und Studien einzunehmen.

So hat es sich für Neurochirurgen und Psychiater als verlockend erwiesen, der Anerkennung der Geschichte der ‚funktionellen Neurochirurgie für psychiatrische Störungen‘, die gerade in ihrem mit Freeman verbundenem amerikanischen Kapitel kritisch zu betrachten ist, den Verweis anzufügen, dass mehr als die modernen technischen Verfahren heutige Theorien über die neuronalen Grundlagen mentaler Zustände jetzige ‚Psychochirurgie‘ in ein ganz anderes, nicht vergleichbares, Licht tauche.

Und daher solle, so die Verlockung, um die Perspektiven nicht mit unnötigem historischen Ballast zu beschweren, ein Schlussstrich unter das Kapitel ‚Psychochirurgie‘ gezogen werden.

Doch mehr als ein bloßes Referat der britischen Diskussion um die neurochirurgische Behandlung der Neurosyphilis oder ein ‚Nacherzählen‘ von Burckhardts Theorien über die Entstehung und mögliche Therapie psychotischer Symptome, das den Anschein erwecken könnte, als wären unsere heutigen Begrifflichkeiten nur ‚eingeschmuggelt‘, ‚hineingelesen‘, können die eigenen Formulierungen Shaws, Burckhardts, Moniz‘ und Freemans ein vielleicht erschreckend aktuelles und anschauliches Bild des schmalen Pfades zwischen Therapie und Forschung zeichnen, den die Medizin vor über 100 Jahren schon einmal in diesem faszinierenden Bereich mentaler Funktionen und ihrer Störungen betreten hat.

Da auch heutige Theorien vorläufig und eben Lehrmeinungen sind und nicht Ausdruck unumstößlicher Tatsachen, wie sich allein schon in dem Anschauungswandel während der letzten 20 Jahre hinsichtlich der Rolle der Basalganglien in mentalem Geschehen zeigt, sollen auch diese, sowie die ihnen zugrundeliegenden neuroanatomischen und neurophysiologischen Studien in indirekter Rede und Konjunktiv dargestellt werden.

Da es natürlich im Rahmen einer in ihrer Perspektive so weit gesteckten medizinischen Dissertation nicht möglich ist, die Flut an Grundlagenstudien aller vorgestellter Theorien auf ihre Stichhaltigkeit zu prüfen, werden diese - um nicht den gegenteiligen Eindruck zu erwecken - auch nicht mit angeführt, sind aber bei Interesse im Originalartikel leicht nachzulesen.

Genauer Nachweis der Seitenzahlen von referierten Anschauungen oder Zitaten bleibt, wie in medizinischen Publikationen üblich, auf längere Arbeiten begrenzt, bei der Kürze der meisten Artikel ist zudem ein Wiederauffinden der betreffenden Passagen einfach.

Zur Veranschaulichung werden die von den jeweiligen Autoren selbst verwendeten Schemazeichnungen, Tabellen etc. wiedergegeben, auch wenn diese in ihren Details und ihrer Interpretation Fragen offen lassen.

Das Inhaltsverzeichnis nennt als Untergliederung der einzelnen Kapitel die Originaltitel der besprochenen Artikel. Eine Übersetzung der französischen Titel und Zitate, sowie ein Abkürzungsverzeichnis findet sich im Anhang.

Die Literaturrecherche während eines Zeitraumes von 10 Monaten, Januar 2005 bis Oktober 2005, ging von einschlägigen Artikeln, wie Berrios' *The origins of psychosurgery: Shaw, Burckhardt and Moniz* und Kopells, Greenbergs und Rezais *Deep Brain Stimulation for Psychiatric Disorders* aus, und nutzte dabei außer den medizinischen Datenbanken wie Pubmed die durch die jeweiligen Artikel gewonnenen Verweise.

Das Augenmerk der Dissertation liegt immer mehr auf den Theorien ‚en gros‘ als auf den in diesem begrenzten Rahmen kaum beurteilbaren naturwissenschaftlichen Erkenntnissen. Die Darstellung und Diskussion dieser Theorien und Modelle sowie ihrer wichtigsten konzeptuellen Hintergründe werden nicht getrennt, die ‚Diskussion‘ der Dissertation greift einzelne Aspekte noch einmal auf, sie deutet offene Fragen an.

Die Beleuchtung der begrifflichen Grundlagen und Rechtfertigungsverhältnisse von Modellen der neuronalen Grundlagen ‚neuropsychiatrischer‘ Erkrankungen und ihrer ‚Anwendung‘ als ‚funktionelle Neurochirurgie für psychiatrische Störungen‘ sind das Interesse dieser Dissertation.

Diese Dissertation ist daher eine eher wissenschaftsphilosophische und medizinhistorische Betrachtung eines Themas, das vielleicht erstes Anzeichen der von Martin vorausgesagten ‚Integration von Neurologie, Psychiatrie und Neurowissenschaft im 21. Jahrhundert‘ ist.

# I. Psychochirurgie

## I. 1. Die europäische Entwicklung der Psychochirurgie

### I. 1. 1. Claye Shaw und die britische Debatte

„The hopelessness of remedies to stay the progress of general paralysis of the insane has led me to consider the advisability of trying surgical interference at an early stage of the disease, and I beg to submit the following case where trephining was performed with the result that the prominent symptoms disappeared.”

#### *The surgical treatment of insanity*

So beginnt Claye Shaws<sup>11</sup> Bericht vom 16. November 1889 in seinem Artikel *The surgical treatment of insanity* im *British Medical Journal* über den Fall des männlichen Patienten W.H. mit Genereller Paralyse (GPI<sup>12</sup>), der am 28. Juli, nachdem Shaw mit einiger Schwierigkeit



Abb. 2:  
Mann mit Neurosyphilis  
(Tabes dorsalis)

das Einverständnis der Freunde erhalten hatte, von Harrison Cripps operiert wurde: ein Teil des tempo-parietalen Schädels sei entfernt, die Dura durchschnitten und Flüssigkeit drainiert worden.

Shaws Überlegung dabei war, dass – ob nun die Generelle Paralyse eine Erkrankung sui generis sei oder nicht – es doch sicher sei, dass ihre Symptome auf irritative, wahrscheinlich entzündliche, Prozesse in den oberen Schichten des Kortex bzw. auf Hirndruckzeichen durch dort befindliche Flüssigkeit wiesen.

Da die Wundheilung problemlos verlaufen sei und sich die Wahnsymptomatik, die dementielle Entwicklung und die Krampfanfälle des Patienten seitdem stetig zurückgebildet hätten, habe der Patient als ‚nicht länger geisteskrank‘ nach Hause entlassen werden können.

<sup>11</sup> Claye Shaw (1841-1927), Arzt in mehreren Asylen, lehrte psychologische Medizin, engagierte sich für die Einrichtung psychiatrischer Abteilungen in Allgemeinkrankenhäusern, Verfasser der *Essays on Insanity*, Mitglied der Medico-Psychological Society.

<sup>12</sup> Dass hinter dem ‚General Paralysis of the Insane‘ genannten Krankheitsbild mit Wahnsymptomen, Demenz, fortschreitender Lähmung etc., das 20 – 30 % aller psychiatrischen Patienten zeigten, sich die Spirochäten-Infektion Syphilis bzw. das Stadium der Neurosyphilis verbarg, wusste man damals noch nicht. Für eine anschauliche Beschreibung der damaligen Situation siehe Shorter, S. 89-97.

Shaw wagt den Vorschlag, dass die Verbesserung des Zustands des Patienten damit zu erklären sei, dass die Operation den mechanischen Druck, der das Gehirn des Patienten komprimierte, beseitigte, und dass die Operation daher durch ihren Erfolg gerechtfertigt sei.

***Is general paralysis of the insane a cureable disease?***

Die Leserbriefe ließen nicht lange auf sich warten und es entspann sich eine aufgeregte Diskussion im *British Medical Journal*.

Der erste, der sich zu Wort meldete, war J. Adams, der in seinem Artikel *Is general paralysis of the insane a cureable disease?* zu Bedenken gab, dass es sich auch um eine spontane Remission gehandelt haben könne.

Der zweite Brief vom 23. November kam von einem Psychiater aus Manchester, G. Revington, der drei Bedingungen für jede operative Behandlung dieser Art als deren unabdingbare, wissenschaftliche Rechtfertigungsgrundlage anführte:

- a) klare Kenntnis der Pathogenese der Erkrankung
- b) Verfügbarkeit der technischen Mittel
- c) Methodologie zu zeigen, dass die Verbesserung durch die Behandlung verursacht wurde

Revington kritisierte, dass Shaw keine der Bedingungen erfüllt habe und machte sich zudem über die Erhöhte-Flüssigkeitsdruck-Hypothese als ‚mechanischen Nonsens‘ lustig. Falls Flüssigkeit eine Rolle spiele, so nur in der Bildung von Ödemen, und damit könnten auch nur direkte Schnitte in den Kortex erfolversprechend sein, was aber Shaw und Cripps nicht getan hätten. Die Verbesserung sei somit am ehesten auf eine spontane Remission zurückzuführen.

Harrison Cripps, der die Operation vorgenommen hatte, erklärte in seinem Brief *The surgical treatment of general paralysis* vom 30. November, dass er sehr erfreut sei, aus Shaws Artikel vom 16. November erfahren zu haben, dass es dem Patienten gut ginge und erläuterte, dass er die Erhöhte-Flüssigkeitsdruck-Hypothese aus dem Entstehungsmechanismus des Glaukoms abgeleitet habe.

### ***The surgical treatment of intracranial fluid pressure***

Daraufhin publizierte Sir John Tuke<sup>13</sup>, der Präsident der British Neurological Society, am 4. Januar 1890 den langen Artikel *The surgical treatment of intracranial fluid pressure* mit dem ausführlichen Bericht eines zweiten Falls.

Der 32jährige, verheiratete R.S.W. wurde mit dem Einverständnis der Freunde von J. Duncan operiert, der jedoch den Artikel nicht unterzeichnete.

Der Familie habe Tuke ausführlich erklärt, dass die Operation zwar experimentell, aber aus vier Gründen dennoch gerechtfertigt sei:

1. Der tödliche Verlauf des Falls innerhalb der nächsten 12 bis 24 Monate sei so gut wie sicher.
2. Die Wahrscheinlichkeit eines Schadens durch die Operation sei gering.
3. Der Fall befinde sich in einem frühen Stadium der Krankheit, und
4. dass Hoffnung auf eine bewirkte Verbesserung gegeben sei.

Die äußere Hirnhaut wurde anders als bei Shaws Fall nicht eröffnet, da sich Tuke dafür interessierte, was aus ihrer einfachen Freilegung resultieren würde.

Nach einer fünf Tage anhaltenden Verbesserung seien die alten Symptome wieder zum Vorschein gekommen, und da die Regelungen des Krankenhauses die stationäre Betreuung Geisteskranker verboten, wurde R.W.S. in ein Asyl verlegt und Tuke verlor ihn aus den Augen, da er, wie er schreibt, wegen offizieller Pflichten die Stadt habe verlassen müssen. Vor kurzem habe er R.W.S. aber gesehen, zunehmend dement und ataktisch.

Nach einer detaillierten Besprechung der Einwände Revingtons gegenüber Shaws Vorgehen und Thesen resümiert Tuke hinsichtlich der Operation:

„I shall certainly have no hesitation in recommending it in the early stage of ‚general paralysis‘. In the first place, the condition is, practically speaking, hopeless if left to itself; secondly the operation is not dangerous to life, in point of fact, it is extremely simple; thirdly it is a strictly scientific proceeding; and, fourthly, the results obtained by the two operations already performed warrant the measure.“

---

<sup>13</sup>Sir John Batty Tuke (1835-1913), schottischer Arzt, 1895 Präsident des Royal College of Physicians of Edinburgh, neurobiologischer Forscher.

Eine erstaunliche Schlussfolgerung angesichts der Tatsache, dass der von Tuke beschriebene Patient nicht von dem operativen Eingriff profitiert hat; alles worauf sich Tuke stützt, ist, dass er theoretisch davon hätte profitieren müssen, wäre Gelegenheit gewesen, die Hirnhaut zu eröffnen – bei unterstellter Korrektheit der Theorie. Die Problematik, inwiefern eine Argumentation, die von dem Erfolg einer praktischen Anwendung zur Wahrheit der ihr zugrundeliegenden Theorie schließt, überhaupt gültig sein kann, ist dabei noch nicht einmal berührt.

Aber in einem Punkt zeigt sich Tuke bedacht:

„Certainly, before recommanding such an operation, the utmost care should be exercised in excluding cases of alcoholism, which not infrequently simulate general paralysis. In fact, the whole question as to how far ‚general paralysis of the insane‘ can be considered a pathological entity must be undertaken”.

Voll Zuversicht nach der Erwähnung seines und Shaws Fall, zeichnet Tuke daraufhin die Perspektive, andere Zustände, die ebenfalls mit Symptomen wie akute Manie, Delir oder Koma einhergehen, auch durch eine chirurgische Intervention zu verbessern oder zu heilen.

Derselbe Band des *British Medical Journals* enthielt einen Artikel P. Smiths, *The surgical treatment of general paralysis*, in dem er vier Fälle von GPI mit spontaner Remission berichtete und wiederum vorschlug, auch bei Shaws Fall habe es sich um eine solche gehandelt.

„In face of these facts I do not feel disposed to admit Dr. Claye Shaw’s claim that ‘the operation has been justified by success’.“

Und er weist darauf hin, dass Shaw selbst eingeräumt habe, dass der Patient noch immer die GPI definierenden Symptome zeige – worauf auch Revington schon in Hinsicht von Formulierungen wie ‚Heilung der GPI‘ etc. aufmerksam gemacht hatte – und bezweifelt

„whether the threphining has had more to do with the relief of the symptoms than any other injury might have had.”

Zudem kritisierte Smith Revington für den Ausdruck ‚mechanischer Nonsens‘, der darauf auch prompt mit seinem Artikel *The surgical treatment of general paralysis of the insane* antwortete und vor allem Tuke attackierte, da dieser die spontane Remissionsmöglichkeit nicht besprochen habe.

Revington kritisierte erneut die Erhöhte-Flüssigkeitsdruck-Theorie: Symptome einer Geisteskrankheit resultierten nicht aus erhöhtem Druck, sondern aus der Degeneration des Nervengewebes!

### ***On the surgical treatment of general paralysis***

Dann publizierten Shaw und Cripps am 14. Juni 1890 ihren zweiten Fallbericht *On the surgical treatment of general paralysis*: die Operation eines 29-jährigen jungen Mannes W. F. vom 27. Januar, der zunehmend deutlich die Symptome der GPI gezeigt habe, nachdem er einen Unfall mit Sturz auf den Kopf erlitten habe – eine Syphilis sei in der Vorgeschichte nicht bekannt gewesen.

Die Trepanation sei links parietal, im Bereich der früheren Verletzung, vorgenommen worden, und W.F.’s starke Kopfschmerzen und Größenwahn seien seitdem verschwunden, das Gedächtnis verbessert; nur seine motorische Symptomatik mit Ataxie und Sprechstörung sei stabil geblieben. Nach langer Beobachtung habe er, bis auf eine „gewisse Dumpfheit“ von seiner Geisteskrankheit „geheilt“, am 18. April zu seiner Frau nach Hause entlassen werden können.

Auf seine Nachfrage hin habe Shaw am 14. Mai einen Brief der Ehefrau erhalten, in dem sie berichtete, dass ihr Mann keinen Beruf mehr ausüben könne, leicht irritierbar sei, sein Zustand seit der Operation aber stabil geblieben sei.

Im selben Artikel erwähnen sie, dass der erste Patient nach sieben Monaten wieder Epilepsie entwickelt habe und am 20. Februar gestorben sei.

Doch da sie bei der Obduktion im Bereich der Trepanationsstelle eine solide, mit dem Kortex verklebte Membran fanden, stellten sie nicht die Operation als solche in Frage, sondern schlossen im Gegenteil auf die Notwendigkeit eines zukünftig ausgedehnteren operativen Eingriffs.

Um zum gegenwärtigen Zeitpunkt das Risiko der Operation einzuschätzen, seien die drei Fälle nicht ausreichend, aber wenn als Resultat der Patient sich soweit verbessere, dass er wieder seinen eigenen Willen ausdrücken könne (was bei den berichteten Patienten der Fall gewesen sei), so könne kaum in Frage gestellt werden, dass die Operation als Erfolg betrachtet werden müsse.

Auch das Treffen der British Medical Association am 31. Juli 1891 beinhaltete eine Debatte über die chirurgische Behandlung der Generellen Paralyse.

Clay Shaw hielt bei diesem Anlass sein langes Referat *Surgical treatment of general paralysis of the insane* über die ethische und soziale Rechtfertigung sowie die theoretische Basis der Behandlung. Zum einen komme es allgemein zu einer Verringerung des Drucks, im besonderen aber sogar zu einer Verbesserung der Drainage durch Anregung der Genese neuer Lymphgefäße.

Die Publikumsreaktionen waren vorsichtig:

Sir Victor Horsley, die damals führende Persönlichkeit der Neurochirurgie Großbritanniens, gratulierte zwar und auch Tuke stellte sich hinter Shaw, aber schon Mercier<sup>14</sup> gab zu bedenken, dass aufgrund der Ernsthaftigkeit der Operation diese nicht leichtfertig ausgeführt werden sollte und fragte ironisch: wenn denn die Verringerung des Drucks die Erklärung sei, ‚warum nicht ein kleineres Loch bohren?‘

Andere verteidigten die spontane Remissionsthese und Moriz Benedikt formulierte eine heute eher kontraintuitive Regel: mehr praktische Ergebnisse seien notwendig, bevor eine theoretische Debatte geführt werden könne.

Giuseppe Seppilli<sup>15</sup> wandte 1891 ebenfalls ein, dass zu wenig Fallberichte vorlägen, um letzte Schlüsse zu ziehen, betonte aber, dass ein besseres Verständnis der Mechanismen, die an der Entstehung der Symptome beteiligt sind, notwendig sei, bevor weitere Operationen ausgeführt werden dürften.

---

<sup>14</sup> Charles Arthur Mercier (1852-1919), Asyalarzt und Chirurg, Vorlesungen über Erkrankungen des Nervensystems, Publikationen über psychologische und forensische Aspekte der Geisteskrankheiten.

<sup>15</sup> Seppilli, G. *La cura chirurgica delle malattie mentali* Rivista Sperimentale di Freniatria e di Medicina Legale 27 (1891), S. 369-374. Referiert in Berrios, S. 67.

### *Surgery and insanity*

In seinem Artikel<sup>16</sup> *Surgery and insanity* von 1892, in dem Shaw seine allgemeine begriffliche Analyse der Geisteskrankheit darstellte, erläuterte er schließlich, dass der einzige Weg, die Erhöhte-Flüssigkeitsdruck-Hypothese zu testen, darin bestünde, einen Patienten zu operieren, dessen Geisteskrankheit nicht durch diesen Mechanismus verursacht sei und offenbarte, dass eine solche ‚Kontrolloperation‘ tatsächlich an einem 28jährigen impulsiven und wahnhaften jungen Mann durchgeführt worden sei, der Essen verweigert hatte und daher Gefahr gelaufen sei zu sterben. Da seine Symptome keinen besonderen chirurgischen Eingriffspunkt nahe legten, habe Cripps die Eröffnung auf der Mittellinie vorgenommen. Nach einigen anfänglichen Verbesserungen und Rückfällen habe sich der Patient in einer guten Remission befunden.

Eher pessimistisch schrieb Shaw jedoch am Ende des Artikels:

„that the operation will ever become more than an occasional one is doubtful; it takes much time, it requires special surgical skill, and the idea of it is formidable. At best it seems only palliative, at any rate in its present development.”

Shaw scheint danach keine Operation mehr durchgeführt zu haben.

Auf dem Treffen der Edinburgh Medico-Chirurgischen Gesellschaft 1894 resümierte Tuke, die meisten Spezialisten hätten seine Hirndruck-Hypothese akzeptiert und berichtete über weitere sieben Fälle, von denen vier erfolgreich verlaufen seien.

Aber es wurden auch kritische Stimmen laut, wie der Vorbehalt Sir Thomas Clouston<sup>17</sup>:

„I do not believe that they were really cures, although in hopeless cases the operation should still be tried. I wonder whether in the cases where improvement had resulted the diagnosis of GPI had in fact been right.”

---

<sup>16</sup> Shaw, T.C. *Surgery and insanity*. Saint Bartholomew's Hosp. Reports 28 (1892), S. 55-68.  
Zitiert in: Berrios, S. 66.

<sup>17</sup> Sir Thomas Smith Clouston (1840-1915), Studium in Edinburgh bei T. Laycock, Asylyarzt, Verfasser der *Clinical Lectures*. Zitiert in Berrios, S. 67.

### *Sur la chirurgie cérébrale dans les aliénations mentales*

In *Sur la chirurgie cérébrale dans les aliénations mentales* gab Semelaigne<sup>18</sup> der operativen Behandlung 1895 den Todesstoß. Als ein Vertreter der Ansicht, dass alle Formen der Geisteskrankheit bzw. ‚Verrücktheit‘ organischer Natur sind, gruppierte er sie zusammen ohne Rücksicht darauf, ob die Symptome durch Trauma, Epilepsie, oder Generelle Paralyse verursacht waren. Er schloss, dass die Resultate so stark variierten, dass diese Art der Behandlung keinen Platz im psychiatrischen therapeutischen Instrumentarium erhalten sollte, bis mehr Informationen erhältlich sind.

Nach dieser Kritik wurden keine Fälle mehr publiziert.

### **I. 1. 2. Gottlieb Burckhardt<sup>19</sup>**

Schon vor der großen britischen Diskussion aber gab es einen Schweizer Psychiater, der allein in der kleinen Klinik Préfargier in Marin im Kanton Neuchâtel sehr viel weiter ging als seine englischen Kollegen.

#### *Über Rindenexcisionen als Beitrag zur operativen Therapie der Psychosen*

Burckhardt war, wie Shaw, ein Kind der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts.

Drei begriffliche Trends bildeten die Grundlage seiner Ideen:

1. Alle Geisteskrankheiten haben eine physische Basis, sie spiegeln spezifische Hirnzustände wider.
2. Assozianismus und Konnektivismus als Modell des funktionellen Aufbaus des Nervensystems.
3. Jede mentale Fähigkeit ist mit einem spezifischen Hirnareal verbunden.



Abb. 3: Gottlieb Burckhardt

---

<sup>18</sup>René Semelaigne (1855-1934), Direktor des St. J. Hospitals in Neuilly, Mitglied der Royal Medico-Psychological Association, Arbeiten über die Geschichte der französischen Psychiatrie.

<sup>19</sup>Gottlieb Burckhardt (1836-1907), Studium in Basel, Göttingen und Berlin, Promotion über das Epithel des Urinaltrakts. Ab 1873 Arzt in einer Berner psychiatrischen Klinik, kurz darauf Publikation eines Buchs über die physiologische Diagnose der Erkrankungen des Nervensystems. Weitere Forschung über den Zusammenhang von Hirntemperatur und Geisteskrankheit. 1891 wurde Eugen Bleuler sein Assistent. Ein Jahr später ging er nach Préfargier wo er bis 1896 blieb. Nachdem er 1896 seine Frau und einen seiner Söhne verloren hatte, verließ er seine Stelle und ging zurück nach Basel. Er starb 1907 an Lungenentzündung.

Das gleiche Modell wurde beispielsweise von Wernickes<sup>20</sup> Studien über die Aphasie unterstützt, passte also nicht nur zu dem, was bereits über die Anatomie der linken Hemisphäre bekannt war, sondern erklärte auch neuropsychologische Symptome in Beziehung zu Hirnschädigungen an bestimmten Stellen. Charcot und Pitrés hatten in ihrer *Étude critique et clinique de la doctrine des localisations motrices dans l'écorce des hémisphères cérébraux de l'homme* 1883 eine ähnliche Theorie für den motorischen Kortex diskutiert. Schon 1870 hatten Fritsch und Hitzig mit ihrem Artikel *Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns* einen entscheidenden Beleg für die neurophysiologische Realität funktioneller Spezialisierung des Gehirns durch die Auslösbarkeit spezifischer Bewegungen durch elektrische Stimulation bestimmter Bereiche des Hundehirns erbracht, und ihre Arbeit wurde von Ferrier in seinem 1876 erschienen Werk *The Functions of the Brain* und von zahlreichen anderen mit Stimulationsstudien auch an Primaten zur Etablierung der motorischen und sensorischen Kortices und ihrer Unterteilungen weitergeführt. Aber wengleich solche Modelle Anwendung fanden in der Erklärung, bspw. der Wiedererlangung der Sprache bei Aphasie, so wurden sie so gut wie nie als Rationale für die Behandlung erworbener Störungen benutzt. Burckhardt bewegte sich mit seinen Ansichten also auf dem Höhepunkt der theoretischen Entwicklungen des späten 19. Jahrhunderts, und mehr noch, sie umschreiben den ersten Versuch ihrer konsequenten therapeutischen Anwendung auf dem Gebiet der Psychiatrie und Neurochirurgie.

„Die Begründung des operativen Eingreifens muss gewiss zunächst eine wissenschaftliche sein [...].

---

<sup>20</sup>Karl Wernicke (1848-1905) gilt als einer der bedeutendsten Psychiater des späten 19. Jahrhunderts. Wernickes Theorien beinhalteten erstens ein Modell, das alle hirnessoziierten Krankheiten umfasste (ob nun psychiatrisch oder neurologisch genannt), zweitens die Entwicklung eines pathophysiologischen Modells als Brücke zwischen Gehirn und Verhalten und drittens die Einführung der ersten neuropsychologischen Herangehensweise an psychische Symptome. Kern von Wernickes Modell war die Idee, dass das menschliche Gehirn über ein System von Projektions- und transkortikalen Assoziationsfasern verfügt, und dass letzteres Sitz des Bewusstseins und der höchsten intellektuellen Fähigkeiten sei. Läsionen der Projektionsfasern führten zu fokaler pathologischer Symptomatik und neurologischer Erkrankung, Schädigungen des Assoziationssystems zu Geisteskrankheit. In gewissem Sinn erinnert Wernickes Assoziationssystem an den Begriff des Neuronalen Netzes und in heutiger Sprechweise hatte Wernicke mehr von einem Konnektionisten als von einem konventionellen Lokalisationisten.

Ich glaube, dass wir auch im psychischen Gebiete schärfer, als es bisher geschehen ist, zwischen Heerd- und Allgemeinsymptomen unterscheiden müssen, und das wir gar vieles zu jenen zu rechnen haben, was uns bisher zu diesen zu gehören schien. Ich will beispielsweise nur die Rubriken des Bewusstseins und Selbstbewusstseins anführen. Solange wir dieselben als ein ‚Sein‘ bezeichnen, halten wir sie unwillkürlich für allgemeine, diffuse Zustände; so wir sie aber als das bezeichnen, was sie m. M. nach wirklich sind, als ein Werden, so geben wir eine anatomische Differenzierung zu. Folgerichtig würden wir die Psychosen nicht als diffuse Erkrankungen der Rinde, sondern als solche ansehen, welche eine mehr oder minder grosse Zahl von Gliedern in der Kette des psych. Geschehens, resp. von einzelnen Rindenheerden ergreifen, wobei der Ausgangspunkt und Ausbreitung verschiedene sind, und folglich die Erscheinungen auch.“<sup>21</sup>

Burckhardt war überzeugt von einer Idee, die aus der Phrenologie in die Neurowissenschaft des 19. Jahrhunderts gekommen war, der Idee, dass eine direkte Beziehung existiert zwischen der Hirnmasse und dem Grad, zu dem gewisse Funktionen in einem gegebenen Individuum vorhanden sind. Diese Idee bildete auch die Kernthese in dem von Burckhardt hochgeschätzten<sup>22</sup> Werk Mairets von 1883 *De la démence mélancolique: Contributions à l'étude de la périencéphalite localisée, et à l'étude des localisations cérébrales d'ordre psychique*, welches von den hypertrophierten temporalen Hirnwindungen der Patienten mit auditorischen Halluzinationen spricht, und führte Burckhardt zu der Schlussfolgerung, seinen Patienten, die unter diesen Symptomen litten, entweder durch eine Verminderung der Masse des krankhaft funktionierenden Zentrums oder durch Verminderung des Einflusses, den dieses Zentrum auf andere Teile des Hirns ausübt, helfen können zu müssen.

„Aus diesen und den früher ausgesprochenen Erwägungen fussend, glaube ich, hat man das Recht, solche Rindentheile auszuschneiden, die man als Ausgangs- und Knotenpunkte psychischer Störungen ansehen kann, und ferner Verbindungen zu unterbrechen, deren Bestehen einen wesentlichen Theil krankhafter Vorgänge bedingt.“<sup>23</sup>

---

<sup>21</sup> Burckhardt, S. 544, 545f.

<sup>22</sup> „Wohl niemand hat es bisher so eingehend wie Mairet versucht, ein psychisches Syndrom oder sagen wir, psychische Grundzustände, wie Affekte, zu localisieren. – Es würde sich, meiner Meinung nach, wohl der Mühe lohnen, wenn Collegen, denen ein grösseres Beobachtungs- und zugehöriges Sektionsmaterial zur Verfügung steht, als ich es z. B. habe, diese Angaben ohne Voreingenommenheit prüfen würden.“ Burckhardt, S. 474.

<sup>23</sup> Burckhardt, S. 546.

Beginnend Ende Dezember 1888 operierte Burckhardt zwei Frauen und vier Männer, davon fünf mit ‚originärer Verrücktheit‘<sup>24</sup> eigenhändig, in einem, dafür mit Unterstützung des Gründers von Préfargier – de Meuron, ausgestatteten Raum im Keller der Klinik:

Nr.	Genus	Alter	Operationsgebiet	Diagnose	Zielsymptome	Komplikationen	Zustand nach Behandlung
1	F	51	Parieto-temp. re.	chronische Manie	Aggression	mot. Schwäche	keine Änderung
2	M	31	frontal li.	primäre Demenz	Erregung	Epilepsie	ruhiger
3	F	37	temporal li.	originäre Verrücktheit	Wahn, Stimmen hören Gewalttätigkeit	Worttaubheit	keine Änderung
4	M	35	temporal li.	originäre Verrücktheit	Gewalttätigkeit	-	ruhiger
5	M	26	temporo-frontal li.	originäre Verrücktheit	Verfolgungswahn	-	Verbesserung
6	M	33	temporal li.	originäre Verrücktheit	Gewalttätigkeit Stimmen hören	Aphasie, Epilepsie	Tod nach 5 Tagen

Tabelle 1: Burckhardts Fälle.

### **Eine Behandlung der Symptome ‚originärer Verrücktheit‘: Herr James**

Die lokalisationistische Herangehensweise wird bei Burckhardts viertem Patienten James, H.H.<sup>25</sup> besonders deutlich.

Da Burckhardt diesen Patienten zu jener Klasse rechnete, bei denen nach eingetretenem halluzinatorischen Wahn die dementielle Entwicklung nicht aufzuhalten sei, doch wegen der zur Gegenwehr drängenden Halluzinationen eine ständige Gefahr von Seiten des Kranken ausgehe, bat er die Familie um Einwilligung in eine operative Behandlung.

<sup>24</sup> Diese Bezeichnung wurde von Sander, W. in *Ueber eine spezielle Form der primären Verrücktheit* 1868 als klinische Kategorie wiederbelebt. Die unter diesem Begriff zusammengefassten Symptome entsprechen dem Krankheitsbild der Schizophrenie.

<sup>25</sup> Aufgenommen im Februar 1885, habe der 35jährige Gärtner und Vater zweier Kinder seit Herbst 1884 eine zunehmende Reizbarkeit und Ängstlichkeit gezeigt, seine Frau verdächtigt, dass sie ihn verlassen wolle und sie gezwungen, ihn überall hin zu begleiten, habe sich tagsüber, da man ihn beobachte, bei geschlossenen Fensterläden im Haus eingeschlossen, nicht mehr gearbeitet, nachts nur wenig geschlafen, Todesfurcht geäußert und gedroht, sich auch mit der Axt gegen seine Verfolger zu wehren. In der Klinik sei er misstrauisch geblieben, schien überall im Raum Stimmen wahrzunehmen. Eine Erkrankung seinerseits habe er beständig bestritten, im Gegenteil, seine Verfolger wollten ihn zu Tode bringen und er müsse sich wehren. Zunehmend sei er in heftiges Schreien ausgebrochen, habe grob vor sich hin geschimpft und ab Juli um sich geschlagen und den Aufseher überfallen. Seitdem sei er tagsüber vollständig in seinen Zustand gefangen, täte nichts anderes mehr, als heftig auf- und niederlaufen, bleibe dabei oft plötzlich stehen, rasch um sich oder nach oben blickend, in Drohungen ausbrechend. Seit September 1885 sei er von seinen ‚Gehörstäuschungen‘ und Verfolgungsideen gänzlich beherrscht gewesen, im Januar folgten schwere gewalttätige Ausbrüche, in denen er die Station demoliert habe und im Mai 1886 schließlich wegen seiner Gefährlichkeit hatte isoliert werden müssen. Im September 1886 sei eine stetig zunehmende Demenz aufgefallen, ansonsten habe sich bis 1888 keine wesentliche Veränderung gezeigt. Von seiner Frau oder seinen Kindern spräche er nie, einen Bruder, der ihn besuchte, habe er nur beschimpft, seine Verwandten hätten es seither aufgegeben, ihn zu besuchen.

Diese könne, so Burckhardt, den Patienten nicht heilen und auch seine Intelligenz nicht wieder herstellen, würde aber die Halluzinationen und damit die Gewalttätigkeit beheben.

„Da ich die Gehörstäuschungen als das den Kranken hauptsächlich zur That drängende Moment ansah, musste ich versuchen eben diesen den Boden zu nehmen. Ich war somit vor die Frage gestellt: Wo diesen suchen?“<sup>26</sup>

Nach Burckhardts Kenntnis war Luys der einzige Autor, der sich ausdrücklich mit der Verbindung von auditorischen Halluzinationen und Handlungen beschäftigt hatte. In seinem *Traité des maladies mentales* schreibe Luys, dass er bei aktiven und luciden Halluzinationen den Parazentrallappen der einen Seite, bei ganz illuciden aber denjenigen beider Seiten, hypertrophisch gefunden habe. Luys habe, so Burckhardt, den Parietallappen anscheinend als die Brücke angesehen, über die halluzinatorische Erregungen in das motorische Gebiet des Beines geleitet werden. Und so fragt sich Burckhardt:

„Was hätte aber dessen Entfernung genützt? Die Halluzinationen und Wahnideen sammt der Tendenz zu Thätlichkeiten wären voraussichtlich die nämlichen geblieben. – Pat. hätte nur, weil eventuell lahm geworden, viel mehr Hülfe gebraucht als früher.“<sup>29</sup>

Also überlegte Burckhardt die Möglichkeit, dass das Wernicke-Areal in der Entstehung verbaler Halluzinationen beteiligt sein könnte.

„Dass sich die Psychiatrie die Frage noch nicht ernstlich vorgelegt hat, ob nicht das Rindenfeld des acustischen Wortgedächtnisses ein integrierendes Glied in der Kette des die Gehörshalluzinationen erzeugenden Processes bilde, das hat mich schon manchmal gewundert. Wenn es im Gehirn ein Rindenfeld giebt, dessen Zerstörung dem Menschen das acustische Wortverständniss raubt, sollte eine Reizung desselben nicht ein Aufrühren dieser Function in der Weise bewirken können, dass der Kranke Wörter und Wortverbindungen zu vernehmen meint, welche doch nicht, wie normal von der Peripherie aufgerufen worden sind?“<sup>29</sup>

Burckhardt glaubte, dass diese Frage hätte bejahend beantwortet werden können, wenn stets eine Korrelation von Affektionen des Temporallappens mit verbalen Halluzinationen beobachtet worden wäre.

---

<sup>26</sup> Burckhardt, S. 505.

Doch, so beklagt er, dies sei aus den ungenauen und unvollständigen Angaben, die er in der Literatur hat finden können, nicht zu entnehmen.

Er bedenkt ebenfalls die Möglichkeit, dass außer dem Wernicke-Areal noch andere der Sprachfunktion dienende Gebiete, wie bspw. das Broca-Areal, miterregt werden müssten, und

„dass erst durch diese Mitwirkung des darin ruhenden motorischen Elementes die Halluzinationen die Deutlichkeit und Überzeugungsstärke des gesprochenen Wortes erhalten.“<sup>27</sup>

Er entschied, dass es nicht wesentlich sei, ob die erste Anregung einer verbalen Halluzination ihren Ursprung in kortikalen Gebieten hatte, wie Tamburini und Wernicke glaubten, oder in subkortikalen Gebieten, wie Hagen oder Meynert dachten.

„Denn unsere Frage heisst nicht: Wo entstehen die sprachlichen Halluzinationen? sondern: Können sprachliche Halluzinationen dadurch gemindert oder beseitigt werden, dass Stücke aus der auriculären Sprachbahn ausgebrochen werden?“<sup>28</sup>

Für die endgültige Festlegung des Operationsgebietes zog Burckhardt schließlich die durch seine Theorie implizierten möglichen Risiken in Betracht, die motorische Aphasie bei Entfernung des Broca-Areals und die sensorische Aphasie bei der des Wernicke-Areals.

In Kenntnis der plastischen Anpassungsvorgänge zwischen beiden Hemisphären zum Ausgleich einer Läsion, hoffte er auf eine möglichst geringe postoperative Behinderung des Patienten und entschied sich mit folgenden Worten für die Operation des Wernicke-Areals:

„Mir schien die motorische Aphasie die schwerere Verstümmelung und schwerer zu restituieren, als die sensorische. Was ich von beiden, und besonders von motorischen Aphasien beobachtet habe, hat mir stets den Eindruck hinterlassen, dass der, welcher nicht sagen kann, was er will, schlimmer dran ist, und mehr leidet, als der, welcher nicht weiss, dass er nichts versteht.“<sup>29</sup>

---

<sup>27</sup> Burckhardt, S. 507f.

<sup>28</sup> Burckhardt, S. 508.

<sup>29</sup> Burckhardt, S. 508f.

Die Operation am 24. April 1889 in Chloroformnarkose dauerte 2,5 Stunden, das Gewicht der entfernten Hirnsubstanz betrug 2,8 g. Nach einer vorübergehenden Wundheilungsstörung habe sich der Patient gut erholt; im Mai stellte Burckhardt fest, dass er nicht aphasisch geworden sei und man sich sogar besser mit ihm verständigen könne als vor der Operation. Sein Verhalten sei sehr viel ruhiger, er fluche nicht mehr, sei weniger misstrauisch und nicht mehr gewalttätig.<sup>30</sup>

### **Eine Behandlung der Symptome ‚chronischer Manie‘: Frau Borel**

Die assoziationistische Herangehensweise ist bei Burckhardts erster Patientin deutlich sichtbar. Die manisch-depressive 51jährige A. B. war seit über 16 Jahren in Préfargier wegen ihrer heftigen, explosiv auftretenden Stimmungsschwankungen und impulsiven gewalttätigen Handlungen mehr oder weniger in Zwangsjacke in einer Zelle eingesperrt.<sup>31</sup>

Für Burckhardt stellte sich die Frage, ob

„man nicht dieses emotiv-impulsive Moment aus ihrem Gehirnmechanismus wegnehmen und dadurch die Pat. aus einer aufgeregten zu einer ruhigen Dementen machen könnte und wo wäre dasselbe zu suchen?“<sup>32</sup>

Nach einer umfassenden Diskussion der relevanten Literatur sah er zwei Möglichkeiten; auf der einen Seite standen die Ansichten Bechterews und Langes, dass Teile des affektiven Prozesses subkortikal situiert seien, auf der anderen Seite die Meinung Bleulers, Nothnagels, Bernhardts und Hofstetters, dass affektive Prozesse im Neokortex realisiert seien.

---

<sup>30</sup>Von Anfang Juni sei der Patient den ganzen Tag ins Freie gegangen und habe sogar angefangen, sich mit Gartenarbeiten zu beschäftigen, habe Burckhardt über die Arbeiten, die gemacht worden waren, Auskunft geben und Pflanzen benennen können oder habe auf einer Bank sitzend und Pfeife rauchend den Anderen beim Spielen zugesehen, sein Blick habe etwas freundlicheres und helleres als früher gehabt, Gewalttätigkeiten seien nie mehr vorgekommen und der Patient bewohne nun wieder die offene Abteilung. Anscheinend hatte er jedoch hin und wieder noch Halluzinationen gehabt, inmitten einer Beschäftigung habe er plötzlich wie früher rasch nach oben links geschaut, einen Augenblick in der Arbeit innegehalten und vor sich hingemurmelt, dann aber weitergearbeitet. Auf Nachfrage habe er keine deutliche Antwort gegeben, habe aber mit sich reden lassen und sich teilweise auch ganz sachgemäß geäußert. Kürzlich habe er sich freundlich nach seiner Mutter erkundigt und sich zu einem Besuch einverstanden erklärt.

<sup>31</sup> Vgl. Burckhardts Darstellung des Falles, S. 461-494.

<sup>32</sup> Burckhardt, S. 468.

Burckhardt zog ebenfalls Goltz' Arbeiten zur kortikalen Affektrepräsentation in Hunden in Erwägung, welche zeigten, dass Hunde nach Entfernung des Neokortex sehr leicht in Rage zu versetzen seien, bei Entfernung des Temporallappens aber ruhiger als normal werden würden; jedoch stellte er die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den Menschen in Frage.

Besonders angetan war er von Mairets Ausführungen, der die megalomane Form der ‚Demenz‘ in den konvexen Regionen des Frontal- und Temporallappens zu finden meinte, die melancholische Form aber in der ersten Temporalwindung, dem vorderen Drittel der Sphenoidalwindung und dem Hippocampus. Burckhardt bemerkte auch, dass einige Autoren es für möglich hielten, dass vor allem die rechte Hemisphäre für den Affekt verantwortlich sei; so glaubte Luys, dass das die rechte Fissura sylvii umgebende Gewebe eine wichtige Rolle in emotionalen Prozessen spiele. Was seine Patientin betrifft, resümierte er, dass nicht alle kortikalen Gebiete in ihrer Funktion pathologisch verändert seien; so seien die motorischen Gebiete wahrscheinlich intakt, da die Patientin keine Probleme in der Muskelkoordination habe.

„Was ich aber als krank [...] betrachten muss, das sind zunächst die Quellen, woraus die motorischen Vorgänge angeregt werden, also die sensorischen Gebiete, sodann die apperceptiven Vorgänge, welche die erstere regeln und leiten sollen, und endlich auch die ideogenen, mit der Sprachfunktion verknüpften Vorgänge. [...] Ich nehme dabei allerdings an, dass die sog. appercipirende Thätigkeit des Grosshirns mit der percipirenden örtlich vereint sei [...]. Die appercipirenden von den percipirenden Rindentheilen mit dem Messer zu trennen, konnte nicht wohl unternommen werden, wohl aber diese beiden vom motorischen Gebiete.“

In Beantwortung seiner Ausgangsfrage kommt Burckhardt also zu folgendem Schluss:

„Entsteht bei unserer Pat. Aufregung und Impulsivität dadurch, dass von den sensorischen Feldern her Reize in abnormer Zahl, Qualität und Stärke auf die motorischen Regionen eindringen, so kann eine Besserung nur dadurch herbeigeführt werden, dass zwischen beiden Widerstände neu eingeführt werden. Man hätte allerdings noch eine andere Wahl. Man könnte entweder die motorischen Zonen wegnehmen, oder die sensorischen Rindenflächen. Doch musste schon aus technischen

Gründen, von einer so weitgehenden Blosslegung des Gehirns abgesehen werden, nicht zu reden von den funktionellen Folgen, deren Größe nicht zu berechnen gewesen wäre. Von diesem radikalen Verfahren Abstand nehmend, glaubte ich, dass der obengenannten Indikation genügt würde, wenn hinter (occipitalwärts) der motorischen Zone, beiderseits, ein Streifen Rindensubstanz entfernt, gleichsam ein Graben gezogen würde, eventuell bis in den Schläfenlappen hinein.<sup>33</sup>

Bei der vierstündigen Operation am 29. Dezember 1888 entfernte Burckhardt 2 cm des lateralen Teils des oberen rechten Parietallappens und den medialen Anteil der Supramarginalwindung.

Nach zehn Tagen entwickelte die Patientin Fieber und eine transiente Hemiplegie, Auswirkungen auf ihre Sprache zeigten sich nicht, und nach zwei Monaten war die Patientin noch immer, wenn auch weniger, gewalttätig und ihren Stimmungsschwankungen unterworfen.

Angesichts des Ausbleibens des Erfolges, auf den Burckhardt gehofft hatte, schlug er eine zweite Operation vor, und es sollten noch weitere folgen<sup>34</sup>, nach deren Ende sich die Patientin aber schließlich gut erholt habe, keine Aphasie ausbildete, sich normal artikulieren könne und insgesamt sehr ruhig geworden sei.

„Frau Borel ist also aus einer gefährlichen und aufgeregten Dementen eine ruhige Demente geworden. – Der beständig fließende Redefluss ist unterbrochen. Pat. ist stille geworden. Ihre Intelligenz hat sie nicht zurückerlangt. Sie hat aber entschieden nichts von dem was sie noch hatte eingebüsst. Mir scheint es im Gegentheil, als ob sich noch manches wiedererholen wollte, was verloren schien.“<sup>35</sup>

---

<sup>33</sup> Burckhardt, S. 478.

<sup>34</sup> Nach der am 8. März 1889 durchgeführten Resektion des hinteren Teils der ersten und zweiten Temporalwindung der linken Hemisphäre schien die Patientin schon bedeutend heiterer und Burckhardt entschied sich für eine ausgedehntere Gewebeentfernung aus dem Parietallappen, die am 29. Mai 4,5 Stunden in Anspruch nahm und nach der die Patientin zwar noch halluziniert habe, aber nur noch milden und weniger häufigen Stimmungsschwankungen unterlegen gewesen sei. Acht Monate später schienen ihre Impulsivität und Gewalttätigkeit, ihr unvermitteltes Lärmen und Singen, ihre visuellen und verbalen Halluzinationen verschwunden zu sein. Jedoch redete sie nun ohne Pause und Burckhardt schloss, dass somit eine pathologische Erregung in den Zentren der Wortbildung bestehen müsse und das nächste zu operierende Gebiet daher das motorische Sprachzentrum sein müsse. Das Risiko, die Patientin dadurch aphasisch zu machen, wertete er geringer, als die zu erhoffende Verbesserung und so resezierte er bei einem vierten Eingriff am 12. Februar 1890 die pars triangularis des Broca- Areal.

<sup>35</sup> Burckhardt, S. 493.

Was seine theoretische Ausgangsüberlegung betrifft, schreibt Burckhardt sehr vorsichtig:

„Und schliesslich möchte ich hervorheben, dass meine oben über die corticalen Prozesse bei unserer Patientin geäusserten Ansichten durch den Erfolg der Operation eher gestützt als widerlegt worden sind. – Ich will mich nicht zu bestimmt darüber aussprechen. – Die Wege des cerebralen Geschehens sind verschlungen. – Die Dinge brauchen nicht notwendigerweise so zu sein wie wir sie uns vorstellen. Das kann uns aber nicht davon abhalten, sie uns wenigstens vorzustellen.“<sup>36</sup>

### **Der Berliner Medizinkongress 1889**

Auf dem Berliner Medizinkongress 1889 präsentierte er seine Ergebnisse. Burckhardt, der kaum Treffen und Kongresse dieser Art besuchte und ein auch wissenschaftlich recht isoliertes Leben führte, fand sich also plötzlich zwischen Berühmtheiten wie Horsley, Erb, Schultze, Mendel, Magnan<sup>37</sup> und Kraepelin<sup>38</sup> wieder. Die Teilnehmer des Kongresses verweigerten eine Diskussion und beschlossen, dass es am besten sei, völliges Stillschweigen zu bewahren, um jegliches Aufsehen über diese Arbeit zu vermeiden.<sup>39</sup>

Kraepelin erwähnt das Ereignis nur mit Abscheu in seinen *Lebenserinnerungen*:

„Burkhard schlug vor, zur Beruhigung unruhiger Kranker die Hirnrinde abzukratzen.“<sup>40</sup>

Horsley selbst stellte auf diesem Kongress mit großem Erfolg den Bericht seiner ersten 44 neurochirurgischen Operationen am Spinalkanal vor, bei denen 10 Patienten verstorben waren.

---

<sup>36</sup> Burckhardt, S. 494.

<sup>37</sup> Valentin Magnan (1835-1916) verlor 1877 den ersten Lehrstuhl für Geisteskrankheiten in Frankreich an seinen Konkurrenten Benjamin Ball und erreichte später Berühmtheit als Initiator der Degenerationslehre der Geisteskrankheit, für die er sich schon in seinen Vorlesungen 1882 erwärmte und über die er 1895 gemeinsam mit Maurice Paul Legrain das Buch *Les Dégénérés* schrieb: „Degeneration ist mehr als eine individuelle Krankheit, sie ist eine gesellschaftliche Bedrohung, die mit sozialhygienischer Rigorosität zu bekämpfen ist. Man darf nicht vergessen, daß der Degenerierte oft ein gefährliches Subjekt ist, gegen den sich die Gesellschaft das Recht der Selbstverteidigung vorbehalten sollte und muss“. Zitiert nach Shorter, S. 152.

<sup>38</sup> Emil Kraepelin (1856-1926). Mit der in seinem Lehrbuch von 1893 enthaltenen ersten detaillierten Darstellung der dementia praecox als einer eigenständigen Krankheit, lieferte er der Psychiatrie nicht nur ihren bedeutsamsten Fachterminus des 20. Jahrhunderts, sondern wurde mit seiner Methode der Beobachtung und Differenzierung verschiedenartiger Erkrankungen anhand ihres unterschiedlichen Verlaufs zum bedeutendsten Gründervater der deutschen Psychiatrie nach Griesinger.

<sup>39</sup> So in Albert Molls Brief an August Forel vom 11. August 1890, S. 242f. beschrieben.

<sup>40</sup> Kraepelin, S. 64.

Nach dem Berlinkongress publizierte Burckhardt 1891 seine Fälle detailliert in dem achtundachtzig Seiten langen Aufsatz *Über Rindenexcisionen als Beitrag zur operativen Therapie der Psychosen*, der mit seiner umfassenden Diskussion der experimentellen Literatur über Hirnlokalisation, guten theoretischen Argumenten und ausführlichsten Patientengeschichten, sowie genauen Schilderungen der Operationen nicht nur ein hohes Maß an Wissenschaftlichkeit widerspiegelt, sondern auch eine vorsichtige, bedachte und rational begründete ethische Haltung:

„Jeder neue chirurgische Eingriff hat sich seine speciellen Indicationen und Methoden erst suchen müssen und jeder Weg, der zu neuen Errungenschaften geführt hat, ist mit Todtenkreuzen besteckt. Ich glaube aber nicht, dass wir uns deswegen sollten abhalten lassen, dem vorgesteckten Ziele, der Heilung unserer Kranken durch die operative Behandlung näher zu kommen. Die rein ärztliche Seite unseres Berufes muss uns und wird uns nolens volens auf diesem Wege forttreiben. Denn die Resultate, die wir gegenüber den Categorien von Kranken, die ich in Angriff genommen habe, mit anderen Behandlungsmethoden erzielen, sind bekanntlich nicht ermutigend. [...] Aber man wird schließlich fragen, wiegen die erzielten Erfolge die Gefahren auf, denen die Operirten ausgesetzt werden? So bescheiden meine bisherigen Resultate sind, so glaube ich doch, dass sie gegenüber der Hoffnungslosigkeit der operirten Kranken einen Fortschritt darstellen.“<sup>41</sup>

Und was waren diese anderen Behandlungsmethoden?

Da gab es zum einen die sogenannten Wasserkuren, Wechselduschen (Abb. 4), die der Beruhigung dienen sollten, oder die 1875 entwickelte Ruhe- und Isolationskur (Abb. 5), die seit ihrer Einführung 1881 in England und 1885 in Frankreich zur Standardtherapie der ‚Nervenschwäche‘ avancierte.



Abb. 4



Abb. 5

---

<sup>41</sup> Burckhardt, S. 547f.

Sonst behalf man sich mit der Verabreichung von Abführmitteln wie Crotonöl, nach Haslams Grundsatz von 1809, dass ‚sich die Diarrhoe häufig als eine natürliche Kur des Irreseins erweise‘.<sup>42</sup> Seit 1806 wurde Morphium zur Beruhigung verwendet. Das erste künstlich hergestellte Beruhigungsmittel entdeckte Liebig 1832: Chloralhydrat. 1857 folgte Kaliumbromid und 1897 der sogenannte Bromidschlaf als ‚Dauerschlaftherapie der Psychosen‘.



Abb. 6

Die Insulinkoma-Behandlung (Abb. 6) erfand M. Sakel erst 1933, eingeführt wurde sie 1935.



Abb. 7

Mit durch Injektionen von Kampfer oder Metrazol ausgelösten Krampfanfällen als Konvulsionstherapie der Schizophrenie begann Meduna erst 1934 zu experimentieren, und die schließlich von Zerletti und Bieni entwickelte Elektrokrampftherapie (Abb. 7) stand nicht vor 1938 als Behandlungsalternative zur Verfügung.

Aber Burckhardt wurde von der Kritik bis auf wenige Ausnahmen übergangen. So kommentierte beispielsweise Seppilli<sup>43</sup> 1891 für seine italienischen Leser, Burckhardts modulare Theorie würde einfach nicht gut passen zu der Ansicht der meisten Experten, dass die Psychosen eine diffuse Erkrankung des zerebralen Kortex seien und befände sich im Widerspruch zum Verständnis der Psyche als Einheit. Aufgrund dieser theoretischen Schwäche sei es unwahrscheinlich, dass irgendjemand Burckhardts Beispiel folgen würde.

---

<sup>42</sup> Vgl. die Darstellung in Shorter, S. 297.

<sup>43</sup> Seppilli, G. *La cura chirurgica delle malattie mentali*. Rivista Sperimentale di Freniatria e di Medicina Legale 27 (1891), S. 369-374. Referiert in Berrios, S. 69.

Ireland fasste in seinem 1891 im *Journal of Mental Science* erschienenen Artikel *Operative treatment of insanity* Burckhardts Ansichten für die englische Fachpresse gut zusammen:

„Dr. Burckhardt has a firm faith in the view that the mind is made up of a number of faculties, holding their seats in distinct portions of the brain. Where excess or irregularity of function occurs he seeks to check it by ablation of a portion of the irritated centres. He defends himself from the criticisms which are sure to be directed against his bold treatment by showing the desperate character of the prognosis of the patients upon whom the operations were performed.”

fragt sich aber auch,

„whether any English physician would have the hardihood to imitate Burckhardt.”

Auch Semelaigne attackierte in seinem Artikel *Sur la chirurgie cérébrale dans les aliénations mentales* Burckhardts Ideen und Prozeduren und schloss: ‚keine Behandlung sei besser als eine schlechte Behandlung‘ in Anspielung auf Burckhardts:

„Die Naturen der Ärzte sind verschieden. Der eine hält am Grundsatz fest: Primum non nocere. Der andere sagt: melius anceps remedium quam nullum. Ich gehöre allerdings eher der zweiten Categorie an“.<sup>44</sup>

Er schrieb nie wieder über das Thema und scheint auch keine Behandlungen dieser Art mehr durchgeführt zu haben.

Inwiefern die Reaktionen seiner Kollegen und Vorgesetzten für diesen Rückzug verantwortlich waren und welche Rolle persönliche und familiäre Faktoren, wie der Tod von Frau und Sohn, spielten, lässt sich nur schwer herausfinden.<sup>45</sup>

---

<sup>44</sup> Burckhardt, S. 574.

<sup>45</sup>In den Unterlagen der Klinik vermerkt De Meuron nur lakonisch: « En 1896, le Dr Gottlieb Burckhardt se retira à Bâle, sa ville natale, après avoir assumé la direction de Préfargier pendant 14 ans ». Untersagte vielleicht De Meuron, nachdem klar wurde, dass Burckhardts Forschung Préfargier in ein zweifelhaftes Licht rücken könnte, Burckhardt die weitere Verfolgung der operativen Behandlungsmethode, für die er am Anfang großzügig Mittel zur Verfügung gestellt hatte? Auch Mueller und Joannette bieten nicht mehr als Mutmaßungen: In Mueller findet sich die kryptische Anmerkung: „A shadow fell upon his life and his activities. Bad luck and difficulties which we will not discuss here in detail pursued him.“ Worauf er sich damit bezieht, ist nicht nachvollziehbar. Gegen Ende seines Artikels schreibt aber auch er:

### *La Chirurgie des aliénés*

Fünf Jahre nach Burckhardts Tod wurde mit Bechterews und Pouseppes in den *Archives de neurologie* publizierte Artikel *La Chirurgie des aliénés* 1912 stärkere Kritik laut. Nach Zusammenfassung der Fälle schreiben sie:

„Nous avons cité ces cas pour prouver non seulement le mal fondé, mais encore le grand danger de ces expériences. Nous ne pouvons nous expliquer comment l’auteur, muni d’un diplôme de médecin, a pu s’y décider. Pour nous servir de l’excellente comparaison de Broca et Maubrac, ce sont des tentatives dans le genre de celles de Roland de Parme qui cherchait au moyen-âge un échappement aux vapeurs cérébrales.“

Pouseppe gestand später, dass er 1910 selbst drei erfolglose Operationen durchgeführt hat.

### **I. 1. 3. Egas Moniz<sup>46</sup>**

Vom begrifflichen Gesichtspunkt her war wenig neues in Moniz’ Ansichten: er



Abb. 8: Egas Moniz

wiederholte die Argumente des späten 19. Jahrhunderts und stellte sie auf Ansichten bezüglich der Beziehung zwischen Gehirn und mentalen Fähigkeiten des 19. Jahrhunderts. Selbst das therapeutische Ziel, einzelne Symptome anstatt der ganzen Erkrankung anzuvisieren, war das gleiche. Aber die Wahl des Frontalhirns war eine Abweichung von der traditionellen Theorie.

---

„Except for two reviews of works of Moebius and Goldscheider and a necrology of his old chief, Professor Schaerer, Burckhardt did not publish anything after his paper on cortical excisions. Had he become afraid of his own daring which had driven him during his operations and which certain people had regarded as foolhardiness? We don’t know.“

<sup>46</sup> Egas Moniz (1874-1955). Neurologieausbildung in Frankreich bei Pitres, Babinski u.a., 1911 Rückkehr nach Lissabon, Gründung einer neurologischen Klinik, Außenminister und portugiesischer Unterzeichner des Versailler Vertrags. Nach dem sich 1920 seine politischen Geschicke wandelten, wandte er sich wieder der Neurowissenschaft zu. Seine Angiographieforschung führte 1927 zu einem berühmten Artikel und 1934 zu einem Buch mit einer Einleitung von Babinski über die angiographische Darstellung der Karotiden mit Hilfe des Kontrastmittels Natrium-Jodid. Doch seine Hoffnung auf einen Nobelpreis sollte sich für diese Arbeit nicht erfüllen. Im Alter von 65 Jahren wurde er von einem schizophränen Patienten angeschossen, er erholte sich kaum davon.

## Der zweite Internationale Neurologische Kongress 1935

Moniz, der als Direktor des Lissabonner Neurologischen Institutes und mit seiner Entwicklung der zerebralen Angiographie nicht nur auf eine reiche Karriere zurückblickte, sondern als ehemaliger portugiesischer Außenminister und Unterzeichner des Versailler Vertrags auch über die Grenzen der Wissenschaft hinaus großes Renomé genoss, war - wie auch Freeman - Teilnehmer des Londoner Neurologischen Treffens 1935, auf dem John F. Fulton<sup>47</sup> und Carlyle Jacobson ihre Ergebnisse der bifrontalen Entfernung des präfrontalen Kortex zweier Schimpansen ‚Becky‘ und ‚Lucy‘ präsentierten.

Becky und Lucy waren für einen verzögerten Reaktionstest trainiert und insbesondere Becky zeigte gewalttätige Stimmungsausbrüche, wenn sie sich beim Test nicht erinnern konnte, welche der beiden Schalen das Futter beinhaltete. Nach der Lobektomie habe Becky wiederholte Fehler begangen – ohne jedes Anzeichen einer emotionalen Reaktion.

Moniz sei - so die auf den Erinnerungsberichten Fultons beruhende Darstellung<sup>48</sup> – am Ende des Vortrags aufgestanden und habe gefragt, was geschehen würde, wenn eine solche Operation an Menschen mit neuropsychiatrischen Störungen ausgeführt würde. Fulton habe darauf geantwortet, dass zwar eine theoretische Grundlage existiere, bisher die Operation aber zu erschreckend sei, um in der Anwendung gerechtfertigt zu sein.

Moniz operierte zusammen mit Lima innerhalb der nächsten drei Monate nach seiner Rückkehr nach Lissabon, also von November 1935 bis Januar 1936, zwanzig Menschen.



Abb. 9: Almeida Lima

---

<sup>47</sup> Für eine detaillierte Darstellung der facettenreichen und umstrittenen Rolle des berühmten Neurophysiologen Fulton sowohl in der theoretischen Grundlegung der frontalen Leukotomie wie auch in der Förderung ihrer wissenschaftlichen und öffentlichen Anerkennung vgl. Pressman, S. 47ff.

<sup>48</sup> Wiedergegeben in Fultons *William Withering Lectures*, publiziert als *Functional Localisation in Relation to Frontal Lobotomy*. New York: Oxford Univ. Press 1949. Was tatsächlich auf dem Kongress geschah, ist unsicher, da nur die Abstracts der Vorträge publiziert wurden: Fulton, F., Jacobson C. *The Functions of the Frontal Lobes: A Comparative Study in Monkeys, Chimpanzees, and Man*. Abstract, *Program of the Second International Neurological Congress*, 1. 8.1935, London.

### *Tentatives opératoires dans le traitement de certaines psychoses*

In Moniz' eigenen Darstellungen verwehrte er sich jedoch dem Vorwurf des Opportunismus. In seinem 1936 erschienenen Buch *Tentatives opératoires dans le traitement de certaines psychoses* erläuterte Moniz, er habe die Idee der präfrontalen Leukotomie schon 1933 mit Lima besprochen und die wissenschaftliche und ethische Rechtfertigung des Verfahrens berücksichtigt. Fulton besprach er nicht.

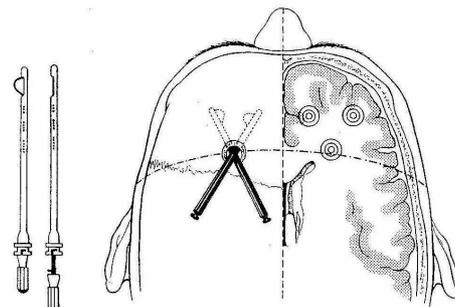
Zwei theoretische Prinzipien führte er als seine theoretische Grundlage an:

1. Substitutionsprinzip  
(Das Gehirn könne geschädigte Areale funktionell ausgleichen.)
2. Prinzip fixierter Verbindungen  
(Neuropsychiatrische Symptome würden verursacht durch bestimmte neuronale Bahnen, die durch fehlerhaftes Lernen entstanden seien und ihre partielle Zerstörung müsste somit zu einer Besserung führen.)

Und diese Theorie unterschied sich tatsächlich von Fultons Erklärung der nach der bifrontalen Lobektomie aufgetretenen Verringerung von Beckys affektiver Reaktivität. Diese Hyporeaktivität resultierte nach Fulton aus der Schädigung des vorderen Cingulums, welche zu einem Verlust des „sozialen Bewusstseins“ führe, also zu einem Verlust eines Teils der Furcht und Angst, die normalerweise die Aktivität reguliere und deshalb verlören die Tiere die Fähigkeit, die soziale Reaktion ihres eigenen Verhaltens vorherzusehen, was dann zu einer gewissen Unbekümmertheit führe.

Nach anfänglicher Injektion von Alkohol mit dem Ziel der Degeneration der weißen Substanz, entwickelte Moniz eine Methode zur gezielten mechanischen Zerstörung der Faserbahnen.

Abb. 10: Moniz' Leukotom



### ***Prefrontal Leucotomy in the Treatment of Mental Disorder***

Vor der Académie de Médecine Paris präsentierte er die Ergebnisse der ersten 20 Leukotomien am 3. März 1936, also weniger als 4 Monate nach der ersten Operation. Sieben seien ‚geheilt‘ worden, bei sieben anderen habe sich der Zustand verbessert, sechs seien ohne Veränderung.

Nr	Genus	Alter	Erkrankungs-dauer	Diagnose	Zielsymptom	Komplikationen	Wochen	Zustand nach Behandlung
1	F	60	22 Jahre	manisch-depressiv	Agitation	Fieber	10	verbessert
2	F	62	8 Jahre	Depression	Angst	Fieber	10	verbessert
3	M	36	12 Jahre	Schizophrenie	Paranoia	Fieber	9	unverändert
4	M	46	6 Jahre	Schizophrenie	Paranoia	Fieber	8	unverändert
5	M	37	4 Jahre	Katatonie	Erregung	Fieber	8	verbessert
6	M	41	4 Jahre	Schizophrenie	Paranoia	Inkontinenz	4	unverändert
7	F	47	9 Jahre	Panikstörung	Angst	Fieber	3	verbessert
8	F	47	2 Jahre	Depression	Angst	-	3	unverändert
9	F	59	20 Jahre	Depression	Angst	Fieber	2	entlassen
10	F	31	1 Jahr	Depression	Angst	Fieber	2	verbessert
11	M	27	4 Wochen	Schizophrenie	Agitation	-	5	unverändert
12	F	43	20 Jahre	Panikstörung	Angst	Hypothermie	4	verbessert
13	F	61	31 Jahre	Depression	Agitation	-	6	unverändert
14	M	64	19 Jahre	Depression	Agitation	Verwirrtheit	4	verbessert
15	F	44	8 Wochen	Depression	Agitation	Fieber	7	verbessert
16	F	44	17 Jahre	Schizophrenie	Agitation	Fieber	2	unverändert
17	M	51	24 Wochen	Depression	Agitation	-	2	verbessert
18	M	29	1,5 Jahre	Schizophrenie	Agitation	Fieber	1	unverändert
19	F	52	16 Wochen	Depression	Agitation	Fieber	1	verbessert
20	F	29	1 Jahr	Manie	Agitation	Verwirrtheit	2	unverändert

Tabelle 2: Moniz' Fälle.

Wenngleich Moniz auch in der 1937 publizierten Darstellung seiner Ergebnisse *Prefrontal Leucotomy in the Treatment of Mental Disorder* nur Einzelheiten über drei von insgesamt achtzehn Patienten aus einer Reihe operativer Experimente veröffentlichte, stieß er überall auf enthusiastische Zustimmung, wo Burckhardts sorgfältiger Ausarbeitung 47 Jahre zuvor selbst die Diskussion verwehrt wurde.

Ende 1937 hat Moniz nicht nur eine beträchtliche Zahl weiterer Behandlungen und Modifikationen der Operationsart vorzuweisen, sondern 13 publizierte Artikel, eine Monographie und die Prägung des Begriffes ‚Psychochirurgie‘.

### ***Mein Weg zur Leukotomie***

In der 1948 erschienen Darstellung *Mein Weg zur Leukotomie* - einem Auszug des Eröffnungsvortrages der Ersten Internationalen Konferenz für

Psychochirurgie im August 1948 in Lissabon - blickt Moniz auf die theoretische Grundlage der Leukotomie zurück:

„Menschen die an Melancholie leiden und von unglücklichen Zwangsideen gequält werden und für die eine medikamentöse Behandlung, eine Schockbehandlung oder eine Psychotherapie ohne Nutzen ist, leben in ewiger Angst vor einem beständig gegenwärtigen Gedanken, der alle Sorgen des täglichen Lebens überragt.

Im Gegensatz zu automatischen Handlungen sind diese krankhaften Ideen tief in dem synaptischen Komplex verwurzelt, der die Kenntnisse des Bewusstseins regelt, diese anregt und in steter Tätigkeit hält. All diese Betrachtungen führten mich zu folgender Schlussfolgerung:

Es ist notwendig, die synaptischen Einrichtungen zu verändern und ebenso die Bahnen, die von den Reizen in ihrem beständigen Verlauf gewählt werden, damit die entsprechenden Gedanken verändert werden und in andere Kanäle gedrängt werden.

Aus diesen Gründen entschied ich mich nach zweijähriger Überlegung die verbindenden Fasern der in Frage kommenden Neuronen zu durchschneiden.

In der Überzeugung, dass die Präfrontallappen für das psychische Leben sehr wichtig sind, wählte ich diese Gegend für meinen Versuch, und es scheint auch, als ob das richtig war.

Durch völlige Umänderung der bestehenden Faseranordnungen und ins Werk setzen anderer synaptischer Fasergruppen glaubte ich, fähig zu sein, die synaptischen Reaktionen umzuändern und hierdurch den Patienten zu heilen.<sup>49</sup>

Moniz wusste um die Risiken des Eingriffs, insbesondere um die möglichen Persönlichkeitsänderungen<sup>50</sup> und doch operierte er junge depressiv oder schizophren Erkrankte, deren Symptome erst seit vier oder acht Wochen bestanden.

Egas Moniz erhielt 1949 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie

„für seine Erfindung einer chirurgischen Behandlung für Geisteskrankheiten und seiner Entwicklung der psychophysiologischen Begriffe, die diese möglich machten.“<sup>51</sup>

---

<sup>49</sup> Moniz, E. *Mein Weg zur Leukotomie*, S. 583.

<sup>50</sup> Wie – nach Swayze, S. 506 – das in Moniz' erstem Artikel stehende Zitat aus Brickners, 1934 in von Orton, S.T. Fulton, J.F. editierten *Localisation of Function in the Cerebral Cortex* veröffentlichten, ausführlichen klinischen Beobachtungen an einem Patienten, der wegen eines Hirntumors eine bifrontale Lobektomie erhalten hatte, zeigt.

<sup>51</sup> Zitiert in Berrios, S. 72, Fußnote 17.

## I. 2. Freeman und die amerikanische Popularisierung der Leukotomie

### I. 2. 1. Walter Freeman



Abb. 11:  
Walter Freeman

Walter Freeman, seit 1924 Direktor der Forschungslaboratorien des Government Hospital for the Insane – St. Elisabeth – in Washington, hatte aus seinen neuropathologischen Studien über die hirnorganischen Korrelate der Geisteskrankheiten einen ernüchternden Schluss gezogen. Nach mehr als 1400 von ihm selbst durchgeführten Autopsien schrieb er in einem 1935 publizierten Artikel<sup>52</sup>:

„It does seem a pity that a patient who has been an inmate of the institution since you and I were born should come to necropsy and reveal what appears a perfectly normal brain in a reasonably healthy body. There is a riddle somewhere, and neither psychology nor psychiatry nor psychoanalysis, on the one hand, nor morphology nor pathology nor bacteriology, on the other hand, has gone any distance at all in its solution. [...] Perhaps the new field of elektrophysiology, of cerebral action currents, so promising in the realm of epilepsy, will open vistas of cerebral activity that at present are closed to us. Even more promising is the exploration of the central vegetative evolutionarily primitive centers in the interbrain.[...] The behavior disturbances following relatively localised disease of this region as in encephalitis an syphilis give hope that we may be able to influence behavior in a significant manner by destroying certain localised portions.“

Moniz, dessen Publikationen über zerebrale Angiographie er schon früher verfolgt hatte, lernte er 1935 persönlich auf dem Londoner Neurologischen Treffen kennen. Ende Mai 1936 schrieb er Moniz, er habe schon eine Weile über eine solche Hirnoperation nachgedacht, aber nun:

„having your authority I expect to go ahead.“<sup>53</sup>

Moniz antwortete, er werde seine detailliertere Darstellung *Tentatives opératoires dans le traitement de certaines psychoses* senden, sobald diese veröffentlicht sei und schlug vor, Freeman solle sich in der Zwischenzeit ein

<sup>52</sup> Walter Freeman *The Mind and the Body*. Zitiert in Pressman, S. 75.

<sup>53</sup> Zitiert in Pressmann, S. 76.

Leukotom von Moniz' französischem Instrumentenmacher bestellen. Im August erreichte Freeman das versprochene Buch, das er, wie er Moniz versprochen hatte, sogleich in den *Archives of Neurology and Psychiatry* anonym rezensierte, sicher, dass es

„will prove epoch making in the scientific approach to mental disorders.“<sup>54</sup>

Im September 1936 führte er dann zusammen mit Watts seine erste Leukotomie nach Moniz' Vorbild durch.



Nach der Behandlung der ersten 20 Patienten, die oftmals nur kurz eine Symptommilderung zeigten – woraus Freeman und Watts schlossen, dass zu wenig Gewebe zerstört worden sei, begannen

Abb. 12: Freeman und Watts mit Modifikationen der Technik:  
James Watts

Das Repertoire reichte von der minimalen – also der Läsion eines kleinen eher präfrontal gelegenen Bereiches für affektive Störungen, über die Standardlobotomie zur radikalen Lobotomie – also einer Schädigung größerer, auch hinterer Frontalhirnbereiche bei Schizophrenie.

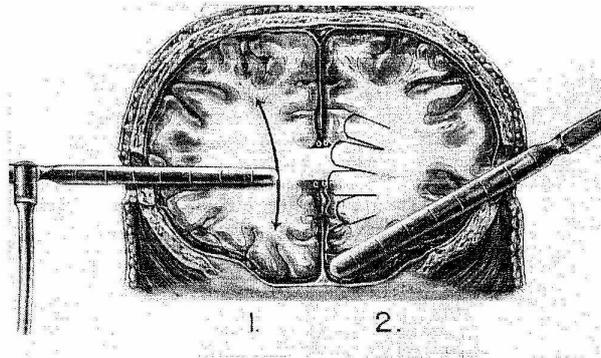


Abb.13: Geräteführung bei der Standardlobotomie

Die Podiumsdiskussion auf dem jährlichen Treffen der American Medical Association 1941 über die neurochirurgische Behandlung abnormer mentaler Zustände kommentierend, warnte ein Editor des Journals:

„It is inconceivable that any procedure which effectively detroys the function of this portion of the brain could possibly restore the person concerned to a wholly normal state... .

<sup>54</sup> So referiert und zitiert in Pressman, S. 76.

As yet the nature and magnitude of the defects attendant on frontal lobectomy or frontal lobotomy are only superficially understood. Their nature must be thoroughly determined and their degree accurately assessed if we are to balance intelligently the beneficial results of this procedure against the alienations of personality which the procedure itself may produce.”<sup>55</sup>

Während er eine emotionale unüberlegte Abkehr von dieser Art der Behandlung als unentschuldig bezeichnete, lenkte er ein, dass Psychochirurgie notwendigerweise ein experimentelles Verfahren bleibe. Andere, in seinen Worten drastische, oft verstümmelnde Verfahren, wie Insulinkoma, Metrazolkrämpfe und Elektrokrampftherapie, seien dies aber ebenfalls. Und wenngleich er also zur Vorsicht mahnte, schloss er:

„The ultimate decision must await the production of more scientific evidence.”

Und verstärkte mit diesem Editorial die Erforschung und Anwendung der Leukotomie.

### ***Psychosurgery: Intelligence, Emotion and Social Behavior Following Prefrontal Lobotomy for Mental Disorders***

In ihrer eigenen Monographie *Psychosurgery* präsentierten Freeman und Watts dann schon 1942 neben einer historischen Rekonstruktion der Entdeckung der Lobotomie als zielgerichteten stetigen Forschungsprozess eine Vielzahl anatomischer und spekulativ funktioneller Details über die Frontallappen und ihre Verbindungen zu anderen Hirnregionen, wobei sie sich sowohl auf Tierstudien wie auf Krankengeschichten von Kriegsverletzten und Tumorpatienten beriefen. Mit den teilweise bebilderten und in novellistischer Form abgefassten Verlaufsbeschreibungen ausgesuchter der insgesamt 80 lobotomierten Patienten suggerierte dieses Buch eine weit solidere wissenschaftliche Basis, als tatsächlich existierte und war damit einer der entscheidenden Faktoren für die dramatische Zunahme der Anerkennung und Praktizierung der Lobotomie weit über die Grenzen der USA hinaus.

---

<sup>55</sup> *Operation for relief of pain (editorial)*. Journal of the American Medical Association 117 (1941), S. 517-527. Referiert und zitiert in Swayze, S. 508.

Moniz' Modell der ‚fixierten Verbindungen‘ als theoretische Grundlage der Operation wurde nun abgelöst durch das amerikanische, schon von Fulton propagierte Modell der ‚sozialen Fehlanpassung‘.

Die Frontallappen seien wesentlich für sozial angepasstes Verhalten und Individuen, die in diesem Bereich eine pervertierte Aktivität zeigten, seien im täglichen Leben funktioneller, wenn die Frontallappen teilweise inaktiviert würden.

In Bezug auf das Fortbestehen der Zwangshandlungen vieler Patienten auch nach der Lobotomie schreiben sie:

„Die Moniz-Theorie von einer synaptischen Stabilisierung verliert beim Studium dieser Fälle an Gültigkeit, weil trotz Unterbrechung vieler Assoziationsfasern krankhafte Erscheinungen unverändert andauern. Nach unserem Dafürhalten besteht die schlagartige Änderung, wie sie sich bei der Faserdurchschneidung sofort einstellt, in einer Herabsetzung des Affekts, der Vorstellungen und Handlungen zugehört. Die Symptome dauern ob des ihnen eigenen Trägheitsmomentes an. Da sie jedoch der treibenden emotionalen Kraft entbehren, verschwinden sie allmählich und werden an den Rand des Bewusstseins gedrängt. So stören sie die Tätigkeit des Menschen nicht.“<sup>56</sup>

Die Absicht der Behandlung war also nicht die gezielte Ablation eines spezifischen dysfunktionalen Areals, wie bei Burckhardt, oder eine gezielte Unterbrechung mutmaßlich fehlfunktionaler neuronaler Verbindungen, wie das auch Moniz sich vorstellte, sondern nur die affektive Gleichgültigkeit des Patienten gegenüber seinen eigenen Symptomen. Eine Minderung des Leidens durch eine Minderung der Leidensfähigkeit.

„Die entscheidenste Veränderung im Gefolge operativer Eingriffe am Stirnhirn sind Störungen in der Erfassung des Ichbewußtseins. Hierin liegt unserer Auffassung nach der Grund, warum die Kernsymptome der geistigen Störung, welche die Patienten so nachteilig beeinflusst, operativ beseitigt werden können.<sup>57</sup> Offenbar ist die Fähigkeit, die Beziehung des Selbst zum Selbst bzw. des Selbst zur Umgebung klar zu erfassen, herabgesetzt. Damit kommt es auch zum Unvermögen, die Verknüpfung von Handlung und Gegenhandlung im sozialen Milieu abzuwägen. Die Herabsetzung der emotionalen Färbung der Ideen, welche mit eigenen

---

<sup>56</sup> Freeman and Watts, dt. Ausgabe, S. 297.

<sup>57</sup> Freeman and Watts, dt. Ausgabe, S. 229.

Vorstellungen des Ichs verknüpft sind, trägt weiterhin zu der Ruhe bei, welche den Patienten sich selbst wie anderen gegenüber eigen ist. [...] Die Kranken fühlen sich frei von quälendem Selbstbewusstsein<sup>58</sup>.

Ausgewählt wurden die Patienten daher auch nicht nach einer spezifischen Diagnose oder einer bestimmten Symptomatik, sondern nach der Stärke ihres Leidens, ihrer emotionalen Aufruhr und Anspannung mit selbstverletzenden oder suizidalen Tendenzen.

„The outstanding feature is lack of self-consciousness [ ... ] Life is enormously simplified by the relatively complete obliteration of the need for introspection.[...] On the whole, a patient who has satisfactorily recovered from a psychosis through psychosurgery gives the impression of a pleasant and enthusiastic if somewhat immature individual whose willingness to fall in with the set of the other person's attitude makes him an agreeable companion.”<sup>59</sup>

63% der in *Psychosurgery* berücksichtigten lobotomierten Patienten hätten eine Verbesserung gezeigt, 23% seien unverändert und 14 % in schlechterer Verfassung - einschließlich Tod.

### ***Prefrontal lobotomy: the problem of schizophrenia***

Was genau unter ‚Verbesserung‘ zu verstehen ist, formulierten Freeman und Watts drei Jahre später sehr pragmatisch:

„If a patient is able to live outside of a mental hospital, the result is apt to be listed as fair; if the patient is able to earn a living or manage a household, or even to study or do part-time work, the result is apt to be listed as good. We are not especially concerned as to whether a patient can go back to teaching literature, or resume his college studies, or direct the family firm. [...] Nor are we insistent that a patient have insight, or the ability to discuss personal problems. We are not particularly concerned if a patient retains his hallucinations and delusions. Above all we do not speak of recovery, since in undergoing prefrontal lobotomy a patient may exchange one psychologic deviation for another. It comes down to a question of which deviation interferes less with his social adjustment.”

Auch in vielen Nebenbemerkungen der Fallbeschreibungen der *Psychosurgery* findet sich eine Äquivokation von ‚Verbesserung‘ und ‚Führbarkeit‘.

---

<sup>58</sup> Freeman and Watts, dt. Ausgabe, S. 241f-243.

<sup>59</sup> Freeman and Watts *Physiological Psychology* 1944, S.520-522 zitiert in Valenstein *The Psychosurgery Debate* S. 37-38.

Und so wird es verständlich, wie – wenngleich weder die sieben von Moniz operierten Patienten, noch die zwölf ihrer ersten Patienten mit der Diagnose Schizophrenie eine Milderung ihrer Wahnsymptomatik, ihrer Halluzinationen oder ihrer formalen Denkstörungen gezeigt hatten – Freeman angeregt durch Erfolgsberichte auch britischer Kollegen zu dem Schluss kommen konnte, dass schizophrenen Patienten geholfen werden könne, wenn sie möglichst früh operiert würden; im chronischen Zustand verhielten sich die Schizophrenen, so Freeman und Watts in ihrem Artikel *Prefrontal lobotomy: the problem of schizophrenia*, „mit oder ohne Frontallappen gleich“.

Die vielen Komplikationen und ‚unerwünschten Nebenwirkungen‘ bei großem Aufwand wie Krampfanfälle, unkontrollierbare Blutungen, Frontalhirnsyndrom veranlassten Freeman und Watts in der Zwischenzeit nach einer Methode zu suchen, die die Behandlung unter weniger

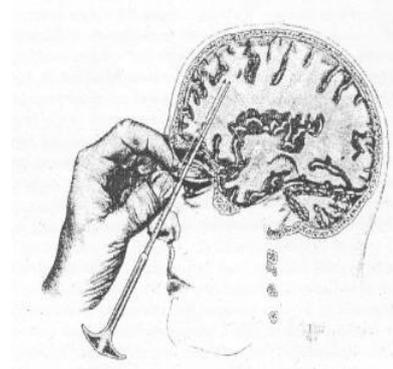


Abb. 14: Transorbitale Lobotomie

Aufwand – keine Narkose, keine Eröffnung der Schädeldecke – ermöglichen könnte und führte 1946 zur Entwicklung der ‚transorbitalen Lobotomie‘.

Schon ein Jahr später aber stritten Freeman und Watts über die Frage, ob man die Lobotomie, wie Freeman es wollte und durch den transorbitalen Zugang nun theoretisch auch möglich war, zu einer Routinebehandlung machen sollte. Freeman führte von da an die transorbitale Lobotomie auch selbst durch und reiste mit seiner Operation durch die Staaten.



Abb. 15: Walter Freeman bei der Durchführung einer transorbitalen Lobotomie.

In der zweiten Auflage der *Psychosurgery* von 1950 präsentierten Freeman und Watts die Ergebnisse von 1000 Lobotomien und 1951 fassen sie die Ergebnisse ihrer Methode wie folgt zusammen:

„If the incisions lie far anteriorly, the chief effects appear to be loss of fantasy, of creative drive, of sensitivity, of sympathetic understanding of others. If the operation is radical, patients are likely to be somewhat gross in their appetites for food and sex, careless and slovenly in appearance, and largely impervious to criticism. Between these extremes lies a wide range of individual differences. Are generalizations nevertheless possible? We became convinced that they are. Patients after lobotomy always show some lack of personality depth.“<sup>60</sup>

Mitte der 1940er begannen in verschiedenen Fachzeitschriften die ersten Beschreibungen dieses gewissen Fehlens an Persönlichkeitstiefe zu erscheinen.

Der Engländer Hutton zitierte in seinem Artikel *Personality changes after leucotomy* eine Ehefrau mit den Worten:

„His soul appears to be destroyed; he is not the man I once knew.“

und die Worte der Schwester: „He is without soul now.“

In Schweden brachte Rylander in *Personality analysis before and after frontal lobotomy*<sup>61</sup> die Worte einer Mutter zu Gehör:

„She is my daughter but yet a different person. – She is with me in body but her soul is in some way lost.“

Aus den USA berichtete Hoffman in seinen 1949 im *New England Journal of Medicine* erschienenen *Clinical observations concerning schizophrenic patients treated by prefrontal leukotomy*:

„these patients are not only no longer distressed by their mental conflicts but also seem to have little capacity for any emotional experiences – pleasureable or otherwise. They are described by the nurses and doctors, over and over, as dull, apathetic, listless, without drive or initiative, flat, lethargic, placid and unconcerned, childlike, docile, needing pushing, passive, lacking in spontaneity, without aim or purpose, preoccupied and dependent.“

---

<sup>60</sup> Robinson, Freeman, Watts *Personality changes after psycosurgery*, S. 159, zitiert in: Valenstein *The Psychosurgery Debate*, S. 38.

<sup>61</sup> Rylander, G. *Personality analysis before and after frontal lobotomy*. Res. Publ. Association Nervous Mental Disease 27 (1948), S. 691-705, zitiert in: Swayze, S. 507.

Jahre später betonte Rylander, dass es genau die an den Patienten beobachteten dramatischen Persönlichkeits- und Verhaltensänderungen – insbesondere jene beschriebene Gleichgültigkeit gegenüber eigenem Leid – waren, was zusätzlichen Impetus für die weitere Verfolgung dieser Therapieart gab.<sup>62</sup>

Und so publizierten Freeman und Watts ab 1946 Artikel wie *Pain of organic disease relieved by prefrontal lobotomy*, und so hieß die zweite Auflage von Freemans und Watts *Psychosurgery* von 1950 im Untertitel dann auch *Psychosurgery in the Treatment of Mental Disorders and Intractable Pain*.

Noch 1949 betonte Freeman bedacht, aber auch selbstglorifizierend:

„desperate conditions sometimes require heroic remedies, and psychosurgery must be considered the last resort, the measure of desperation.“<sup>63</sup>

In einem 1954 publizierten Artikel über das *West Virginia lobotomy project* schrieb er dagegen ausdrücklich, dass Patienten, die länger als drei Jahre vor ihrer Lobotomie hospitalisiert gewesen seien, sich kaum noch an das Leben außerhalb der Klinik würden anpassen können, und forderte die zügige Entscheidung zur operativen Behandlung:

„It is safer to operate than wait. [...] Rehabilitation of patients by electroshock and other methods is more effective after than before lobotomy.“

Die Psychochirurgie war somit aus der ‚Topektomie‘ Burckhardts als einer Behandlung spezifischer neuropsychiatrischer Symptome wie auditorischen Halluzinationen über Moniz‘ ‚Leukotomie‘ als einer ausgedehnteren Faserdurchtrennung im präfrontalen Kortex für die Unterbrechung von Zwangsgedanken und Zwangshandlungen zur amerikanischen ‚Lobotomie‘ als einer ausgedehnten Zerstörung nicht nur der Fasern, der weißen Substanz, sondern auch der Neuronenkerne, der grauen Substanz, des Frontalhirns geworden, mit der schließlich ein Defektzustand, ein Mangel an reflexivem

---

<sup>62</sup> Nach Swayze, S. 508 in: Rylander, G. *The renaissance of psychosurgery*. In: Laitinen L.V., Livingston, K.E. (eds.) *Surgical Approaches in Psychiatry*. University Park Press 1973.

<sup>63</sup> Zitiert in: Swayze, S. 512.

Selbstbewusstsein und emotionaler Empfindungsfähigkeit, als Therapie von psychischem Leid jeder Art propagiert wurde.

War es der amerikanische ‚Zeitgeist‘ der das ermöglichte?

Anfang des 20. Jahrhunderts hatte sich in den USA eine beunruhigende Entwicklung abgezeichnet. Die Psychiatrie hatte sich durch die Psychoanalyse zu einer Medizin der Reichen, weniger kranken Minderheit entwickelt und stand ohnmächtig dem stetigen Anstieg der Prävalenz schwerer psychiatrischer Erkrankungen – und somit der Versorgungskosten gegenüber<sup>64</sup>:

Mit den sich stetig verschlechternden Versorgungsbedingungen, den eskalierenden Kosten und den neuen Erkenntnissen über die Rolle des Frontalhirns in Verhaltensstörungen sowie der Hoffnungslosigkeit, die zu dieser Zeit mit schweren psychischen Erkrankungen verbunden schien, war die Grundlage für die breite Akzeptanz einer Behandlung gelegt, die versprach, die Symptome zu mildern, beruhigend zu wirken und den Patienten erlauben würde, nach Hause entlassen zu werden.

Die wirtschaftliche Bedeutung eines Verfahrens, das - wie es schien<sup>65</sup> - zur Enthospitalisierung der behandelten Kranken führte, war bezeichnenderweise schon 1941 Thema des Treffens der American Medical Association und John F. Fulton plädierte spätestens 1949 in seinen *Withering Lectures* öffentlich für die Lobotomie als Steuerersparnis von \$1 Million pro Tag.

---

<sup>64</sup> Im Jahr 1937 beispielsweise zählte die USA 451.672 geistig Kranke in 477 Asylen, 45% davon waren bereits seit mehr als 5 Jahren dort. 55% aller Krankenhausbetten waren belegt mit psychiatrischen Patienten. Nur 700.000 psychiatrische Betten standen bei einem Bedarf von 1.500.000 zur Verfügung. 1940 beliefen sich die mittleren Tageskosten für einen Patienten auf nur ca. \$2,36, die Tageskosten für alle psychiatrischen Patienten in den USA aber somit auf über \$1,5 Milliarden. Vgl. die statistischen Zahlen und Hochrechnungen im Artikel Feldmans und Goodrichs *Psychosurgery: A Historical Overview*.

<sup>65</sup> Durch das Fehlen kontrollierter Studien erschien es vielen Kliniken, als sei die Leukotomie ausschlaggebend für eine beobachtete Remission gewesen, was die aber erst ab 1960, nach heutigen Standards durchgeführten Studien in den Augen vieler späterer Ärzte als zweifelhaft erscheinen lassen. Vgl. bspw. McKenzie *Prefrontal lobotomy: A five year controlled study*.

## I. 2. 2. Stereotaktische Neurochirurgie für psychiatrische Störungen

Hatte die frontale Leukotomie, im amerikanischen Sprachraum bezeichnenderweise *Lobotomie* genannt, die weitflächige Unterbrechung von mit dem Frontalhirn verbundenen Faserbahnen beabsichtigt, so wurde Schritt für Schritt in den nächsten Jahren mit spezifischeren oder auch nur anderen Vorstellungen über die Zielstrukturen des Eingriffes, die Läsionsfläche kleiner.

Als die Erfahrung mit der frontalen Leukotomie wuchs, verbreitete sich die Auffassung, dass mit auf die Faserbahnen beschränktem minimalem kortikalem Schaden die Wirksamkeit des Eingriffes bei verringerten Nebeneffekten erhalten werden könnte. Schon Freeman und Watts bemerkten in der 1950 erschienenen 2. Auflage ihrer *Psychochirurgie*:

„It would seem likely that the effects of prefrontal lobotomy are due to the degeneration of the thalamus. Since the thalamus is the organ par excellence of affective experience, it is conceivable that the selective degeneration of the thalamus is the important factor in the altered emotional state of the mentally sick person following prefrontal lobotomy. Furthermore, it would seem possible to limit the incisions in prefrontal lobotomy to the bundles of fibers that would bring about the preferential degeneration of those areas in the thalamus that are important in the affective life of the psychotic individual.”<sup>66</sup>

Dieser Trend zu immer diskreteren, subkortikalen Läsionen führte zur Anwendung stereotaktischer Methoden in den psychiatrisch-neurochirurgischen Verfahren. Methoden, deren Entwicklung wesentlich Sir Victor Horsley zu verdanken ist, dessen zusammen mit Clarke 1908 in *Brain* publizierter Artikel *The structure and functions of the cerebellum examined by a new method* die Grundlage eines stereotaktischen Stimulationsverfahrens für kortikale und subkortikale Regionen mithilfe eines von ihnen entwickelten stereotaktischen Apparates und Atlas' an Tieren demonstrierte.

---

<sup>66</sup> Freeman and Watts *Psychosurgery*, S. 14, zitiert in Feldman, Goodrich *Psychosurgery*, S. 652f.

Auch den Weg zur elektrischen Hirnstimulation am Menschen sollte Horsley – für die intraoperative Lokalisationsdiagnostik – ebnen.<sup>67</sup>

1947 führten Spiegel und Wycis mit ihrem in *Science* erschienen Artikel *Stereotaxic apparatus for operations on the human brain* die dorsomediale Thalamotomie ein, die erste subkortikale stereotaktische neurochirurgische bei Menschen angewandte Methode, auf der die modernen psychiatrisch-neurochirurgischen Verfahren beruhen.

Stereotaxis, also die Definition des Gehirns als Volumen im drei-dimensionalen Raum, der als spezifisches Koordinatensystem abgebildet werden kann, erlaubte erstmals in der Geschichte der Neurochirurgie einen exakten Zugang zu subkortikalen Strukturen bei minimaler Zerstörung von Hirnsubstanz.

Vier psychiatrisch-neurochirurgische Verfahren verdanken dieser Technik ihre Entwicklung: Cingulotomie, Capsulotomie, Subcaudatus Tractotomie, und Limbische Leukotomie. Alle diese Verfahren nutzen subkortikale Läsionen und sind Zeichen eines regelrechten Wechsels des psycho-chirurgischen Focuses von frontalen zu fronto-limbischen und limbischen Gebieten.

Bald hatte sich die Ansicht durchgesetzt, dass an der Stelle, an der Verbesserungen durch die älteren frontalen Operationen erreicht worden seien, dies an der Änderung im Funktionieren des limbischen Systems liege.

Außer zu einer verstärkten Tendenz zu umschriebeneren kortikalen Läsionen, die spezifisch jene Anteile frontaler Regionen treffen sollten, die in als bedeutend erkannten Verbindungen zum limbischen System stehend gesehen wurden, führte dies daher zur selektiven Zerstörung limbischer subkortikaler Regionen wie Thalamus, Cingulum und Amygdala.

Gerade der 1937 von Papez vorgeschlagene Neuronenkreis für Emotionen sollte hierfür einen theoretischen Rahmen bilden.

---

<sup>67</sup> Vgl. Für diese Einschätzung den Artikel von Vilansky, J.A. Gilman, S. *Horsley was the first to use electrical stimulation of the human cerebral cortex intraoperatively.*

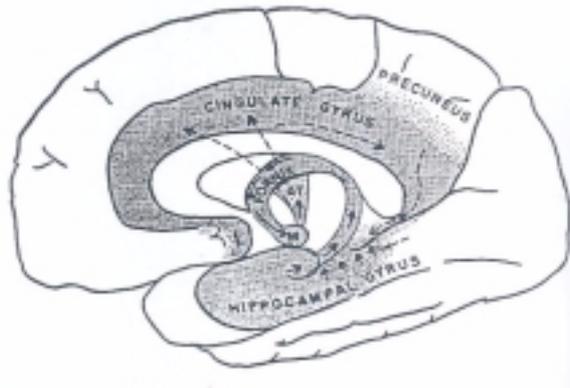


Abbildung 16: Papez-Kreis.

Valenstein hielt dies als Rationale der Psychochirurgie nicht für ausreichend:

„The theory that accompanied these selective or ‚fractional‘ psychosurgical procedures has remained at a very speculative and tenuous level. The functions of the particular brain areas selected for ablation are still not understood, and for the most part theoretical statements simply paraphrase what is believed to be the more striking postoperative changes.“<sup>68</sup>

Meist noch in nicht randomisierten, nicht verblindeten Studien dokumentiert, vermittelten diese Verfahren den Eindruck eines gangbaren Weges in der Behandlung schwerer therapieresistenter psychischer Erkrankungen.

Swayze bietet in seinem Artikel *Frontal Leukotomy and Related Psychosurgical Procedures in the Era Before Antipsychotics (1935-1954)* eine eindrucksvolle Übersicht der vielfältigen psychochirurgischen Verfahren, die im Anschluss an die frontale Leukotomie entstanden.

### **Cingulotomie**

Die Idee der Cingulotomie geht auf Freemans und Watts' Beobachtungen aus den 1940ern zurück, dass eine Zerstörung der Nervenbahnen, die vom Gyrus cinguli ausgehen, zu einer Verbesserung von ‚angstartigen Zuständen‘ führten.

Nach Whittys 1952 im *Lancet* vorgestellten *Anterior cingulectomy in the treatment of mental disease*, war es Ballantine, der 1967 die moderne stereotaktische Variante einführte, in der an durch Luftventrikulographie

<sup>68</sup> Valenstein A *Critical Examination of Brain Stimulation and Psychosurgery*, S. 275, zitiert in O'Callaghan and Carroll, S. 211.

bestimmter Stelle im anterioren Cingulum bilateral eine Läsion durch Thermokoagulation gesetzt wird.

Yakolevs theoretische Rechtfertigung der Cingulotomie von 1965:

„The cingulum is a bundle strategically situated to mediate activities of the limbic cortex to the entire forebrain. On general grounds one might speculate that these activities have something to do with the outward expression of the visceral, i.e. of the internal states or ‘emotions’. Its interruption in cingulotomy modifies in some way the behavioral expression of the distraught internal states.”

Zwölf Jahre später schreibt Ballantine in seinem Beitrag *Cingulotomy for psychiatric illness: Report of 13 years' experience*:

„If one assumes that in some way cingulotomy favorably affects patients with intractable disorders of affect, the improvement could be attributed to anatomic disruption, to the neurochemical after-effects of such disruption, or to combination of the two.”

Auch Teuber konnte am Ende seiner für die nationale Kommission der USA angefertigten Arbeit *A Study of Cingulotomy in man* nur spekulieren:

„In attempting a physiological interpretation, one can only speculate that the therapeutic effects [...] might be the result of the induction of some change in chemically specific pathways, possibly at some remove from the area directly approached.”

## **Capsulotomie**

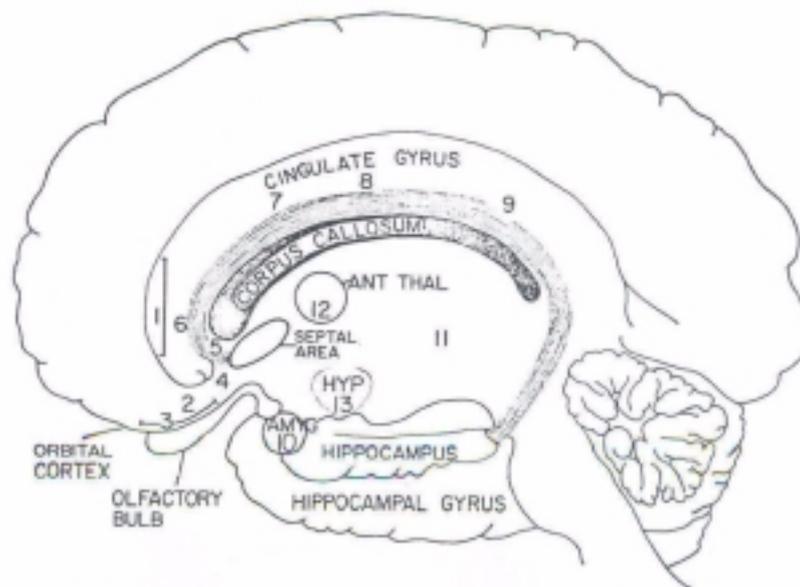
Entwickelt in Schweden von Lars Leksell und in Frankreich von Jean Talairach, findet die anteriore Capsulotomie seit 1949 Anwendung in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. Zwei stereotaktische Varianten existieren, deren eine Radiofrequenztechnik, und deren andere  $\gamma$ -Strahlung für die Setzung der Läsionen benutzt. Zielgebiet ist in beiden Fällen das vordere und mittlere Drittel des Crus anterius der Capsula interna, ungefähr auf der Höhe des Foramen Monroi. Die vordere Capsulotomie soll ihre Wirkung auf psychiatrische Symptome durch Unterbrechung von in der vorderen inneren Kapsel verlaufenden ventralen Fasern vom orbitofrontalen Kortex und subgenualen vorderen Gyrus cinguli zu medialen, dorsomedialen, und anterioren Thalamuskernen entfalten.

## Subcaudatus-Tractotomie

Ein anderes stereotaktisches Verfahren, das darauf abzielt, Nervenbahnen vom orbitofrontalen Kortex zum Thalamus zu unterbrechen, ist die Subcaudatus-Tractotomie (,innominotomy').

Entwickelt 1965 von Knight in London, unterbreche diese Operation reziproke Verbindungen von orbitofrontalen Kortex und dem subgenualen vorderen Gyrus cinguli zum Striatum und Thalamus, wie sie auch amygdalofugale Bahnen zum orbitofrontalen Kortex und dem subgenualen vorderen Gyrus cinguli zerstöre.

Depression stellte die häufigste Indikation für dieses Verfahren dar.



### Frontal Lobe Procedures

1. Bimedial leucotomy
2. Yttrium lesions in subcortical white matter
3. Orbital undercutting
4. Basal tractotomy and substantia innominotomy
5. Anterior capsulotomy
6. Mesoloviotomy

### Cingulotomies

7. Anterior cingulotomy
8. Mid-cingulotomy
9. Posterior cingulotomy

### Amygdalotomy

10. Amygdalectomy

### Thalamotomies

11. Nucleus dorsomed.,  
centromed., parafasc.
12. Anterior thalamotomy

### Hypothalamotomies

13. Hypothalamotomy

Abbildung 17: Verschiedene psychochirurgische Verfahren.

## Limbische Leukotomie

Während die drei zuvor genannten Verfahren jeweils ein einziges anatomisches Gebiet als Zielstruktur anvisieren, ist die limbische Leukotomie konzipiert, um Faserbahnen in zwei verschiedenen Gebieten zu unterbrechen, einmal frontothalamische Verbindungen, zum anderen ein Gebiet innerhalb des Papez-Kreislaufs. Als ‚limbische Leukotomie‘ bezeichnet, wurde dieses Verfahren in England von Desmond Kelly und Alan Richardson in den frühen 1970ern entwickelt: durch Thermokoagulation oder Vereisung werden Läsionen im unteren medialen Quadranten beider Frontallappen gesetzt (um frontothalamische Verbindungen zu unterbrechen) sowie Läsionen in jedem Cingulum. Die Limbische Leukotomie ist also letztlich eine kombinierte Subcaudatus-Tractotomie und Cingulotomie.

Procedure	Target	Rationale	Current Indications
Anterior cingulotomy	Anterior cingulum	Disconnect Papez circuit	Affective disorders, OCD, anxiety disorders
Subcaudate tractotomy	Frontobasal white matter	Disconnect frontolimbic connections	Affective disorders, OCD, anxiety disorders
Limbic leukotomy	Anterior cingulum and frontobasal white matter	Cingulotomy + subcaudate tractotomy	OCD, affective disorders
Capsulotomy	Anterior limb of internal capsule	Disconnect frontolimbic and caudate-putaminal connections	OCD, anxiety disorders, panic disorder

Tabelle 3: Psychochirurgische Verfahren in Hinblick auf Zielstrukturen, neuroanatomische Rationale und Indikation/Anwendung. Abkürzung: OCD = Obsessive-Compulsive Disorder.

### I. 2. 3. Psychochirurgie, Modularität und Lokalisationismus

Die theoretische Grundlage der Psychochirurgie blieb lange Zeit der Lokalisationismus: bestimmte Fähigkeiten sind nicht nur auf bestimmte ‚Module‘ des kognitiven Systems zurückzuführen, die die Funktion haben, diese Fähigkeit bzw. die für sie notwendigen Prozesse zu realisieren, sondern diese funktionellen ‚Module‘ sind auch noch lokal anatomisch lokalisierbar – hängen also von der Aktivierung ganz spezifischer lokal abgrenzbarer Neuronengruppen ab.

„Module“ werden dabei als eine Art Bausteine verstanden, die unabhängig voneinander arbeiten können und deren Leistungen sich einfach additiv verhalten, so dass die Rede von „Integration“ letztlich auf eine Summierung zuvor völlig unabhängig verarbeiteter Information hinausläuft.

Diese „neue Phrenologie“ hatte insbesondere der Wernicke Schüler Kleist - ursprünglich von den *Untersuchungen zur Kenntnis der psychomotorischen Bewegungsstörungen bei Geisteskrankheiten* ausgehend-, anhand von klinischen Beobachtungen von Kriegsverletzten während des 1. Weltkriegs in seiner 1934 erschienenen *Gehirnpathologie* weiter und differenzierter ausgearbeitet.

Grundlegende Überlegung dafür war, dass eine Funktion dann als lokalisiert betrachtet werden könne, wenn ein dauerhafter Verlust dieser Funktion der Zerstörung eines umschriebenen Hirnareals folgt. Dass diese Inferenz nicht gültig ist, hatte Jackson schon 1932 gesehen:

„To locate damage which destroys speech and to localize speech are two different things.“<sup>69</sup>

Hier lauert genau jene subtile Zirkularität, die Shallice in seinem 1988 publizierten *From Neuropsychology to Mental Structure*, das zu einem erneuten Wiederaufleben dieser Konzeptualisierungen führte, selbst bemerkt hat:

„If modules exist, then [...] double dissociations are a relatively reliable way of uncovering them. Double dissociations do exist. Therefore modules exist.“<sup>70</sup>

### ***Die höheren kortikalen Funktionen des Menschen und ihre Störungen bei örtlichen Hirnschädigungen***

Insbesondere Lurija kritisierte 1970 in seinem Werk *Die höheren kortikalen Funktionen des Menschen und ihre Störungen bei örtlichen Hirnschädigungen* den verschwommenen Gebrauch der Begriffe *Funktion* und *Lokalisation*.

---

<sup>69</sup> Jackson, J.H. *Selected Writings*, Band 2, 1932, S. 130, zitiert in O'Callaghan and Carroll, S. 212.

<sup>70</sup> Shallice, S. 248.

So werde der Begriff der ‚Funktion‘ in zwei unterschiedlichen Sinnen verwendet, einmal mit Verweis auf spezialisierte Tätigkeiten bestimmter Gewebe, wie bspw. der Funktion pankretischer Zellen, Insulin zu sezernieren, oder der Funktion der Betz-Pyramidenzellen, motorische Impulse zu generieren; zum anderen werde der Begriff der ‚Funktion‘ jedoch auch mit Bezug auf komplexe physiologische und psychologische Tätigkeiten, wie Verdauung und Wahrnehmung gebraucht, und in diesem letzteren Sinne könne eine Funktion nicht als Vorrecht einer gegebenen kleinen Gewebeeinheit gesehen werden.

Solche komplexen Tätigkeiten seien angemessener als ‚komplexe funktionale Systeme‘ zu beschreiben, was die Abhängigkeit dieser komplexen Fähigkeiten von einer ganzen Reihe einfacher Gewebefunktionen impliziert.

Viele der Schwierigkeiten in der Studie der zerebralen Organisation psychologischer Funktionen sieht Lurija darin begründet, dass diese als ‚einfache‘ Funktionen missverstanden werden.

Während ‚einfache‘ Gewebefunktionen per definitionem präzise Lokalisationen haben, können komplexe funktionale Systeme in keiner Weise auf umschriebene Hirnareale begrenzt werden.

Zwei kennzeichnende Merkmale komplexer funktionaler Systeme verhinderten dies: der reziproke Aufbau eines funktionalen Systems, der immer afferente und efferente Komponenten umfasse und der austauschbare Charakter vieler der Komponenten eines solchen Systems. In Lurijas Modell ist damit jede komplexe Funktion abhängig von einer Vielzahl von Hirnarealen und jedes Hirnareal hat teil an einer Vielzahl komplexer Funktionen.

„In 1935-36, when the lobotomy operation was first proposed, knowledge of frontal function both in man and in animals was limited, and the procedure which gained wide acceptance was in large measure empirical and paid little heed to the broader problem of functional localization in the human brain.”<sup>71</sup>

---

<sup>71</sup> Fulton *Frontal Lobotomy and Affective Behaviour: A Neurophysiological Analysis*. London: Chapman & Hill 1951, S. 100, zitiert in O’Callaghan and Carroll, S. 206.

Auch wenn Fulton also nachträglich den atheoretischen Charakter der frühen psychochirurgischen Versuche betonte, hat der Lokalisationismus wesentlich zur Begründung und Aufrechterhaltung psychochirurgischer Methoden beigetragen.

Die ‚philosophische Rechtfertigung‘ der lokalisationistischen Psychochirurgie fasste Dagi 1977 in seinem Beitrag *Psychiatric surgery and the ethics of uncertainty* in folgende Worte:

„A syllogism may be proposed:

I. All function has some anatomical basis

II. Behavior is a function

III. Therefore, behavior has some anatomical basis.

When this syllogism is followed with two possible corrolaries, complexity is gained:

IIIa. All behavior has a specific locus; therefore, pathological behavior has some specific locus; or

IIIb. Pathological behavior has a specifically pathological locus.

It is on these bases that one obtains philosophical justification for the ablation of focal areas.”

Viele Psychochirurgen argumentierten, dass verschiedene psychische Störungen verschiedene, spezifisch lokalisierte Läsionen erforderten. So resümierten auch Cox und Brown in ihrem Artikel *Results of multi-target limbic surgery in the treatment of schizophrenia and aggressive states*:

„Knowledge of brain function and of neuroanatomical localization of emotion has progressed to the point that specific targets can now be selected for the treatment of certain psychiatric syndromes. Psychosurgery is not a non-specific procedure.”

Da gleiche Störungen aber oft auch mit recht verschiedenen Methoden behandelt wurden (siehe bspw. Tabelle 3), bleibt diese Behauptung zur Spezifität fraglich. Tatsächlich verneinten manche Psychochirurgen, dass verschiedene psychiatrische Erkrankungen bzw. verschiedene psychiatrische Symptome zu ihrer Behandlung unterschiedlich lokalisierter Läsionen bedürften. Noch 1972 schrieb Scoville in *Psychosurgery and other lesions of the brain affecting human behavior*:

„Different types of mental disease probably do not require different areas of ablation. The author at variance with some surgeons, believes there is no need to vary the location of operation for neuroses, depressions, schizophrenia, or psychic pain.“

Insbesondere aus diesem Streit um die fragliche Spezifität psychochirurgischer Methoden ziehen O’Callaghan und Carroll in *Psychosurgery: A Scientific Analysis* eine auch für jede zukünftige neue theoretische Untermauerung der Psychochirurgie kritische Schlussfolgerung:

„Any solution to the specificity question must explicitly acknowledge that the behavioral targets of psychosurgery are complex psychological processes, maintained by intricate arrangements of events in the environment and serviced by a system of cerebral structures working in a concerted and dynamic fashion. Further, any one structure in such a system will contribute to other functional systems in the brain. If this analysis is even marginally accurate, it would seem unreasonable to suppose that psychosurgery can ever aspire to specific effects.“<sup>72</sup>

### **Psychochirurgie - ein palliatives Verfahren?**

Eng verbunden mit der Problematik der Spezifität ist die Frage, inwiefern die psychochirurgischen Methoden als kurativ oder ‚nur‘ als palliativ zu klassifizieren sind.

So impliziert ein kuratives Verfahren die spezifische Behebung spezifischer Zielsymptome, wohingegen palliative Verfahren einen weitestgehend unspezifisch verbesserten Allgemeinzustand intendieren.

Das Bestehen oder Auftreten eines spezifischen Zielsymptoms mag durch die palliative Methode gemildert oder verringert werden, aber eben nur dadurch, dass die Änderung in Hinsicht auf das Zielsymptom aus einer eher allgemeinen Konstellation therapeutischer Effekte hervorgeht, so dass die Verbesserung im eigentlichen Zielsymptom aus einer Korrelation mit anderen allgemeineren, bei der Behandlung veränderten Prozessen resultiert.

---

<sup>72</sup>O’Callaghan and Carroll, S. 218.

Ist diese Differenzierung valide, so sind sicherlich die meisten der frühen psychochirurgischen Methoden als palliativ einzustufen.

Freeman und Watts hatten nie etwas anderes beabsichtigt und dies auch ausführlich in ihren Publikationen begründet; ihnen ging es um eine emotionale Gleichgültigkeit des Patienten gegenüber seinen psychiatrischen Symptomen, nicht um die Behebung der Symptome als solcher.

Angesichts nicht-lokalisationalistischer Modelle der funktionellen Hirnorganisation ist zu bedenken, dass auch lokalisierteste Läsionen immer Ursprung einer Konstellation oder Syndroms von Effekten sein werden, und nicht nur zu einer Veränderung in einem vereinzelt Symptom zu führen.

Palliative Methoden bieten oftmals letzte Hilfe und doch ist die Risiko-Nutzen Abwägung nicht die gleiche wie bei einer kurativen Methode: die Rechtfertigung der Anwendung eines riskanten palliativen Verfahren erscheint ungleich problematischer.

Genaue Zahlen über die in den einzelnen Ländern durchgeführten Leukotomien bzw. Lobotomien während der Phase der amerikanischen Popularisierung dieser Methoden sind nicht erhältlich – Register der Kliniken und Studien, soweit es sie überhaupt gab, haben sich als unvollständig und widersprüchlich erwiesen<sup>73</sup>. Doch der Einfluss Freemans, insbesondere seine Propagierung der Lobotomie als Therapie erster Wahl, bleibt unverkennbar:

Für die Jahre 1940 bis 1944 zählen die Register der USA nur 684 durchgeführte Lobotomien, nach der Propaganda Freemans stieg die Zahl Ende der vierziger beträchtlich an. Allein 1949 wurden 5047 Operationen durchgeführt.

400 transorbitale Lobotomien berichtet allein Freeman selbst von 1946 bis 1950 vorgenommen zu haben.

Das Verfahren wurde in über der Hälfte aller staatlichen amerikanischen psychiatrischen Kliniken angewandt.

---

<sup>73</sup>Vgl. Valenstein *The Psychosurgery Debate*, S. 27-34 und Swayze, S. 511-513.

Bis 1951 wurden seit der Einführung der Psychochirurgie im Jahr 1936 nicht weniger als 18.608 Personen einer solchen Operation in den USA unterzogen. Von 1936 bis 1978 belaufen sich die Schätzungen auf 35.000 Operationen in den USA.

Auch wenn seit 1950 eine zunehmende Kritik an der Art und Häufigkeit der durchgeführten Lobotomien laut wurde – vor allem auch sehr polemische, wie dass die Verstümmelung eines Organs noch nie dessen Funktion verbessert habe – hätte das Fehlen anderer alternativer Behandlungsmethoden wahrscheinlich zum Fortbestehen der Leukotomie geführt. Aber es kam anders:

Nach langem Anlauf entdeckte man 1954 mit Chlorpromazin das erste Neuroleptikum, ein Medikament, das nicht nur sedierte, sondern gegen die psychotischen Symptome zu wirken schien. Ende des Jahres hatten allein in den USA über 2.000.000 psychisch Kranke das Medikament eingenommen. Desweiteren etablierte sich ein anderes biologisches Verfahren zunehmend, die Elektrokrampftherapie.

In den 1970ern, als sich zeigte, dass man mit den mittlerweile den Markt überflutenden Antidepressiva und Neuroleptika den Schwerstkranken kaum und nur mit gravierenden Nebenwirkungen helfen kann, hätte die chirurgische Behandlung wieder in den Katalog der verstärkt zu erforschenden Therapiemöglichkeiten aufgenommen werden können – doch auch da kam es anders:

Mit der Publikation des Buches *Violence and the Brain*<sup>74</sup> von V. Mark und F. Ervin entbrannte eine angstvolle Diskussion um die Gefahren staatlichen Missbrauchs der Psychochirurgie zur Zähmung unangepasster Bürger.

Mit der frontalen Lobotomie gleichgesetzt, wurde Psychochirurgie in vielen Ländern verboten, trotz der befürwortenden Einschätzung der Psychochirurgie durch die in Reaktion auf die öffentlichen Ängste einberufene nationale Kommission<sup>75</sup>.

---

<sup>74</sup> Siehe Valensteins Besprechung des Buches in Valenstein, *The Psychosurgery Debate*, S. 44-49.

<sup>75</sup> Vgl. Culliton *Psychosurgery: National commission issues surprisingly favorable report*.

In den 1980ern und 90ern verschwand die Psychochirurgie weitestgehend aus dem öffentlichen Blickfeld, aber auch aus der medizinisch-psychiatrischen Praxis. Nur in einzelnen Zentren, darunter Boston (Ballantine et al.), London (Bridges, Bartlett, Hodgkiss et al.), Sydney (Hay, Sachdev et al.), Stockholm (Mindus et al.), Madrid (Burzaco et al.), Belgien und die Niederlande (Cosyns et al.) wurden noch ausgewählte Eingriffe vorgenommen. Einen hervorragenden Überblick über die in dieser Zeit mit psychochirurgischen Verfahren erzielten Ergebnisse hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungen bietet der im Jahr 2000 veröffentlichte Bericht *Neurosurgery for mental disorder – Report from the Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists*.

Series (Ref. No.)	No. of Patients	Diagnoses	Procedure	Complications	Outcome Method	Follow-up Period	Patients with Improvement
Hemor, 1961 (43)	116	OCD, other diagnoses	Capsulotomy	Epilepsy (3.4%), incontinence, weight gain	Categorical rating scale, psychometric test battery	2-7 yr	50% (OCD), 53% (depression), 27% (schizophrenia), 30% (anxiety)
Kelly et al., 1973 (52)	40	OCD, anxiety, depression, schizophrenia	Limbic leukotomy	Postoperative confusion and lethargy, transient incontinence	Categorical rating scale, psychiatric rating scales	6 wk	67% (best for OCD and depression)
Kelly and Mitchell-Heggs, 1973 (50)	30	OCD, anxiety, depression, schizophrenia	Limbic leukotomy	Transient postoperative confusion and incontinence, increased wakefulness	Categorical rating scale, psychiatric rating scales	Mean, 17 mo	80% (best for OCD and depression)
Golepe et al., 1975 (37)	159	Affective disorders, OCD, anxiety	Subcaudate tractotomy	Personality changes (7%), epilepsy (2.2%)	Categorical functional scale, psychiatric rating scales	Mean, 2.5 yr	68% (affective disorders), 62.5% (anxiety), 50% (OCD)
Mitchell-Heggs et al., 1976 (82)	66	OCD, anxiety, depression, schizophrenia	Limbic leukotomy	Transient postoperative confusion, lethargy, incontinence	Categorical rating scale, psychiatric rating scales	6 wk; mean 18 mo	89% (OCD), 66% (anxiety), 78% (depression)
Bingley et al., 1977 (71)	35	OCD	Capsulotomy	Transient postoperative confusion and decrease in initiative	Categorical rating scale	Mean, 3 yr	70%
Kullberg, 1977 (59)	24	OCD, anxiety	Capsulotomy versus cingulotomy	Postoperative confusion and affective dysfunction with capsulotomy	Categorical rating scales	≥1 yr	Capsulotomy more effective
Burzaco, 1981 (20)	85	OCD	Capsulotomy	Transient postoperative confusion (3-5 d)	Categorical rating scale	Mean, 7 yr	73%
Fordist et al., 1982 (33)	4	OCD	Capsulotomy versus cingulotomy		Categorical rating scale, psychometric test battery	1 yr	Capsulotomy more effective
Ballantine et al., 1987 (6)	198	Affective disorders, OCD, anxiety, schizophrenia, personality disorders	Cingulotomy	Seizures (1%), hemiplegia (0.3%), suicide (9%)	Categorical functional scale (global psychiatric/social status)	Mean, 8.6 yr	123/198 (62%) (better for affective disorders, medium for OCD, worse for schizophrenia and personality disorders)
Poynton et al., 1988 (95)	9	Bipolar disorder	Stereotactic subcaudate tractotomy		Categorical rating scale	2-4 yr	Marked improvement in 5, mild in 4
Jenike et al., 1991 (48)	33	OCD	Cingulotomy	Seizures (9%), transient mania (6%)	Clinical global improvement, psychiatric rating scales	Mean, 13.1 yr	25-30%
Hay et al., 1993 (42)	26	OCD	Limbic leukotomy	Epilepsy (10%), personality changes (10%)	Categorical rating scale, psychiatric rating scales	Mean, 10 yr	38%
Bridges et al., 1994 (16); Hodgkiss et al., 1995 (44)	249	Major affective disorder, OCD, anxiety	Stereotactic subcaudate tractotomy	Postoperative disorientation (10%) that resolved by 1 mo, seizures (3.6%), suicide (1%)	Global functional scale, symptom-rating scales	1 yr	34% (similar for all diagnoses)
Bar et al., 1995 (3)	18	OCD	Cingulotomy		Clinical global improvement, psychiatric rating scales	Mean, 7 and 26.8 mo	28%
Spangler et al., 1996 (109)	34	Affective disorders, OCD	Cingulotomy	Seizures (6%)	Clinical global improvement, clinical global psychiatric/social status	Mean, 17 mo	38%

Series (Ref. No.)	No. of Patients	Diagnoses	Procedure	Assessment Periods	Neuropsychological Tests Performed	Positive Results	Negative Results
Teuber et al., 1977 (114); Corbin et al., 1979 (24)	57	Depression, anxiety, schizophrenia, OCD, chronic pain	Cingulotomy	Preoperatively and 1–2 yr postoperatively	Comprehensive battery of cognitive, sensory, and motor tests	Postoperative gain in Wechsler IQ score	Decline in Taylor Complex Figure task for patients older than 30 years
Vasko and Kulberg, 1979 (119)	37	Variety of diagnoses	Capsulotomy versus cingulotomy	Preoperatively and several weeks to months postoperatively	Cognitive tests (IQ, spatial memory, verbal memory)	No change in general intelligence	Capsulotomy interfered with verbal memory, cingulotomy with spatial memory in some patients
Minda et al., 1988 (81)	9	Anxiety	Capsulotomy	Preoperatively and 1 yr postoperatively	Personality inventories, Rorschach test, Karolinska Scales of Personality	Decreases in anxiety scale scores, no adverse personality changes	
Karoufis et al., 1991 (69)	23	Unipolar depression and bipolar disorder	Stereotactic subcaudate tractotomy	6–9 d preoperatively and 2 wk and 6 mo postoperatively	Comprehensive battery of tests including intelligence, memory, frontal and nonfrontal cognitive, speed, and attention tests	No long-term cognitive deficits	Transient deterioration in recognition memory tests in 2 wk assessment (correlated with edema in MRI scans)
Minda and Nymn, 1991 (77)	24	Anxiety, OCD	Capsulotomy	2 wk preoperatively and 1 yr postoperatively	Anxiety and OCD scales	Improvements on anxiety scales	
Cumming et al., 1995 (29)	17	OCD	Limbic leukotomy	Preoperatively and mean 10 yr postoperatively	Cognitive battery including intelligence, memory, and cognitive association tests	No impairment of intellectual or memory function	Reduced scores on Wisconsin Card Sort Test
Poynton et al., 1995 (96)	23	Unipolar depression and bipolar disorder	Stereotactic subcaudate tractotomy	Preoperatively and 2 wk and 6 mo postoperatively	Hamilton and Beck depression scales, Taylor Manifest Anxiety Scale, Present State Examination	Decreases in depression rating scale scores, no change in anxiety scale scores	
Cohen et al., 1999 (22)	12	Chronic pain	Cingulotomy	Preoperatively and 3 and 12 mo postoperatively	Attention, executive function, and response production tests	No long-term global deficits of attention or executive function	Impairment of response production and sustained attention
Minda et al., 1999 (80)	19	Anxiety, OCD	Capsulotomy	Preoperatively and 1 and 8 yr postoperatively	Karolinska Scales of Personality	Improvements on anxiety scales at 8 yr postoperatively	1 patient with deviant score for psychopathic traits postoperatively

Tabelle 4: Ergebnisse ausgewählter psychochirurgischer Studien.

### *Should neurosurgery for mental disorder be allowed to die out?*

Die Diskussion im Rahmen der psychochirurgischen Studien begann deutlich zu machen, dass die Neurochirurgie in der Behandlung psychiatrischer Störungen nur einen Platz einnehmen kann, wenn angemessene chirurgische Zielstrukturen bestimmt werden können. Die Tatsache, dass die Kenntnis der Pathophysiologie wenn nicht psychiatrischer Erkrankungen, so doch psychiatrischer Symptome für eine solche Bestimmung Voraussetzung ist, bildete in der Diskussion einen stetigen Kritikpunkt, dem nur schwer zu entgehen war. So waren die Anstrengungen, die neuronalen Grundlagen der Zwangsstörung, der Depression und der Angststörung zu erhellen, lange Zeit weit hinter den Arbeiten im Bereich der Bewegungsstörungen zurückgeblieben.

Ein Grund dafür ist sicherlich das Fehlen entsprechender Tiermodelle. So gibt es Modelle, die Einzelaspekte psychischer Symptome darzustellen versuchen<sup>76</sup>, doch anders als Bewegung sind viele Funktionen, die psychiatrischen Störungen zugrundeliegen, einzigartig menschlich.

Auch wenn Fultons und Jacobsons Experimente zur Funktion der Frontallappen in den Schimpansen Betzy und Lucy den Ausgangspunkt der Entwicklung der frontalen Leukotomie bildeten und daraufhin ein Großteil der Neuentwicklungen in der Psychochirurgie von Tierexperimenten wie denen Klüver und Bucys ausging, sah Fulton, dass

„turning to questions involving perception, learning, memory, and other higher intellectual faculties, objective data are far more difficult to obtain”

Und doch verdankt auch die Cingulotomie ihre Entwicklung einer einseitigen Wertschätzung einiger Tierstudien, wie sie Fulton in seinen *Withering Lectures* gezeigt hatte:

„In my Withering Lectures I raised the question of whether a lesion in the cingulate area might not be chiefly responsible for the behavioral changes which occur in man after radical frontal lobotomy. This suggestion was based largely on behavioral changes reported in monkeys by Wilber Smith and Arthur Ward.”<sup>77</sup>

Ähnlich wie in der Studie der Bewegungsstörungen hatte der Versuch in der Forschung psychiatrischer Erkrankungen mit aus Läsionsstudien gewonnenen empirischen Daten begonnen.

---

<sup>76</sup> Für eine Übersicht der in den Studien zur Depression und Angsterkrankung verwendeten Tiermodelle siehe Nestler et al. *Neurobiology of Depression*, S.17 (Tabelle 3). Eine kritische Darstellung der Tiermodelle der Schizophrenie bieten Marcotte et al. *Animal models of schizophrenia*.

<sup>77</sup> Fulton *Frontal Lobotomy and Affective Behaviour: A Neurophysiological Analysis*.1951, S. 82f, zitiert in O’Callaghan and Carroll, S. 213. Diese von Ward beobachteten, oft als *tameness* bezeichneten Verhaltensänderungen seiner Affen nach Cingulotomie, umfassten in Wards Worten, „no grooming behavior, no acts of affection towards companions“, „as though it had lost its social conscience“. Die anderen Affen im Käfig behandelte das cingulotomierte Tier „as inanimate objects and will walk on them, bump into them if they happen to be in the way, and will sit on them“, das Tier „will openly eat food in the hand of a companion without being prepared to do battle and appears surprised when rebuffed“ und „never shows actual hostility to it fellows“. Ward schloss aus seinen Beobachtungen, dass die Affen durch die Cingulotomie „lose the ability to accurately forecast the social repercussions of their own actions.“ Ward *The anterior cingular gyrus and personality*, 1948.

Die funktionelle Neurochirurgie beruht auf dem Konzept der Lokalisation, nach dem empirische Läsionsstudien seit Broca und Wernicke und Stimulationsstudien seit Fritsch und Hitzig oder Ferrier Einsicht in Funktionszusammenhänge versprechen. Dass eine solche Betonung einer lokalisierten Zielstruktur vor dem ganzen neuronalen System unzureichend sein kann, hatte nach Jackson insbesondere Lurijas Kritik gezeigt.

Abgesehen davon, dass Fodors *Modularity of Mind*, weit zitiert seit seinem Erscheinen 1985, nicht, wie das in den letzten 20 Jahren vielleicht durch den Titel verleitet immer wieder angenommen wurde, als theoretischer Bezugspunkt für eine gewünschte Modularität, geschweige denn anatomischer Lokalisierbarkeit hoher kognitiver Funktionen, herangezogen werden kann, erscheinen heute verstärkt Kritiken der psychiatrischen Neurochirurgie, die diese Bedenken aufgreifen.

So schreibt Persaud in seinem 2003 im *British Journal of Psychiatry* publizierten Artikel ***Should neurosurgery for mental disorder be allowed to die out?***:

„Psychosurgery is based on a flawed and impoverished vision of the relationship between brain tissue and psychological disorder. It is unlikely that any psychiatric problem can be located in one so-called ‚abnormal‘ brain region. The notion of abnormality remains deeply problematic given the huge overlap between psychiatric and normal populations in all contemporary measurements of brain structure and function. Instead, dysfunction is much more likely to result from a change in the relationships between several areas.“

Möchte man in Antwort auf diese Kritik Persauds rhetorische Frage verneinen, so sollte die Anerkennung der grundlegenden Schwäche von auf Läsionsdaten basierten empirischen Belegen Ausgangspunkt eines theoretischen Blickwechsels sein: das Augenmerk sollte sich nicht auf eine ‚ideal‘ einzige Zielstruktur richten, sondern sich auf Mittel konzentrieren, die es vielleicht erlauben könnten, ein ganzes neuronales System zu amplifizieren. Denn, so prophezeit Kopell:

„As our knowledge of the neural substrates of psychiatric disorder improves, we may very well learn that there is no single target for a particular disorder; instead, many anatomic locales might provide an interface for neuromodulation leading to symptom amelioration.“

## **I. 3. Die Suche nach den neuronalen Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen**

### **I. 3. 1. Die ‚neue‘ Rolle der Basalganglien**

Das Verständnis der neuronalen Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen scheint in den letzten Jahren zu wachsen. Insbesondere die Rolle kortiko-striato-thalamo-kortikaler Kreisläufe („CSTC-loops“) wird in der Pathophysiologie psychiatrischer Symptome betont.<sup>78</sup>

#### ***Parallel organization of functional segregated circuits linking basal ganglia and cortex***

Mitte der 1980er hatten Alexander et al. in ihrem epochemachendem Artikel *Parallel organization of functional segregated circuits linking basal ganglia and cortex* fünf funktional getrennte ‚Basalganglien-Thalamus-Kortex‘ Kreisläufe umrissen, die ex hypothesi anatomisch getrennt seien und unterschiedlichen physiologischen Funktionen dienten: ein ‚motorischer‘ Kreislauf, der in der supplementären Motorregion entspringe, ein ‚okulomotorischer‘ Kreislauf mit Ursprung im frontalen Augenfeld, und drei Kreisläufe, die im präfrontalen Kortex (dorsolateraler präfrontaler Kortex, lateraler orbitaler Kortex und vorderer Gyrus cinguli) entspringen.

Die prototypische Struktur aller Kreisläufe ist ein Ursprung in den Frontallappen, Projektionen zu striatalen Strukturen (Caudatus, Putamen und ventrales Striatum), Verbindungen vom Striatum zu Globus pallidus und Substantia nigra, Projektionen von diesen Strukturen zu spezifischen Thalamuskernen, und schließlich eine Verbindung zurück zu den Frontallappen.

---

<sup>78</sup> Nach den Artikeln von Cummings (1993), Salloway und Cummings (1994), Mega und Cummings (1994), Middleton und Strick (2000), Tekin und Cummings (2002), sowie neben dem Artikel Heimers (2003) erschien 2001 eine von Lichten editierte 400 Seiten zählende Zusammenstellung der Kreislauftheorien in Bewegungsstörungen, Depression, Zwangserkrankung, Schizophrenie, Sucht und Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörungen. Eine Darstellung der Mehrzahl dieser Artikel findet sich auf den folgenden Seiten.

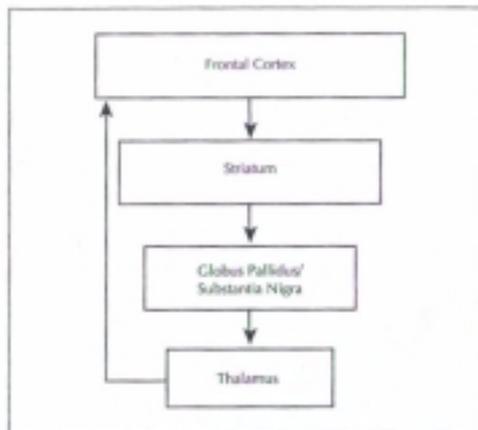


Abbildung 18: Allgemeiner Aufbau eines frontal-subkortikalen Kreislaufes nach Cummings.

Innerhalb eines jeden dieser Kreisläufe gibt es nach Cummings zwei ‚Wege‘, einen ‚direkten‘ und einen ‚indirekten‘: der direkte Weg verbindet Striatum und den Komplex aus medialem (inneren) Pallidumsegment (GPi) / Substantia nigra (SNr), der indirekte projiziert vom Striatum zum lateralen (äußeren) Pallidumsegment (GPe), dann zum Nucleus subthalamicus und zurück zum medialen Pallidumsegment / Substantia nigra Komplex. Beide, direkter und indirekter Kreislauf, projizieren zum Thalamus.

Allen Kreisläufen gemeinsam sind damit nach Cummings glutaminerge Fasern von den Frontallappen zum Striatum (Nucleus caudatus, Putamen und Nucleus accumbens). Diese striatalen Zellen projizieren inhibitorische GABAerge Fasern zu Neuronen sowohl des GPi-SNr Komplexes (direkter Weg), als auch des GPe (indirekter Weg). Über den indirekten Weg projiziert das GPe inhibitorische GABAerge Fasern zum Nucleus subthalamicus, der dann durch erregende glutaminerge Fasern zum GPi-SNr Komplex projiziert. Der direkte Weg kennzeichnet sich durch Dopamin (DA) D<sub>1</sub> Rezeptoren und Substanz P neben seinen GABAergen Projektionen zum Pallidum, während der indirekte Weg dopaminerge Afferenz über D<sub>2</sub> Rezeptoren erhält und GABA mit Enkephalin kombiniert. Der GPi-SNr Komplex projiziert inhibitorische GABAerge Bahnen zu spezifischen thalamischen Strukturen, welche den Kreislauf über eine erregende Verbindung zum kortikalen Ausgangsgebiet im Frontallappen schließen:

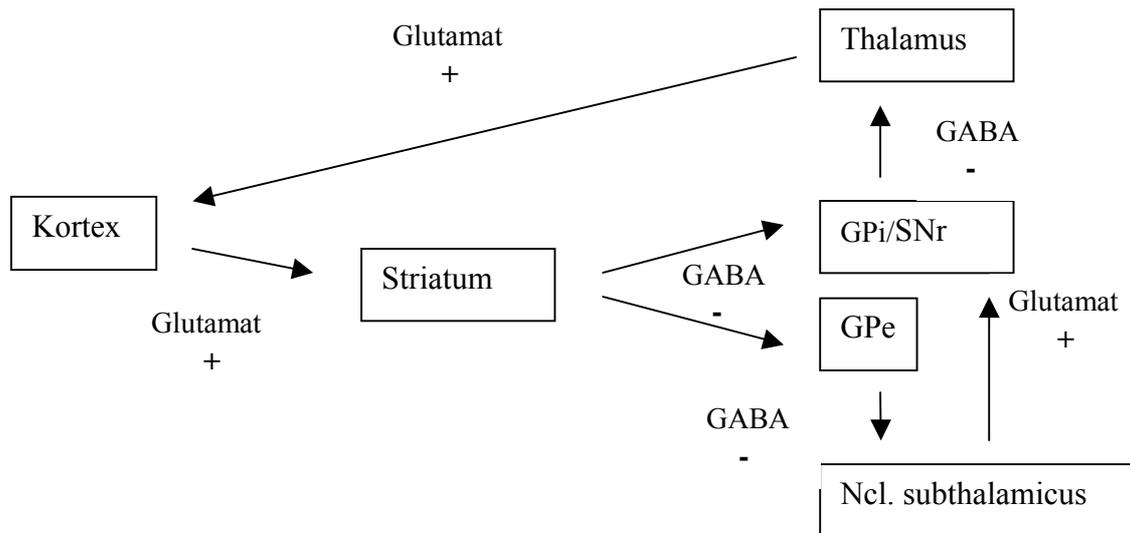


Abbildung 19: Schema der allgemeinen neurochemischen Organisation der frontal-subkortikalen Kreisläufe. Abkürzungen siehe Text.

Der direkte Kreislauf besitzt nach Cummings, Baxter u.a. zwei erregende und zwei inhibitorische Wege, er ist in ihren Augen ein ‚positive feedback loop‘, während der indirekte Kreislauf mit seinen drei inhibitorischen und nur einer erregenden Verbindung als ‚negative feedback loop‘ eingeschätzt wird.

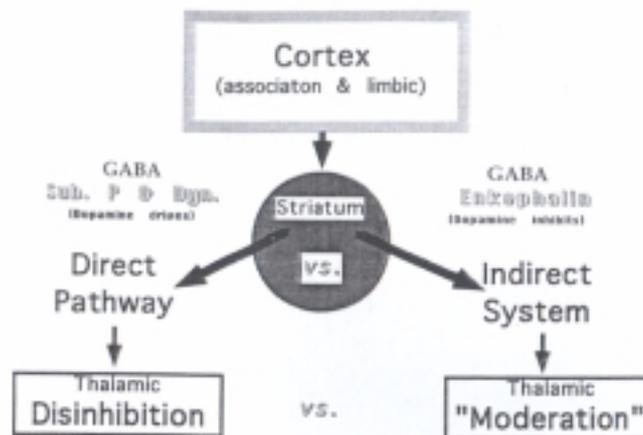


Abbildung 20: Direkter versus indirekter Kreislauf nach Baxter.

Alle Kreisläufe teilen gemeinsame Strukturen – Frontallappen, Striatum, Pallidum, Substantia nigra und Thalamus – und verlaufen eng nebeneinander, aber bleiben, so Cummings, anatomisch durchweg getrennt. Offene und geschlossene Aspekte der Kreisläufe lassen sich differenzieren; Strukturen erhalten Projektionen von nicht am Kreislauf teilhabenden kortikalen Gebieten,

Thalamus oder Amygdala, und projizieren zu Regionen außerhalb der Kreisläufe. Strukturen, die zu bestimmten Kreisläufen projizieren oder Projektionen von diesen erhalten, sind anatomisch und funktional verbunden.

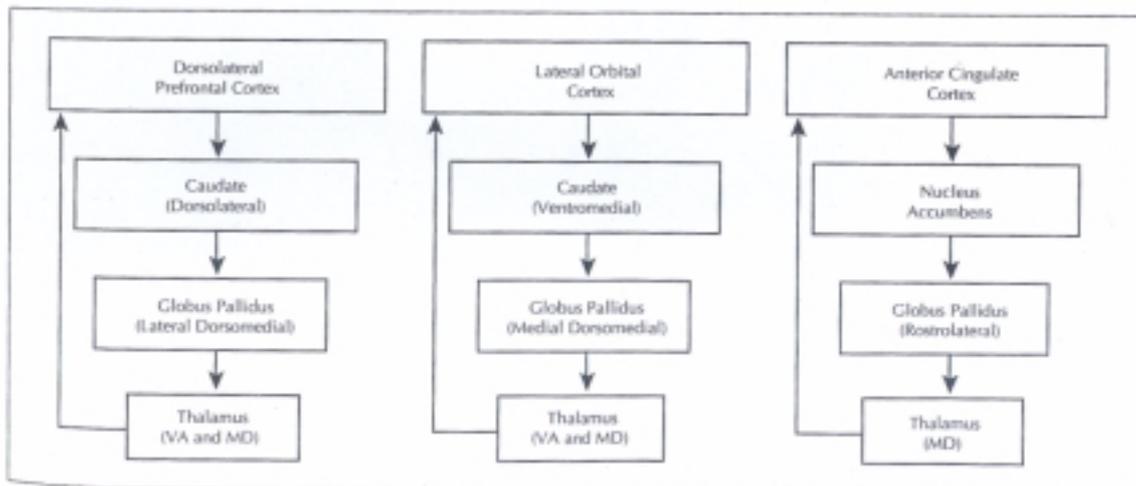


Abbildung 21: Struktur der drei präfrontalen Kreisläufe nach Cummings.  
(Indirekte Kreisläufe sowie Verbindungen von Substantia nigra und Nucleus subthalamicus sind nicht veranschaulicht.)  
Abkürzungen: VA = Nucleus Ventralis Anterior, MD = Nucleus MedioDorsalis.

Innerhalb dieses theoretischen Rahmens entwickelte sich die moderne neurochirurgische Behandlung des Morbus Parkinson. Inwiefern ein ähnliches Schema für die Suche nach einer Strategie in der neurochirurgischen Therapie psychiatrischer Störungen genutzt werden könne, ist zur Zeit eine viel diskutierte Frage.

### ***Frontal-Subcortical Circuits and Human Behavior***

In der Absicht „to demonstrate the utility of frontal-subcortical circuits in the explanation of a wide range of human behavioral disorders“, diskutierte Cummings 1993 in der *Neurological Review* Läsionsstudien im Hinblick auf Alexanders Kreisläufe und schlussfolgerte:

„Clinical syndromes observed with frontal lobe injury are recapitulated with lesions of subcortical member structures of the circuits. Each prefrontal circuit has a signature behavioral syndrome: executive function deficits occur with lesions of the dorsolateral prefrontal circuit, disinhibition with lesions of the orbitofrontal circuit, and apathy with injury to the anterior cingulate cortex. Depression, mania, and obsessive-compulsive disorder may also be mediated by frontal-subcortical circuits.“

Structure	Mood	Personality	OCD
Prefrontal dorsolateral cortex	Depression	UD	No
Orbitofrontal cortex	Mania	Disinhibition, irritability	Yes
Anterior cingulate cortex	No	Apathy	Yes
Caudate	Depression (L, B), mania (R, B)	Disinhibition, irritability	Yes
Nucleus accumbens	No	Apathy	No
Globus pallidus	UD	Apathy, irritability	Yes
Thalamus	Mania (R)	Apathy, irritability	No

Tabelle 5: Neuropsychiatrische Veränderungen in Assoziation mit Schädigung spezifischer frontal-subkortikaler Kreisläufe.

Abkürzungen: OCD = Obsessive-Compulsive Disorder, L = Left, R = Right, B = Bilateral, UD = Undetermined

### ***Subcortical Disease and Neuropsychiatric Illness***

Insbesondere in ‚subkortikaler Dysfunktion‘, die Apathie, Depression, vegetative Symptome, Stimmungslabilität, Manie, Psychose und psychomotorische Verlangsamung verursache, sehen auch Salloway und Cummings in ihrem 1994 erschienenen Editorial *Subcortical Disease and Neuropsychiatric Illness* „a unifying term in neuropsychiatry“. Anhand des Nucleus Caudatus erläutern sie:

„Subcortical structures are differentiated into discrete anatomical systems. There is regional differentiation within each structure; anatomical connections and the complement of transmitters differ among the subcortical nuclei. Neuropsychiatric symptoms associated with subcortical diseases vary according to the location, laterality, and type of functional alteration. Preliminary observations suggest that within the caudate nuclei, medial dysfunction produces apathy and depression, inferior lesions produce disinhibited behavior, and dorsolateral lesions produce executive dysfunction; hyperactivity of the caudate is present in ideopathic obsessive-compulsive disorder, and bilateral caudate dysfunction has been noted in most patients with mania.“

### ***The Limbic System***

Das Limbische System als „border zone where psychiatry meets neurology“, bildet dann 1997, erneut im *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, das Augenmerk Megs. Ausgehend von einer Differenzierung des limbischen Systems in einen orbitofrontal/amygdalaren Anteil, der emotionalen und Triebreaktionen zugrunde liege, und einem hippocampal/cingularen Anteil,

der Gedächtnis und Aufmerksamkeitsprozessen diene, spielt insbesondere die nach Brodmann mit 24 bezeichnete infracallosale Region des Gyrus cinguli, in der sich orbitofrontale und hippocampale Bereiche überschneiden, in Megas Modell eine Hauptrolle.

„The major pathway for information flow is the cingulum bundle. The cingulum contains the efferents and afferents of the cingulate to the hippocampus, basal forebrain, amygdala, and all cortical areas, as well as fibers of passage between hippocampus and prefrontal cortex and from the median raphe to the dorsal hippocampus. Robust connections with the sensory processing region of the posterior cingulate overlap with the reciprocal amygdalar connection present in the anterior cingulate. Thus, area 24 is a nexus in the distributed networks subserving internal motivating drives and externally directed attentional mechanisms. Papez’s initial conception of the cingulate as the ‚seat of dynamic vigilance by which emotional experiences are endowed with an emotional consciousness’ is supported by this anatomic organization.”

Und so schlägt Mega vor:

„Psychiatric disorders may be reinterpreted within a brain-based framework of limbic dysfunction and divided into three general groups: decreased, increased, and distorted limbic syndromes.”

	Orbitofrontal Division	Hippocampal Division	Syndrome and Clinical Manifestation	Regional Localization
Evolutionary trend	Paleocortical	Archicortical	Hypolimbic syndromes	
Cell type	Granule cell	Pyramidal cell	Depression	Medial orbitofrontal circuit
Structures	Amygdala	Hippocampus	Apathy	Anterior cingulate circuit
	Anterior parahippocampus	Posterior parahippocampus	Amnesia	Archicortical structures
	Insula	Retrospenium	Klüver-Bucy	Amygdala/temporal pole
	Temporal pole	Posterior cingulate	Hyperlimbic syndromes	
	Infracallosal cingulate	Supracallosal cingulate	Mania	Medial right diencephalon
Function	Implicit processing	Explicit processing	Obsessions/compulsions	Orbitofrontal circuit
	Visceral integration	Memory encoding	Limbic epilepsy	Paleocortical structures
	Visual feature analysis	Visual spatial analysis	Rage	Hypothalamus/amygdala
	Appetitive drives	Skeletal motor effector	Dysfunctional limbic syndromes	
	Social awareness	Attentional systems	Utilization behavior	Lateral orbitofrontal cortex
	Mood	Motivation	Social disdecorum	Lateral orbitofrontal circuit
			Anxiety/panic	Medial orbitofrontal cortex
			Psychosis	The limbic system

Tabelle 6: Korrelationen von Schädigungslokalisierung und neuropsychiatrischer Symptomatik.

Die grobe Zuordnung der Psychose zur Gesamtheit des limbischen Systems spiegelt Megas Vedacht wider, dass das Auftreten psychotischer Symptome

„may implicate dysfunction in both the implicit integration of affect, drives, and object associations (supported by the paleocortical limbic division) and the functions of explicit sensory processing, encoding and attentional control (supported by the archicortical limbic division).”

### ***Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits***

In *Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits* gedenken auch Middleton und Strick 2000 der konzeptuellen Wende bezüglich der den Basalganglien zugedachten Rolle innerhalb des Informationsflusses.

Statt nur einer Art von Informations-, 'funneling' insbesondere im motorischen Bereich zu dienen, scheinen sie nun auch „several different types of cognitive and limbic functions“ inne zu haben. Da eine Läsion oder Störung eines bestimmten Kreislaufes „should produce a behavioral disturbance seen after damage to the cortical area subserved by that loop“ stellen auch sie fest, dass

„damage of the subcortical components of circuits with non-motor areas of cortex causes higher-order deficits“.

Nach einem Überblick ausgesuchter Läsionsstudien, die Middleton und Strick als Beleg sehen, dass alle typisch schizophrenen Symptome durch „alterations of a single subcortical site, the SNpr“, also durch eine Schädigung der Substantia nigra pars reticularis, verursacht werden können, fragen sie sich

„whether the oculomotor, emotional, cognitive and perceptual disturbances reported in schizophrenia could be a direct result of abnormal nigral output to oculomotor, cingulate/orbitofrontal, dorsolateral prefrontal, and temporal areas of cortex. [...] the SNpr may be unique in its ability to influence almost the entire range of behaviors that are disturbed in schizophrenia.“

### ***A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse***

Nach einer detailreichen Übersicht der neuesten neuroanatomischen und neurophysiologischen Studien, die die alte Dichotomie von limbischem System versus Basalganglien als überholt erscheinen lassen, stellt auch Heimer in seinem 2003 im *American Journal of Psychiatry* erschienenen Artikel *A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse*, fest:

„Since the entire cerebral cortex, including the hippocampus, the olfactory cortex, and major parts of the amygdala, projects to the basal ganglia, all major telencephalic disorders are, to some extent at least, disorders of the basal ganglia. However, the new anatomy of the basal forebrain has a more important and far-reaching message: the great divide between neurology and psychiatry has no anatomical basis.“

Unter Aufnahme seiner früheren Darstellungen in *Basal Forebrain in the Context of Schizophrenia* weist Heimer auf die Bedeutung des besonderen mikroskopischen Aufbaus des ventralen Striatums und des von ihm beschriebenen Systems der „extended amygdala“.

Der Reichtum der dort zu findenden, als ‚interface islands‘ bezeichneten Inseln kleiner Neuronen an Neuropeptiden und die Möglichkeit einer postnatalen Entwicklung bzw. ‚Reifung‘ der Neurone in diesen Inseln „make them especially intriguing in the context of the developmental hypothesis of schizophrenia“.

Insbesondere plädiert Heimer für eine herausragende Rolle des zum Aufsteigenden Retikulären Aktivierenden System (ARAS) gehörigen Nucleus basalis (Meynert) in der Pathophysiologie der Schizophrenie:

„Involvement of the nucleus basalis of Meynert and its related circuits may well be one of the main reasons for attentional dysfunction and cognitive symptoms in this complex disorder.“

Da alle diese Strukturen, d.h. ventrales Striatum, insbesondere die Mantelzone („shell“) des Nucleus accumbens, die sich in der ventromedialen Region des Nucleus accumbens befindet, wie die zum System der „extended amygdala“ gehörigen Strukturen wie die sublentikuläre Substantia innominata und die zentralen und medialen Amygdalakerne, als auch der Nucleus basalis (Meynert) durch jene in Heimers Augen in ihrer Bedeutung noch unterschätzten ‚interface islands‘ charakterisiert seien, schlussfolgert er:

„In fact, involvement of the ventropallidal system, extended amygdala and the basal nucleus of Meynert, be it primary or secondary in nature, is likely to represent the ‚common denominator‘ for a disorder as multifarious in nature as schizophrenia. Changes in the neuronal circuits related to the ventral pallidal system, extended amygdala and basal nucleus of Meynert in all likelihood provide the anatomical substrate through which potential pathologic activities generated in the ventromedial temporal lobe structures or medial prefrontal-orbitofrontal cortex are translated into disruptive functions in a number of areas ranging from motor activities and basic drives (e.g. drinking and sexual behavior) to personality changes involving stress, mood and higher cognitive functions.“

### **I. 3. 2. Psychiatrische Symptome als Dysregulationsphänomene multipler Kreisläufe**

Verfallen einzelne Autoren auch immer wieder in eine lokalisationistische Redeweise, so zeichnete sich in den letzten 15 Jahren doch der Trend ab, nicht eine einzelne Struktur oder anatomisch/ physiologischen Defekt als für die Pathogenese psychiatrischer Symptome verantwortlich zu sehen, sondern eine Dysregulation zwischen mehreren neuronalen Kreisläufen.

Dies implizierte eine ganz andere Rationale für etwaige neurochirurgische Behandlungen psychischer Störungen, als dies in der Vergangenheit auch im Rahmen der chirurgischen Behandlung der Bewegungsstörungen der Fall war.

Auch da lag das Augenmerk des chirurgischen Eingriffs auf spezifischen anatomischen Arealen, die entweder als ‚hyperaktiv‘ oder ‚hypoaktiv‘ aufgefasst wurden. Neurochirurgische Verfahren sollten der ‚Richtigstellung‘, der ‚Normalisierung‘ dieser vermuteten Über- oder Unteraktivität dienen.

Wie das Bild auch im Bereich der Bewegungsstörungen sich durch weitere Tierstudien, funktionelle Bildgebung etc. als zunehmend komplexer herauszustellen begann (vgl. Kopell et al. 2004), so zeigt sich auch im Bereich psychiatrischer Symptome, dass mehrere Strukturen existieren, die eventuell die Fähigkeit haben, ein ganzes neuronales Systems zu modulieren und so zu einer Symptomverbesserung führen könnten. Eines solchen ‚System‘-Ansatzes bedarf es auch, um den Versuch machen zu können, die widersprüchliche Datenlage der Flut von Studien über einzelne pathophysiologische Aspekte einer bestimmten psychiatrischen Störung in ein sinnvolles Licht zu rücken.

Dieses Modell der ‚multiplen Kreisläufe‘ nimmt also an, dass der primäre pathogene Mechanismus auf einer Dysregulation der Basalganglien/limbisch-striatalen Kreisläufe, die die neuronale Aktivität in und zwischen Teilen des orbitofrontalen Kortex, vorderem Cingulum, wie auch medialem, dorsomedialen und vorderem Thalamuskerngebiet regulierten, beruhe.

Die in den letzten 20 Jahren vorgestellten Modelle dieser ‚multiplen Kreisläufe‘ sind in ihrer Darstellung komplex. Als Erleichterung, die wichtigsten Strukturen vor den Augen halten zu können, sind den Originalzeichnungen der Autoren Schemata beigefügt, die sich auf folgenden vereinfachten Sagittalschnitt beziehen.

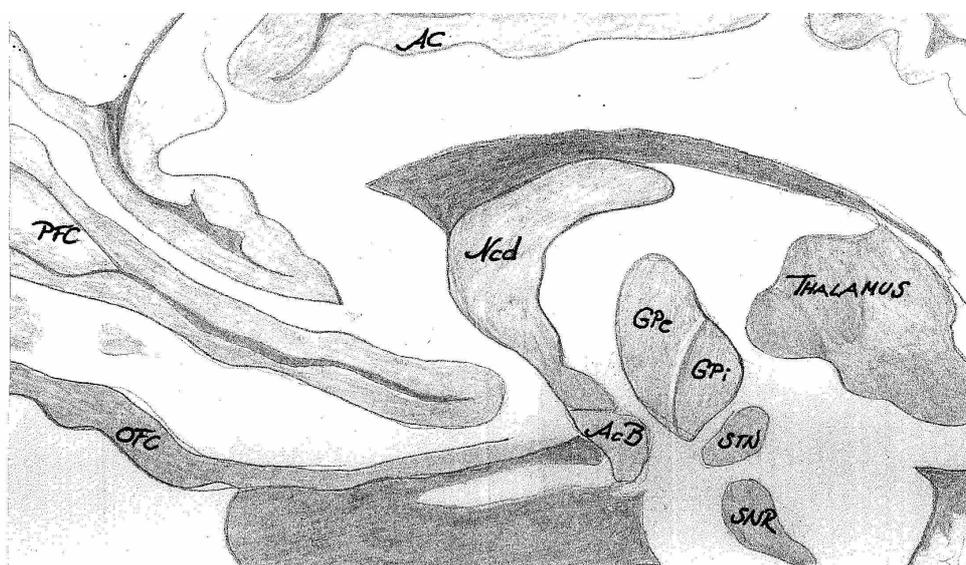
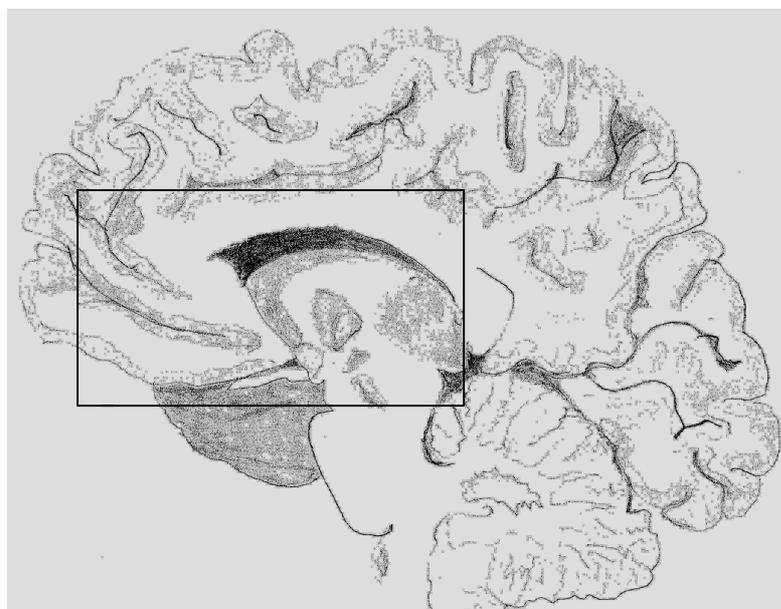


Abbildung 22: Schema eines Sagittalschnittes durch das menschliche Gehirn und Detailansicht.

(Vgl. die auf S. 191 angefügte anatomische Zeichnung für die korrekte Darstellung und ausführliche Bezeichnung der angedeuteten Strukturen.)

Abkürzungen: AC = Anteriorer Gyrus Cinguli; PFC = PräFrontaler Kortex; OFC= OrbitoFrontaler Kortex; Ncd = Nucleus caudatus; AcB = Nucleus accumbens; GPe = Globus Pallidus externus; GPi = Globus Pallidus internus; STN = Nucleus SubThalamicus; SNR = Substantia Nigra.

***Dopamine, schizophrenia, mania and depression: towards a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function***

Swerdlows und Koobs *Dopamine, schizophrenia, mania and depression: towards a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function*, schon 1987 in den *Behavioral and Brain Sciences* als Leitartikel eines ‚Open Peer Commentary‘ erschienen, stellt einen der frühesten Versuche dar, ein solches Kreislauf-Modell zu konzeptualisieren, und die folgende Diskussion bezeugt beispielhaft die theoretischen und empirischen Schwierigkeiten, die einen solchen Versuch umgeben.

Swerdlow und Koobs erinnern zu Beginn des Artikels:

„The goal of this approach is not to understand the etiology of a single disease, but rather to study how dysfunction in a single brain system contributes to similar behavioral abnormalities in different disease processes.”

Von den Basalganglien erscheint ihnen das ventrale Striatum oder der Nucleus Accumbens (NAC) „particularly important to the anatomical substrates of psychiatric illness“. Ihr „Limbic cortico-striato-pallido-thalamic circuitry“-Modell umfasst drei ‚feedback‘-Kreisläufe:

- (I.) einen ‚limbischer Kortex / dorsomedialer Thalamuskern/ limbischer Kortex‘ – positiven ‚feedback‘-Kreislauf,
- (II.) einen ‚limbischer Kortex / Nucleus Accumbens / ventrales Pallidum / dorsomedialer Thalamuskern‘ – positiven ‚feedback‘-Kreislauf,
- (III.) einen ‚Nucleus Accumbens / ventrales Pallidum / ventrales Tegmentum/ Nucleus Accumbens‘ – negativen ‚feedback‘-Kreislauf.

Ausdrücklich weisen Swerdlow und Koob darauf hin, dass sich ihr Modell in vielen Aspekten dem von Penny und Young 1983 in ihrem Artikel *Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders* zur Beschreibung der Rolle des dorsalen Striatums in der Pathophysiologie der Bewegungsstörungen angebotenen Modells anlehne und schreiben:

„The anatomical and physiological substrates described in our model are consistent with current experimental evidence; the fundamental role of this circuitry in human clinical conditions, however, is clearly speculative.”

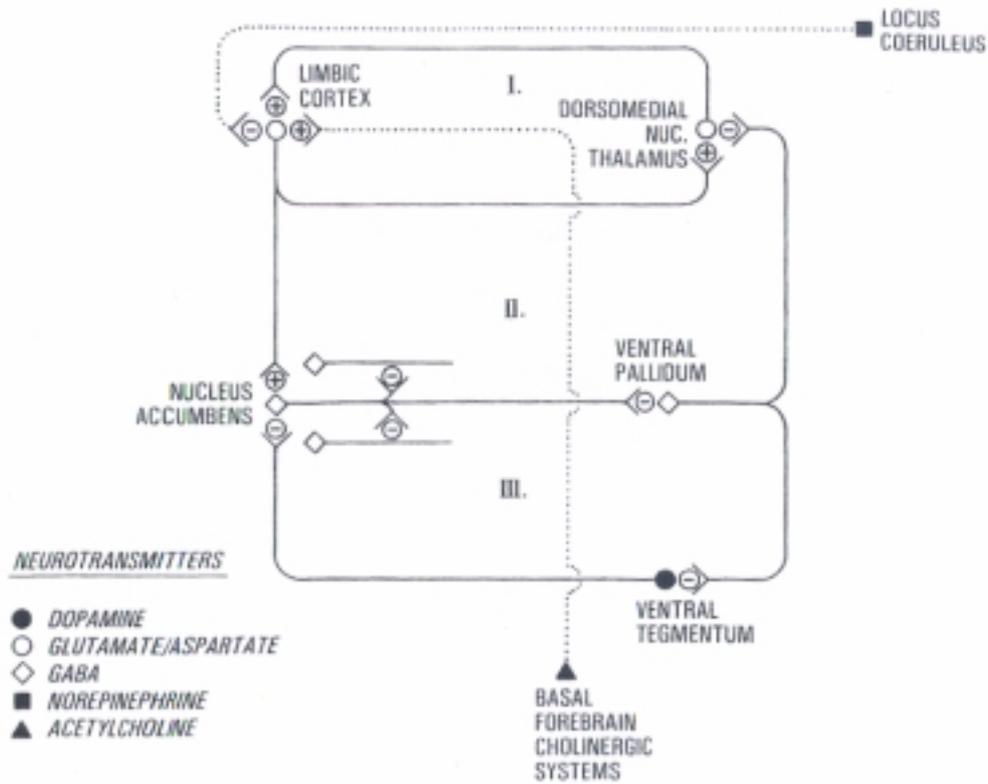


Abbildung 23: Das Dysregulations-Modell von Swerdlow und Koob.

(Durchgehende Linien repräsentieren die beiden positiven (I,II) und einen negativen (III) neuronalen Kreislauf; gestrichelte Linien symbolisieren mögliche modulatorische Einflüsse auf kortiko-striato-thalamische Interaktionen von Hirnregionen, die nicht unmittelbar in die ‚feedback‘-Kreisläufe involviert sind.)

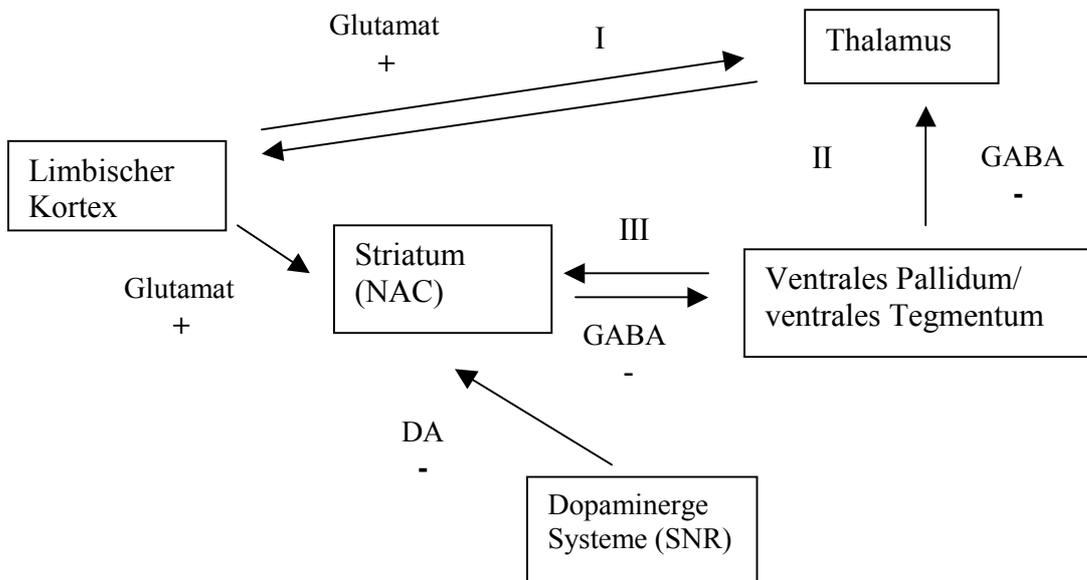


Abbildung 24: Schema des Kreislaufmodells von Swerdlow und Koob.

Abkürzungen: NAC = Nucleus ACCumbens; DA = Dopamin; GABA = Gamma-AminoButyric Acid/ $\gamma$ -Amino-n-buttersäure; SNR = Substantia Nigra

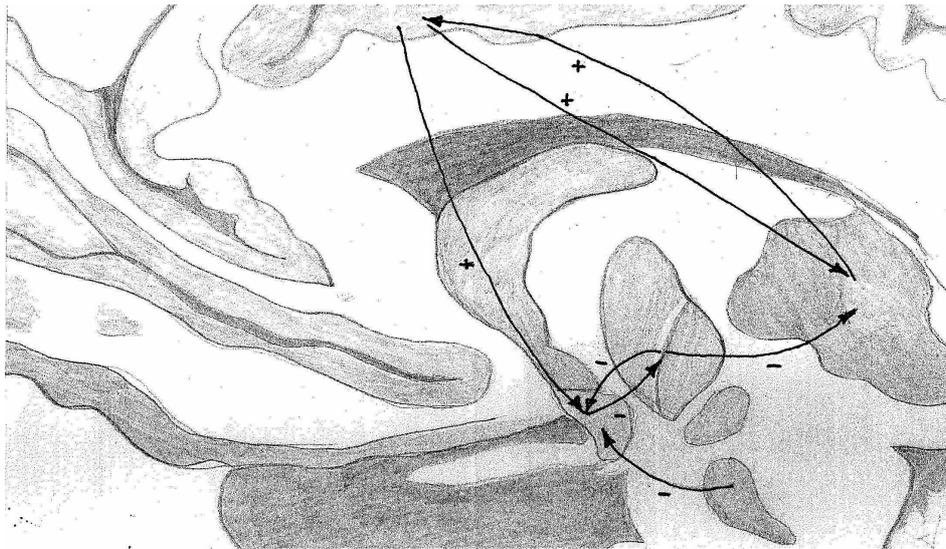


Abbildung 25: Anatomisches Schema des Kreislaufmodells von Swerdlow und Koob.

In ihrer ausführlichen Darstellung der theoretisch möglichen Kreislaufinteraktionen fragen sich Swerdlow und Koob schließlich:

„Under what conditons can the inhibitory ventral pallidum (VP) influence disrupt the thalamocortical positive feedback loop and thus alter the ongoing cortical processes?“

In ihrer komplexen Antwort spielen eine Gruppe spezifischer Neurone des Nucleus accumbens (NAC), die Spiny I - Zellen, die Hauptrolle:

„The negative feedback loop (3.) provides a means by which dopamin-mediated inhibition of the Spiny I NAC cells might disinhibit VP cells; this event would promote the inhibitory VP influence on the thalamocortical positive feedback. Thus loop 3 provides a means to disrupt or ‚switch‘ ongoing informational processes, thereby allowing for the initiation of new processes. The complexity required to allow the promotion or cancellation of specific cortical processes might be provided by the circuitry intrinsic to the NAC, the so-called Spiny I matrix. [...] Simply put, excitatory glutamate limbic cortex efferents activate a specific population of NAC Spiny I cells. These NAC cells form a dense collateral inhibitory network whereby neuronal activity outside the immediate region of afferent cortical excitation is suppressed. This matrix thus provides a ‚means for sharpening the diffuse pattern of input from cerebral cortex and brainstem‘ onto NAC target cells in the VP.“

Da die Rolle aufsteigender inhibitorischer dopaminergere Afferenzen zu diesen Spiny I - Zellen bei normaler Funktion wahrscheinlich sei, der Verengung bzw.

Einschränkung kortikaler Aktivität entgegenzuwirken und neue, andersartige zu initiieren, sei daher die räumliche und zeitliche Integration aufsteigender dopaminerger Einflüsse und absteigender kortikaler Erregungen wesentlich für einen korrekten kortikalen Informationsfluss.

Daher sei es auch nicht schwierig vorherzusagen, dass die Störung dieser integrativen Prozesse durch konstitutive oder erworbene Veränderung in der Kreislaufstruktur des ventralen Striatums zu schwerwiegenden Störungen der kognitiven oder emotionalen ‚Filter‘-Prozesse führen könnte.

„In total, this circuitry functions to allow the NAC to select and maintain particular sets of impulses originating in limbic structures and frontal cortex. These impulses form the basis of emotional and cognitive processes which are narrowed and amplified by the intrinsic Spiny I matrix of the NAC; ongoing emotional and cognitive processes are reinforced while conflicting impulses are ‚filtered‘ or suppressed. Thus, the primary function of dopaminergic activity in this hypothesized circuitry is to modulate the capacity of the Spiny I matrix to ‚filter out‘ irrelevant patterns, ‚initiate‘ new patterns, or ‚switch‘ existing patterns of cognitive or emotional information.”

Überaktivität dopaminerger Systeme (DA) des Vorderhirns resultiere damit in einem Verlust lateraler inhibitorischer Interaktionen im Nucleus accumbens, was eine Disinhibition pallidothalamischer Efferenzen verursache, und dieses wiederum zu schnellen Wechseln und einem Verlust fokussierter kortikothalamischer Aktivität in kortikalen Regionen führe, die kognitive und emotionale Prozesse ‚kontrollierten‘.

Diese Auswirkungen könnten sich klinisch in einigen psychotischen Symptomen, insbesondere formalen Denkstörungen wie Gedankenflucht, losen Assoziationen etc. äußern.

Unteraktivität dopaminerger Vorderhirnstrukturen hingegen resultierten in einem Exzess lateraler Inhibition im Nucleus accumbens, was zu einer tonischen Hemmung pallidothalamischer Efferenzen führe, und dieses wiederum ‚perpetuiere‘ die tonische kortikothalamische Aktivität und verhindere die Initiation neuer Aktivität in anderen wichtigen kortikalen Regionen.

Diese Auswirkungen könnten sich klinisch durch gewisse Symptome der Depression manifestieren:

„Thus, overactivation of forebrain DA circuitry and the resulting disruption of thalamocortical positive feedback leads to rapid switching and insufficient filtering of cortical information, manifested clinically as psychosis and dyskinesia. The underactivation of forebrain DA circuitry with the enhancement of thalamocortical positive feedback leads to the perseveration of a fixed set of cortical activity manifested clinically by depression and Parkinson’s disease.”

	Psychoses	Depression
DA receptor activation	increased	decreased
Spiny I matrix lateral inhibition	disrupted	enhanced
Ventral pallidal neurons	overactive	underactive
Thalamocortical activation	underfiltered "broad band"	overfiltered "narrow band"
"Circuit I" activity	phasic interruption	tonic activation

Tabelle 7: Dysregulation verschiedener Ebenen des von Swerdlow und Koob vorgeschlagenen Kreislaufes in Psychosen und Depression.

Sahen Kritiker wie Beart es als besonderen Gewinn von Swerdlows und Koobs Modell, die Aufmerksamkeit auf den Nucleus accumbens als „a prominent locus for the regulation of forebrain activity“ gelenkt zu haben, wobei wahrscheinlich auch glutaminerge Afferenzen von Amygdala und Thalamus die Aktivität innerhalb des Nucleus accumbens regulieren dürften, so bewertete Fibiger angesichts des letztlich unvollständigen Verständnisses der Rolle des Dopamins in ungestörten kognitiven und emotionalen Prozessen, eine Modellbildung wie die Swerdlows und Koobs als verfrüht:

„Regardless of the mechanisms by which DA influences neural activity, it seems likely that the role of this neurotransmitter in psychotic and affective disorders will first require a detailed understanding of its normal role in cognition and emotion. Even this, however, remains such a distal goal that it raises the question as to whether it is too early to attempt to model the neural circuitry of psychopathology.”

### **I. 3. 3. Zwangserkrankung/Obsessive Compulsive Disorder**

#### ***Gilles de la Tourette syndrome and the neurological basis of obsessions and compulsions***

Cummings und Frankel 1985 stellten in ihrem Artikel *Gilles de la Tourette syndrome (GTS) and the neurological basis of obsessions and compulsions* eine für die zukünftigen Konzeptionen der Zwangserkrankung einflussreiche Hypothese auf:

„obsessions and compulsions of OCD represent complex motor plans that are experienced subjectively (obsessions) or executed motorically (compulsions) and that are generated by abnormal neurophysiological activity in subcortical structures that is similar to the aberrant impulses producing the tics and vocalisations in GTS“,

Rückten Cummings und Frankel damit die neurologische Grundlage der Zwangserkrankung an das „motorische Ende des psychischen Systems“, wie es schon Freud in seinen *Bemerkungen über einen Fall von Zwangsneurose* getan hatte, so war es Modell, der in seinem 1989 im *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* erschienenen Artikel *Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder* die Grundlage für die heutige Konzeptualisierung der Pathophysiologie der Zwangserkrankung legen sollte.

#### ***Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder***

Auf der Basis allgemeiner, wiederum insbesondere auf Läsionsstudien beruhender Anschauungen über die Funktion der Basalganglien, des orbitofrontalen Kortex und des Thalamus, erkennt Modell als entscheidenden in der Pathogenese der Zwangserkrankung ‚implizierten‘ Kreislauf die Neuronenschleife, die von den hinteren Regionen des orbitofrontalen Kortex‘ schrittweise das ventrale Striatum (ventraler oder ventromedialer Nucleus caudatus and Nucleus accumbens), das ventromediale Pallidum, und bestimmte mediale Thalamuskern schließlich wieder zurück zum orbitofrontalen Kortex durchlaufe.



Abbildung 26: Der der Zwangserkrankung zugrundeliegende neuronale Kreislauf nach Modell.  
 Abkürzungen: CAUD = Nucleus CAUDatus (ventral); NA =Nucleus Accumbens.

Denn so spielten zum einen die Basalganglien bzw. das ‚limbische Striatum‘ eine ‚Integrationsrolle‘ für das limbische System, welche „the production of a coherent and goal-oriented stream of behavioral and emotional output and suppression or inhibition of unwanted or inappropriate responses“ erlaube. Läsionen des Nucleus caudatus, seien sie nun degenerativ, chemisch oder chirurgisch verursacht, führten zu „repetitive and compulsory behaviors; behavioral disinhibition, indiscretion, and emotional lability; and possibly psychosis“, wie umgekehrt Erkrankungen oder Eingriffe, die zu einer relativen Steigerung des ‚neuronalen Outputs‘ des Nucleus caudatus führten, „arrest, overinhibition, or perseveration of behavior and blunted emotional responsiveness“ verursachten. Insbesondere die Parallele zwischen diesen Beobachtungen und den kognitiven und motorischen Dysfunktionen in Chorea Huntington (Athetose, Chorea, Impulsivität, emotionale Labilität), in der die Aktivität des Nucleus caudatus verringert, sowie Symptomen des Morbus Parkinson (Rigidität, Bradykinese, Tremor, Depression), in dem die Aktivität des Nucleus caudatus relativ gesteigert sei, sieht Modell dabei als bemerkenswert.

Der orbitofrontale Kortex erscheine zum anderen „to mediate the ability to alter behaviors and cognitive strategies with changing tasks and reinforcement contingencies“; und so resultiere die Ablation dieser Region auch in perseverativen Verhaltensweisen, einer Schwierigkeit, neu erlernte Anweisungen auszuführen, unangemessenen Reaktionen auf Umweltreize, unangemessenem oder indifferentem emotionalen Ausdrucksverhalten und Hyperaktivität.

Die thalamische Aktivität schließlich spiele eine wichtige Rolle „in the integration of interoceptive and incoming sensory information with higher cortical functions, thus allowing access to appropriate interpretation and subsequent processing of these stimuli“. Zusätzlich zu dieser Funktion als „primary sensory integrating structure of the neuraxis“, habe der Thalamus „widespread influences on the activity of the cerebral cortex“ und spiele daher „a dominant role in the regulation of the states of consciousness, alertness, and attention.“

Die vielen Wege und Kreisläufe anderer Hirnregionen, die von diesen Strukturen ausgingen oder in sie einmündeten, erlaubten des weiteren eine „modulation of frontothalamic activity by influences from widespread areas of the central nervous system.“

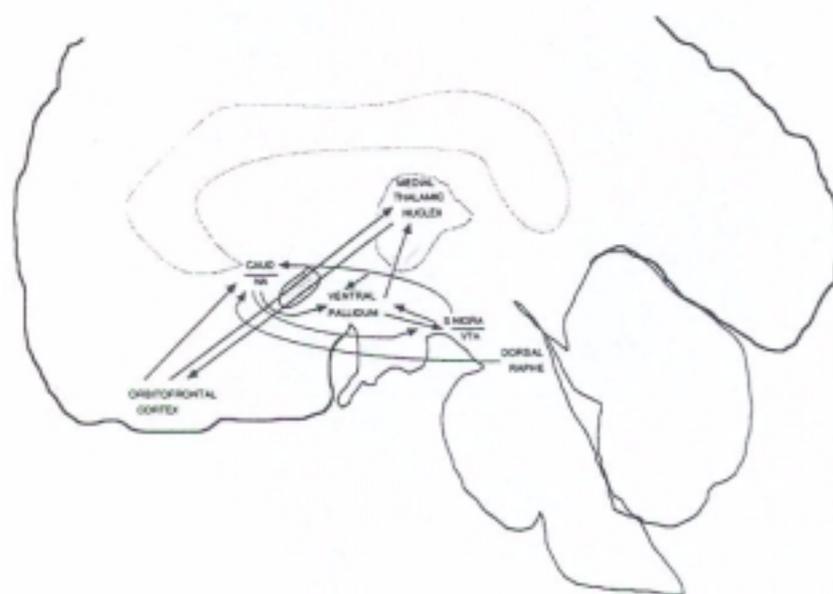


Abbildung 27: Wechselseitige Beziehungen innerhalb des frontal-subkortikalen Kreislaufes nach Modell.

Abkürzungen: CAUD = Nucleus CAUDatus (ventral); NA = Nucleus Accumbens; S NIGRA = Substantia NIGRA; VTA = Ventral Tegmental Area/Ventrales Tegmentum.

Hinsichtlich der Zwangserkrankung schlägt Modell letztlich vor, dass

„the primary pathogenetic mechanism of OCD lies in a dysregulation of the basal ganglia/limbic striatal circuits that modulate neuronal activity in and between posterior portions of the orbitofrontal cortex and the associated medial thalamic nuclei.“

Symptome einer Zwangserkrankung manifestierten sich also

„when an aberrant positive feedback loop develops in the reciprocally excitatory frontothalamic neuronal interchange, which is inadequately integrated or inhibited by the ventromedial (limbic) portions of the striatum.“

Dafür muss Modell postulieren, dass das ‚Gesamtergebnis‘ der Aktivierung des ventralen Striatums ein verstärkter (inhibitorischer) pallidothalamischer ‚output‘ ist: was durch die Wirkungen der exzitatorischen intrastriatalen Neurotransmitter und durch GABA vermittelte striatonigrale Inhibition zustande komme.

„The ventromedial portions of the caudate, nucleus accumbens, and pallidum would therefore be an integral part of the basal ganglia/limbic striatal circuit, which by transducing excitatory input from orbitofrontal cortex into inhibitory output to the thalamus, serves to modulate activity in the frontothalamic circuit by means of an interposed negative-feedback loop.“

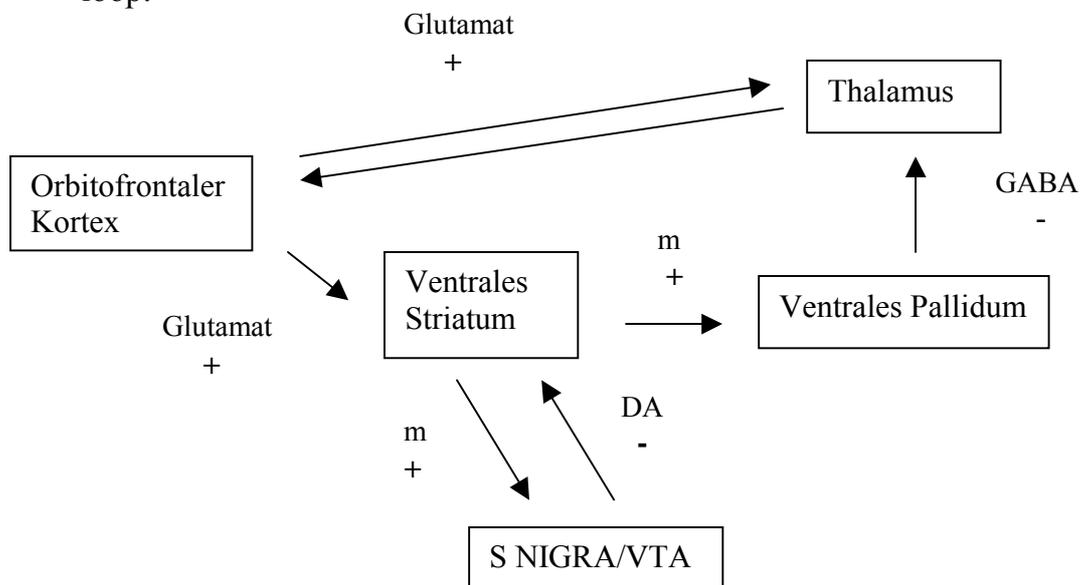


Abbildung 28: Schema des Kreislaufmodells von Modell.

Abkürzungen: S NIGRA = Substantia NIGRA; VTA = Ventral Tegmental Area/Ventrales Tegmentum; DA = Dopamin; GABA = Gamma-AminoButyric Acid/ $\gamma$ -Amino-n-buttersäure; m = mixed.

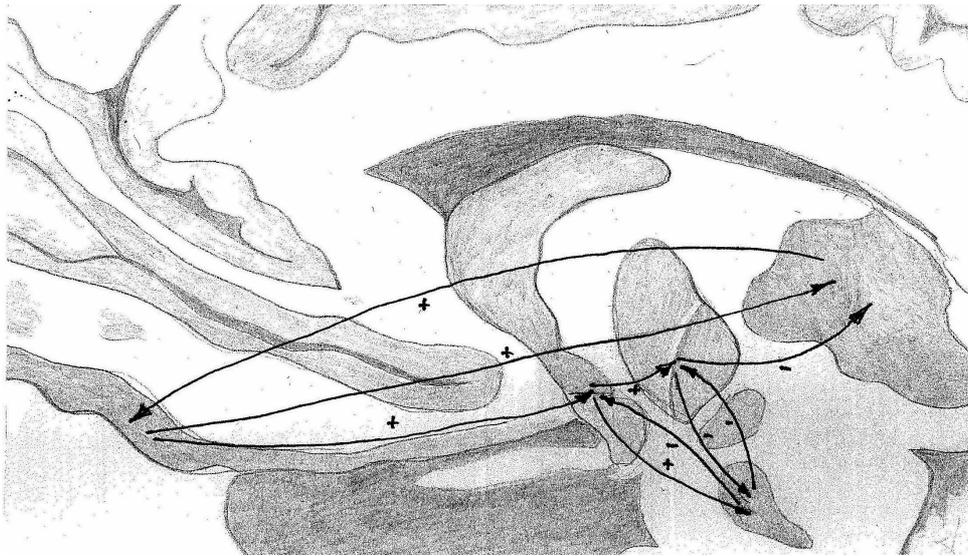


Abbildung 29: Anatomisches Schema des Kreislaufmodells von Modell.

Nach einer Einteilung der Zwangssymptome (OC symptoms) in ‚impulsive‘ Elemente („compulsions“; „behavioral drive“) und ‚Hemmungselemente‘ („control/loss of control“), verdeutlicht Modell:

„Orbitothalamic overactivity is proposed to give rise to compulsive component of symptoms, whereas the basal ganglia/limbic striatum may be central to the inhibitory component. OC symptoms would thus be expected to appear or increase when striatopallidothalamic activity is abnormally decreased (disinhibition), or when reciprocal orbitothalamic activity is abnormally increased (increased drive).“

Wiederholt räumt Modell ein, dass es nicht möglich sei „to pinpoint a single locus of pathology that might ordinarily be responsible for inducing the proposed abnormalities in FSPTFL [Fronto-Striato-Pallido-Thalamic-Feedback-Loop] activity which give rise to OC symptoms“, die Vererblichkeit der Störung aber suggeriere, dass eine biologische ‚Vulnerabilität‘ im Kreislauf existiert, die für die Entwicklung der vorgeschlagenen Fehlaktivität innerhalb des neuronalen Kreislaufes prädisponiere.

Da letztlich Unsicherheit hinsichtlich der physiologischen Aktivität einiger dieser Kreislaufmitglieder und hinsichtlich der tatsächlichen neurophysiologischen Effekte auf Strukturen, die Afferenzen durch viele verschiedene Neurotransmitter

vermittelt erhalten, bestehe, gibt Modell zu, dass „because of the complexities and unknowns in the neurologic systems under consideration some degree of speculation has been unavoidable“:

„These uncertainties are especially germane to the nature and functions of striatopallidal output: should GABA override the excitatory effects of other striatopallidal transmitters, pallidal afferent activity would be primarily inhibitory, thus resulting in pallidothalamic disinhibition, instead of the inhibition proposed herein.“

Und genau eine solche ‚erleichternde‘ Rolle für den striatopallidothalamischen Kreislauf im Motorsystem hatten Penny und Young in ihren *Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders* 1983 ja vorgeschlagen.

Aus diesem durch Hinweis auf weitere Ungereimtheiten ergänzten Grund bleibt Modells Schlusssatz moderat:

„Thus, although a model consistent with the bulk of available information was sought, there is room for alternative interpretations of available data, and differences in model design, predictions and conclusions.“

***Basal ganglia neuropharmacology and obsessive-compulsive disorder:  
The obsessive-compulsive disorder hypothesis of basal ganglia dysfunction.***

Auch Stahl legte in seinem 1988 erschienen Artikel *The obsessive-compulsive disorder hypothesis of basal ganglia dysfunction* die Betonung auf das ventrale Striatum, das er als Teil des „Psychiatrists‘ basal ganglia“-Kreislaufes sah.

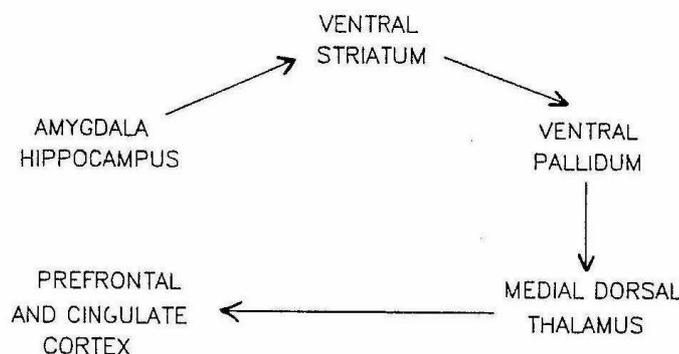


Abbildung 30: „Psychiatrists‘ basal ganglia“-Kreislauf nach Stahl.

Mit Blick auf die Genese psychiatrischer Symptome formuliert Stahl eine Parallele zwischen den motorischen und psychischen Aspekten von Verhalten bzw. deren Störungen, die noch oft aufgegriffen werden sollte:

„Thus, dorsal striatum and particularly the putamen (neurologists’ basal ganglia) can be seen to mediate movements and their disorders, whereas the ventral striatum, particularly the nucleus accumbens (the psychiatrists’ basal ganglia), can be seen to mediate emotional responses and perhaps disorders of the same.”

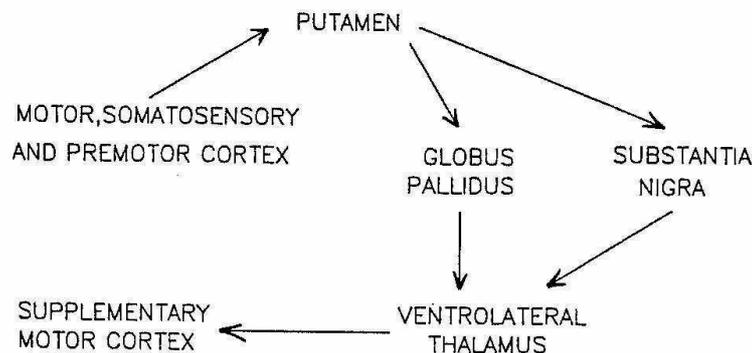


Abbildung 31: „Neurologists’ basal ganglia” nach Stahl.

Stahl verweist für diese verschiedenen Kreisläufe auf die Arbeit E.T. Rolls und G.V. Williams *Sensory and movement-related neuronal activity in different regions of the primate striatum*, und seine Ausführungen zur Funktion des Striatums wiederholen die Theorie ‚Striataler Funktion’ Rolls’, nach der diese Funktion darin besteht, durch die Auswahl von Reaktionsweisen kohärentes Verhalten zu gewähren - mit der Möglichkeit, konfliktreiche Information zu bewerten und Verhalten entsprechend zu verändern.

Auf den ‚psychiatrischen Kreislauf’ müsse sich nach Stahl nun das Augenmerk bei der Suche nach dem ‚Substrat’ der Zwangserkrankung richten:

„The hypothesis of basal ganglia functioning states that the striatum stores motor plans, which are initiated as a series of hookups of the appropriate motor output pattern to an evolving sequence of input information. [...] The obsessive-compulsive disorder hypothesis of basal ganglia dysfunction proposes that aberrant control of this motor response selection leads to aberrant behaviors, presumably due to the inability to suppress sensory emotional input to the ventral striatum.”

### ***Obsessive compulsive disorder and basal ganglia dysfunction***

Rapoport sieht in ihrem 1990 in *Psychological Medicine* erschienenen Editorial *Obsessive compulsive disorder and basal ganglia dysfunction* wiederum Alexanders orbitofrontalen Kreislauf als Ursache der Zwangserkrankung.

Kern ihrer These ist erstens, dass die Basalganglien eine Art „repository of innate motor programmes“ seien und zweitens, dass es die Funktion der Basalganglien sei, als „gating mechanism for sensory input“ zu wirken:

„The model poses as an innate releasing mechanism in the basal ganglia: a detection mechanism for recognizing specific aspects of stimuli (key or sign stimuli) and a releasing mechanism for the species-typical behavioural response (analogous to a fixed action pattern) [...] In this model, a sensory input, e.g. the recognition of dirtiness, is received by an innately programmed striatal cell group, which discharges inhibiting an appropriate pallidal cell. There is a converging circuit originating from the anterior cingulate cortex relaying through the same (hypothetical) pallidal cell group which provides a signal whenever an act is performed because of an exclusively internal motivation.”

Belegt werde dieses Modell Rapoports in ihren Augen dadurch, dass es die Wirkung psychochirurgischer Eingriffe erkläre, da die Zerstörung des vorderen Gyrus cinguli, seiner thalamischen Einflüsse, seiner efferenten Wege zum Nucleus caudatus oder des Nucleus caudatus selbst „would eliminate the excitatory drive to the ‚internal motivation detector““ und die häufigsten Symptome der Zwangserkrankung, Waschzwang und Angst vor Verschmutzung u.ä., so als evolutionär sinnvolles Verhalten, das durch die Störung nur in unangemessenem Umfang ausgeübt werde, erschienen.

### ***Toward a neuroanatomy of Obsessive-Compulsive Disorder***

Auch Insel glaubt in seinem 1992 publizierten Comment *Toward a neuroanatomy of Obsessive-Compulsive Disorder*, dass „the most compelling substantiation for this model of a hyperactive circuit comes from results of neurosurgical treatment of patients with OCD“, wobei gerade die Cingulotomie und die limbische Leukotomie vorteilhaft gewesen seien.

Da diese Interventionen jedoch nicht eine Störung lokalisieren könnten – „interrupting a circuit (most lesions sever tracts rather than ablate gray matter) decreases neuronal transmission, but it does not indicate where in the circuit neuronal activity may have been abnormal before surgery“, dürfe auch nicht vorausgesetzt werden, dass es sich bei der Zwangserkrankung um eine „basal ganglia disease“ handele. Und:

„a single structure (or cluster of structures) is unlikely to be the cause of this disorder“.

### ***Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive compulsive disorder***

Die Idee, dass die Symptome der Zwangserkrankung durch „hyperactivity in orbitofrontal-subcortical circuits, perhaps due to an imbalance of tone between direct and indirect striatopallidal pathways“ vermittelt werden, haben ausdrücklich in Anschluss an Modell insbesondere Baxter, Schwartz und Saxena in einer Reihe von 1996 bis 1999 publizierten Artikeln weiter ausgearbeitet.

Im ‚klassischen‘ frontal-subkortikalen Kreislauf, erinnert Saxena, ‚enthemmen‘ die Impulse entlang des direkten Weges (mit zwei inhibitorischen Verbindungen) den Thalamus und „activate the system in a self-perpetuating, positive feedback loop“, während die Aktivität entlang des indirekten Weges (mit drei inhibitorischen Verbindungen), einer negativen Rückkopplung dienen, die den Thalamus hemme. Und so ‚balancierten‘ sich direkter und indirekter Weg gegenseitig und ermöglichten sowohl Förderung wie auch Hemmung komplexer motorischer ‚Programme‘ durch ihre entgegengesetzten Wirkungen auf die thalamo-kortikale Aktivierung.

Da nun die Erkenntnisse der letzten Jahre erwiesen hätten, dass die Interaktionen zwischen indirektem und direktem Kreislauf sehr viel komplexer seien, als im ‚klassischen‘ Modell vorgesehen, schlugen Baxter und Saxena eine aktuellere Konzeption vor:

„much of the input to the subthalamic nucleus does not go through the striatum, but directly from the cortex, and the globus pallidus sends a strong, inhibitory projection to the Gpi/SNr [...] whatever the exact ‘circuitry’ of the indirect pathway, activity through it results in increased activity in the Gpi/SNr, thereby strengthening the inhibition of the thalamus.”

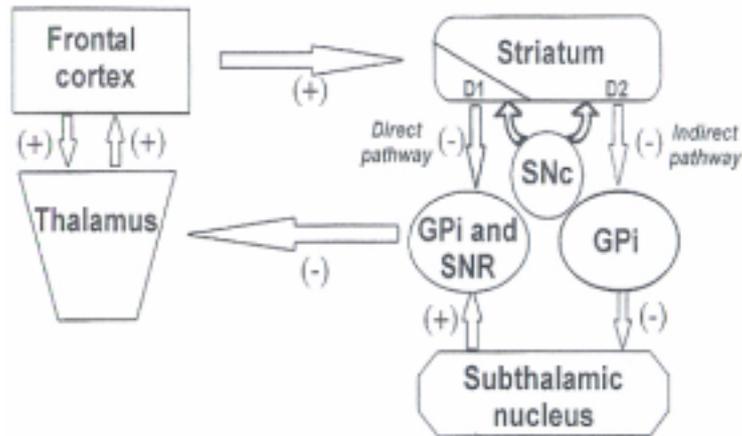


Abbildung 32: ‚Klassische‘ Konzeptualisierung der Basalganglien-Kreisläufe nach Saxena et al.

Der direkte Weg laufe vom Striatum zum Komplex aus Globus Pallidus internus (GPi) und Substantia nigra pars Reticularis (SNR), dann zum Thalamus und zurück zum frontalen Kortex und sei letztlich ein positiver ‚feedback‘-Kreislau.

Der indirekte Weg gehe ebenso von den Projektionen des frontalen Kortex zum Striatum aus, verlaufe dann aber über den Globus Pallidus externus (GPe, inkorrekt als GPi eingezeichnet) zum Nucleus subthalamicus zurück zum frontalen Kortex und sei ein negativer ‚feedback‘-Kreislau.

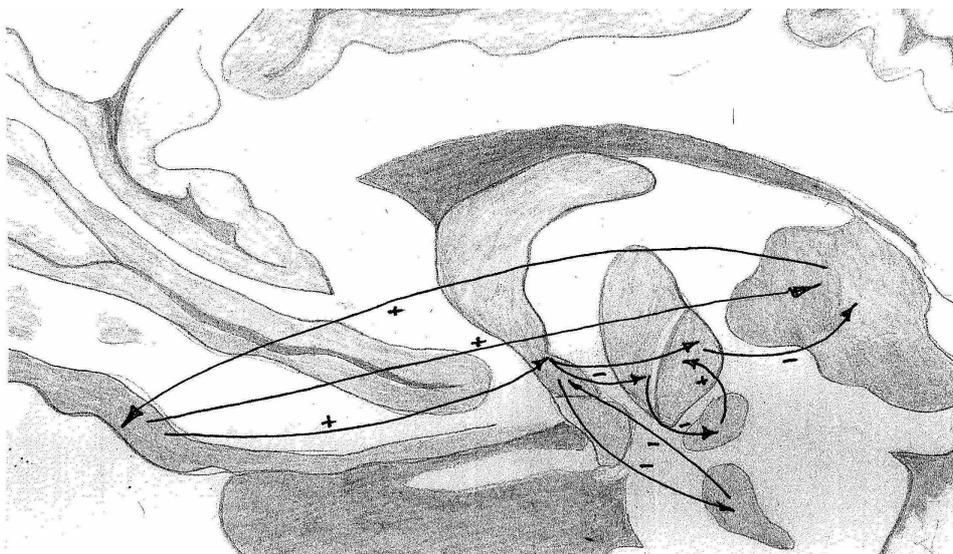


Abbildung 33: Anatomisches Schema der ‚klassischen‘ Konzeptualisierung der Basalganglien-Kreisläufe nach Saxena et al.

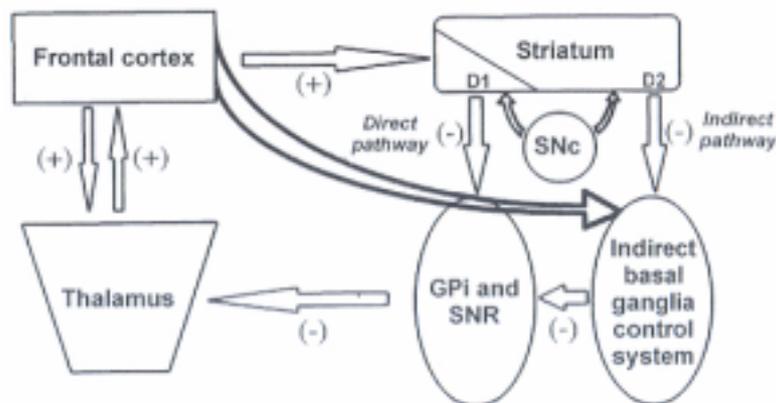


Abbildung 34: ‚Aktuelle‘ Konzeptualisierung der frontal-subkortikalen Kreislaufstruktur nach Saxena et al. :

Das ‚indirekte Basalganglien-Kontrollsystem‘ bestehe aus GPe und Nucleus subthalamicus. Der frontale Kortex habe exzitatorische Projektionen zu Strukturen des indirekten Systems; GPe projiziere direkt zum Komplex aus GPI und SNR.

Das Striatum habe ein „modular design of input-output connections“:

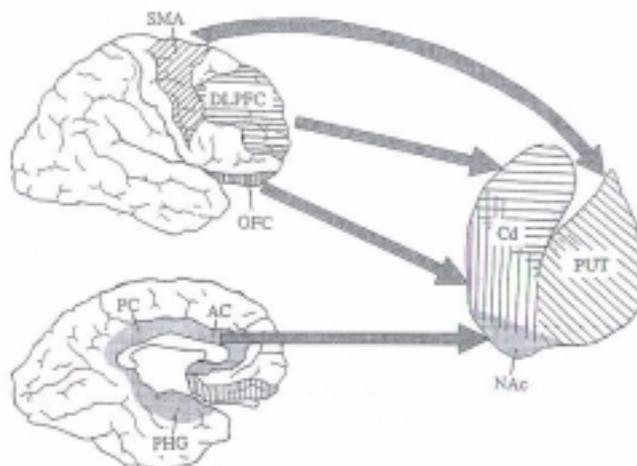


Abbildung 35: Kortikale Projektionen des Striatums nach Saxena et al.

Die ‚supplementären motorischen Areale‘ (SMA) projizierten zum Putamen (PUT), der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLJFC) projiziere zum dorsolateralen Kopf des Nucleus caudatus (Cd), der orbitofrontale Kortex (OFC) projiziere zum ventromedialen Kopf des Nucleus caudatus und anteriorer Gyrus cinguli (AC), posteriorer Gyrus cinguli (PC) und parahippocampaler Gyrus (PHG) projizierten zum Nucleus accumbens.

Auf mikroskopischer Ebene sei das Striatum durch kleine, fleckartige Zellinseln, ‚Striosomen‘ genannt, die von einer größeren einheitlicheren Struktur, ‚Matrix‘ genannt, umgeben seien, gekennzeichnet.

Während die Striosomen reziproke Verbindungen insbesondere mit der Substantia nigra, pars compacta (SNc) hätten, projiziere die Matrix primär zum Pallidum und zur Substantia nigra, pars reticularis (SNr).

GABA-vermittelte Inhibition der SNc durch Efferenzen der Striosomen reduziere dopaminergen ‚Input‘ zum Striatum und reduziere damit die Aktivität im Gesamtkreislauf.

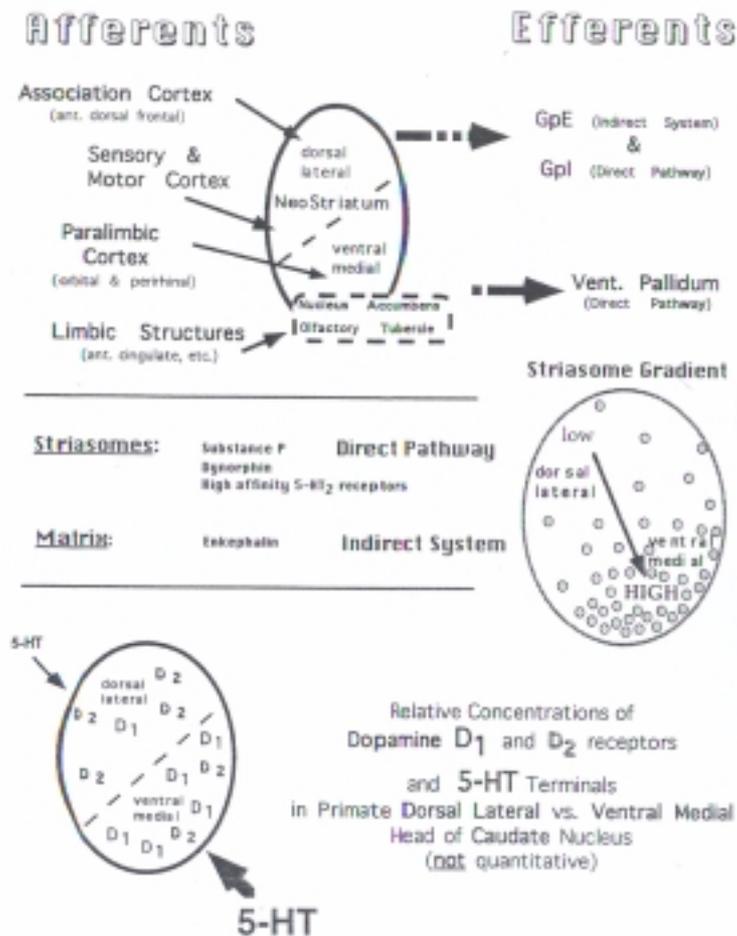


Abbildung 36: Konzeptualisierung des Aufbaus des Striatums nach Baxter.

Durch seine Efferenz zum Globus pallidus erscheine der Striosomenkomplex „to be involved in providing negative feedback inhibition to the main frontal-subcortical circuits“. Kortikale Afferenz vom ‚paralimbischen‘ hinteren orbitofrontalen Kortex und vorderem Gyrus cinguli erreiche insbesondere die Striosomen des ventralen Striatums, während anderweitige kortikale Afferenz das Striatum in der Matrix erreiche.

Striosomen modulierten nach Saxena und Baxter daher insbesondere die direkten Basalganglien-Kreisläufe, während die Matrix eher an der Regulation des indirekten Systems beteiligt sei.

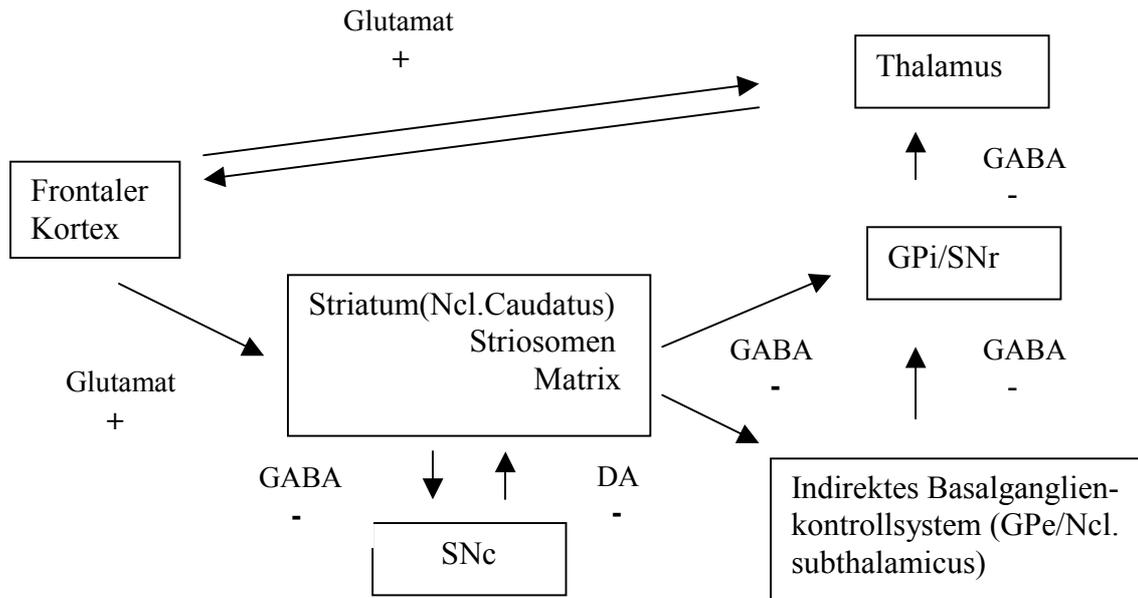


Abbildung 37: Schema des Kreislaufmodells nach Saxena et al.

Abkürzungen: GPi = Globus Pallidus internus; GPe = Globus Pallidus externus; SNr = Substantia Nigra pars reticulata; SNc = Substantia Nigra pars compacta, DA = Dopamin; GABA = Gamma-AminoButyric Acid/ $\gamma$ -Amino-n-buttersäure.

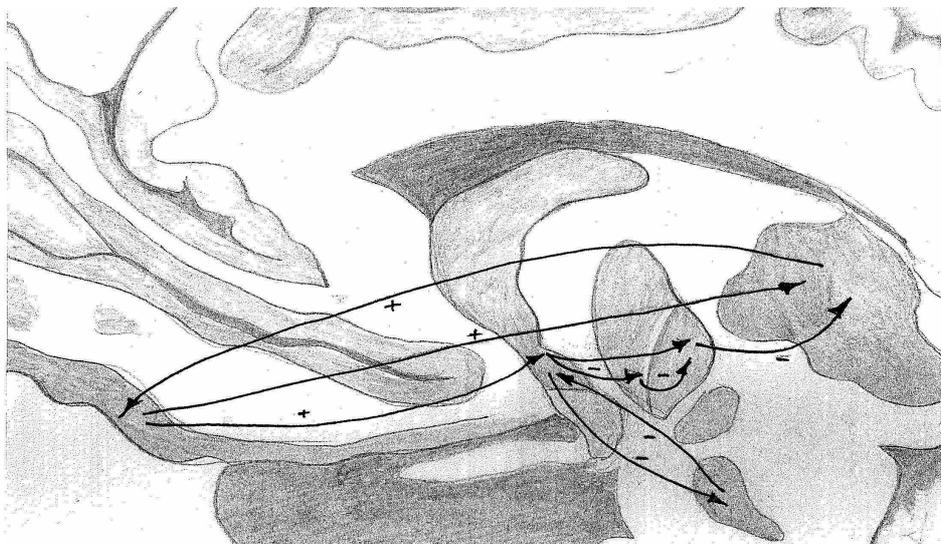


Abbildung 38: Anatomisches Schema des Kreislaufmodells nach Saxena et al.

Baxters und Saxenas Modell der Zwangserkrankung, das ein ‚Ungleichgewicht‘ von direktem über indirektem Kreislauf-, ‚Tonus‘ innerhalb der orbitofrontal-subkortikalen Neuronenschleife betont, erklärt nun, dass die Zwangssymptome Ergebnis eines „captured signal in the direct orbitofrontal-subcortical pathway, a positive feedback loop“ seien:

„This captured signal may be due to an imbalance between direct and

indirect pathway tone, with the direct pathway having greater influence (large arrows) than the indirect pathway, with greater inhibition of the globus pallidus interna (GPi), leading to greater thalamo-cortical activation. This excess tone in the direct relative to the indirect basal ganglia pathway may allow obsessive concerns ( about violence, hygiene, order, sex, etc.) and their attendant compulsive behaviors to rivet attention to themselves and result in an inability to switch to other behaviors.”

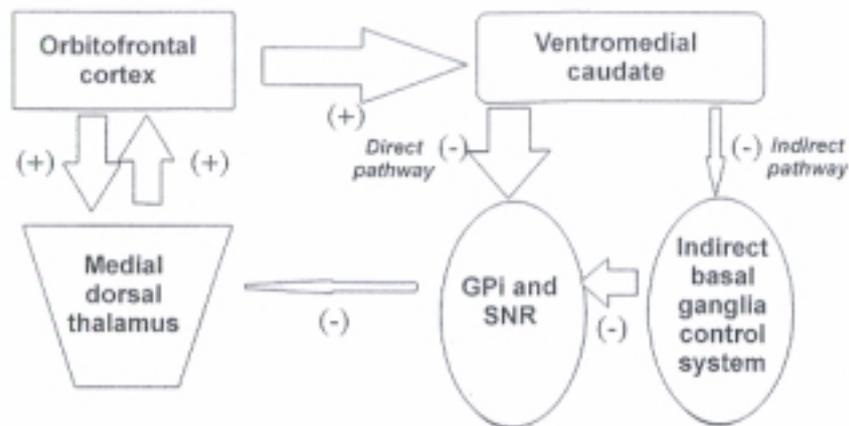


Abbildung 39: Dysregulations-Modell der Zwangserkrankung nach Saxena et al.  
Überwiegen des direkten über den indirekten Kreislauf.

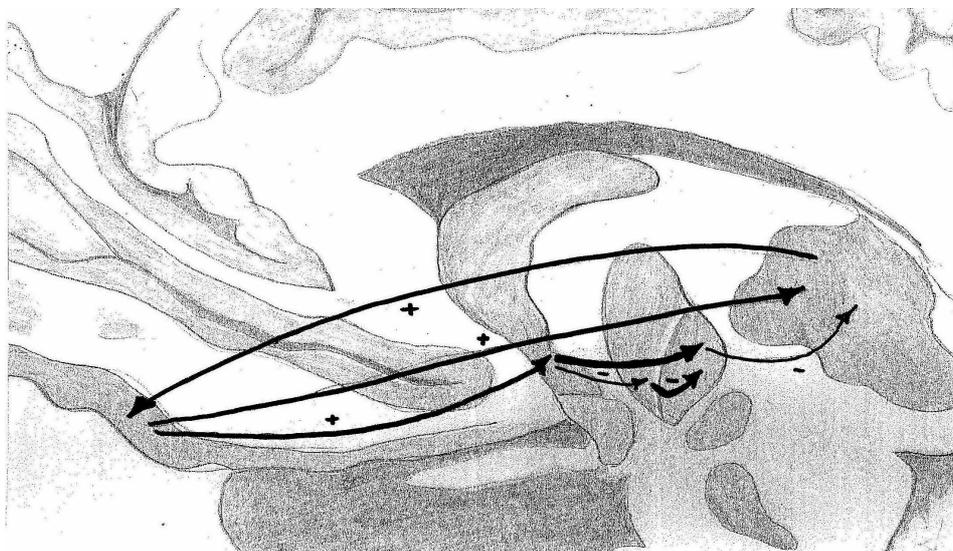


Abbildung 40: Anatomisches Schema des Dysregulations-Modell der Zwangserkrankung nach Saxena.

Wissen sie auch nicht „which brain centre hosts the ‚primary‘ dysfunction ‚causing‘ OCD“, vermuten sie, dass es „abnormal development, loss or dysfunction involving striosomes in the ventromedial caudatus“ sein könnte, die zu jener „imbalance between direct and indirect pathways in the orbitofrontal-subcortical circuit, resulting in the symptoms of OCD“ führe.

### I. 3. 4. Affektive Störungen/Depression

#### *Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder*

Die steigende Beliebtheit der Konzeptualisierung psychiatrischer Störungen als Phänomene von Kreislauf-Dysregulationen sollte Saxena zusammen mit Brody, Barsom und Bota zu einer Übertragung der in der Diskussion der Zwangserkrankung entwickelten Theorien und Begriffe auf die Depression führen, wie dies in ihrem 2001 in den *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* erschienenen Artikel *Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder* deutlich wird:

„In MDD [Major Depressive Disorder], it is hypothesized that direct ventral prefrontal and limbic circuits (originating in the VLPFC [VentraloLateral Prefrontal Cortex] and ventral AC [Anterior Cingulate] ) are overriding positive feedback loops, whereas negative feedback indirect circuits (origination in the DLPFC [DorsoLateral Prefrontal Cortex] and dorsal AC) are relatively hypoactive.“

Die Anlehnung an ihre für die Zwangserkrankung entwickelten Schemen zeigt ebenfalls die Wiedergabe der wichtigsten Strukturen ihres Kreislaufmodells der Depression:

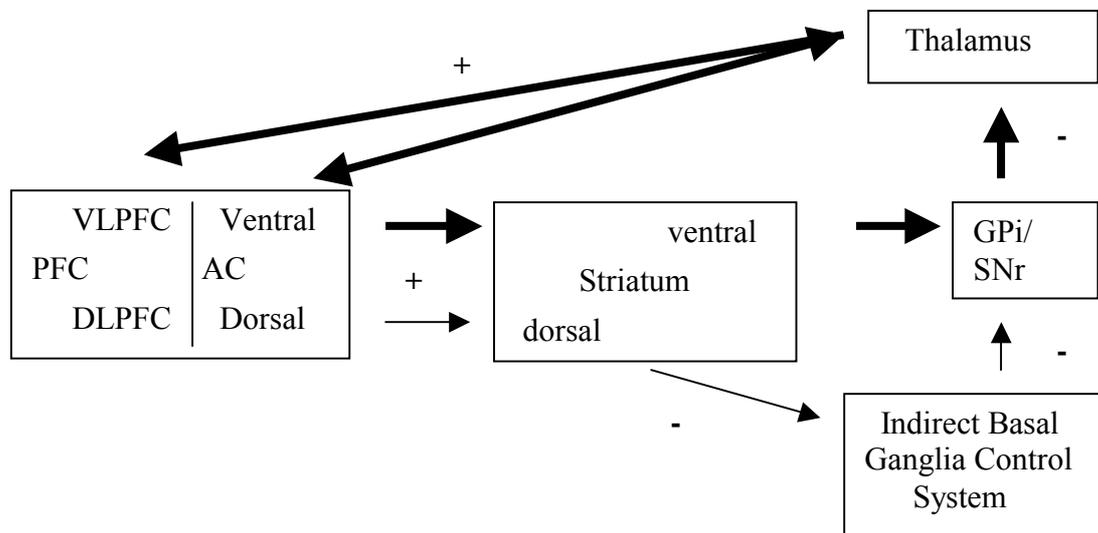


Abbildung 41: Schema des Dysregulations-Modells der Depression nach Brody et al.

Eine Erläuterung, weshalb im Gegensatz zu ihrem Modell der Zwangserkrankung hier eine Verringerung der striatalen Hemmung des Indirekten Basalganglienkontrollsystems nicht zu einer Enthemmung des letzteren und somit nicht zu der – nach früheren Modellen – zu erwartenden verminderten Hemmung des Thalamus führt, geben die Autoren nicht.

Abkürzungen: PFC = PräFrontaler Kortex; VLPF = VentroLateraler Präfrontaler Kortex; DLPF= DorsoLateraler Präfrontaler Kortex; AC = Anteriores Cingulum; GPi = Globus Pallidus internus; SNr = Substantia Nigra pars reticulata.

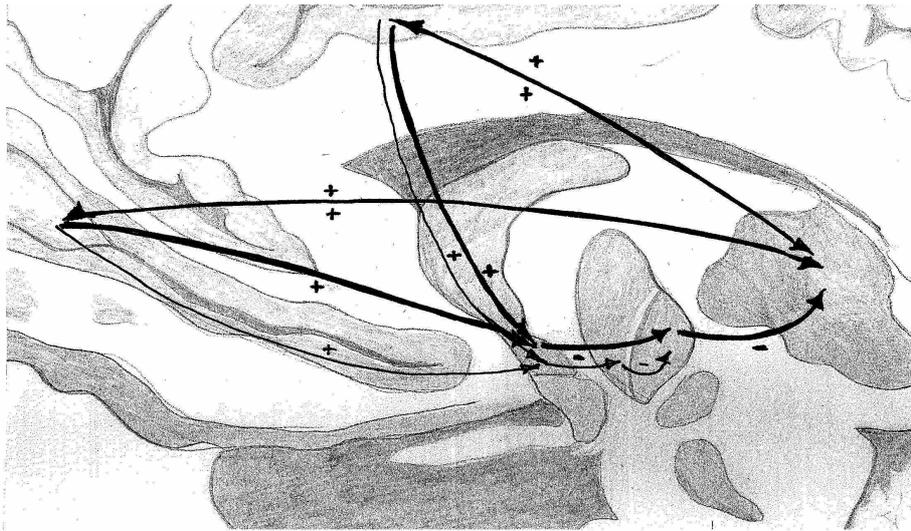


Abbildung 42: Anatomisches Schema des Dysregulations-Modells der Depression nach Brody et al.

Der höhere „Tonus“ direkter über indirekte Kreisläufe spielt auch in ihrem Dysregulations-Modell der Depression die entscheidende Rolle:

„In MDD, an imbalance of tone between overriding ventral circuits and relatively hypoactive dorsal circuits may allow the content of depressive/sad thoughts to be prominent. [...] Anxiety has been most strongly linked with left AC activity, possibly signifying that anxious thoughts pass through overriding ventral AC circuits with an imbalance of tone in dorsal and ventral circuitry.“

Das erste Kreislauf-Dysregulationsmodell der Depression jedoch, stellte Mayberg schon 1997 im *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* in ihrem im Artikel *Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression* vor.

### ***Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression***

Maybergs Dysregulations-Modell konzeptualisiert die Depression als „failure of the coordinated interactions of a distributed network of limbic-cortical pathways“. Die dorsale Komponente dieses Netzwerkes mit dorsolateralem präfrontalem Kortex, dorsalem anteriorem Gyrus cinguli, inferiorem parietalen Kortex und Striatum sei „principally involved with attentional and cognitive features of the illness“, während die ventrale Komponente mit Hypothalamus-Hypophysen-Achse, Insel, subgenuelem Gyrus cinguli (Cg25) und Hirnstamm, die vegetativen und somatischen Aspekte der Depression ‚vermittele‘.

Im rostralen Gyrus cinguli als Relaystruktur dieser beiden Komponenten sieht Mayberg die Schlüsselstruktur in deren Regulierung:

„the rostral anterior cingulate may serve an important regulatory role in the overall network by facilitating the interactions between the dorsal and ventral compartments. Dysfunction in this area thus could have significant impact on remote brain regions regulating a variety of behaviors, including the interaction among mood, cognitive, somatic, and autonomic responses.”

Gerade eine Behandlung der Depression, die „inhibition of overactive paralimbic regions and the normalization of hypofunctioning dorsal neocortical sites“ erfordere, könne daher eine Modulierung dieser Schlüsselstruktur für die Regulierung der gestörten Aktivität der beiden Komponenten nutzen.

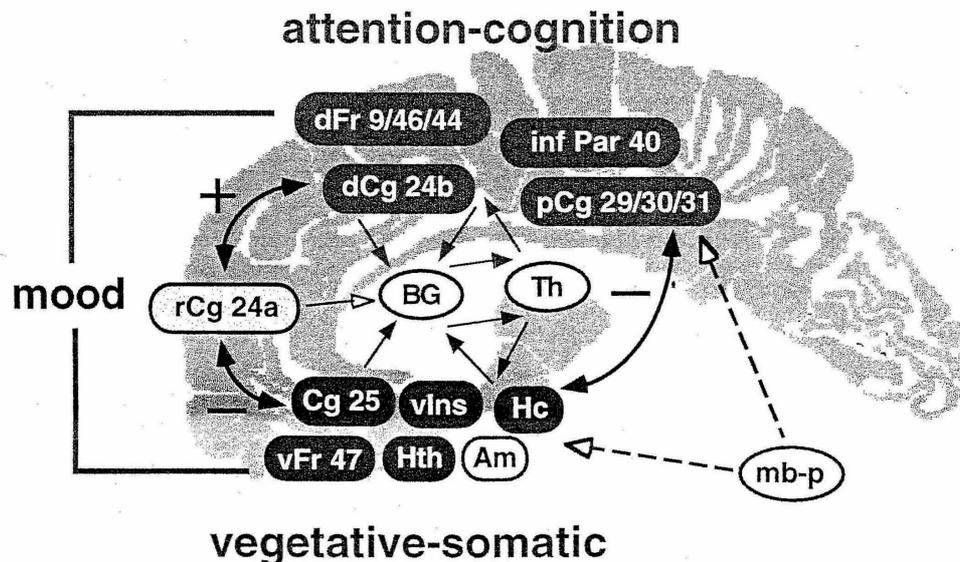


Abbildung 43: Maybergs Dysregulationsmodell der Depression.

Darstellung der dorsalen Komponente (dFr 9/46/44, dCg24b, inf Par 40, pCg 29/30/31), der ventralen Komponente (Cg25, vFr47, vIns, Hth, Hc), der wechselseitigen Verbindung beider Komponenten über das vordere und hintere Cingulum sowie der getrennten Affärenz und Efferenz der Komponenten von und zu den Basalganglien (BG), insbesondere Striatum, sowie Thalamus. Spezielle kortiko-striato-thalamische Kreisläufe sind nicht dargestellt. Traurigkeit und Depression sind nach Mayberg (in PET-Aufnahmen) assoziiert mit einer Unteraktivität der dorsalen und relativen Überaktivität der ventralen Komponente. Eine Krankheitsremission wird nach diesem Modell durch eine Hemmung der überaktiven ventralen Gebiete und Aktivierung der zuvor unteraktiven dorsalen Gebiete erreicht (starke schwarze Linien), erleichtert werde dies durch die Wirkung von Fluoxetin in der dorsalen Raphe und ihren Projektionen (gestrichelte Linien). Integrität des rostralen Cingulums mit seinen direkten anatomischen Verbindungen zu dorsaler und ventraler Komponente ist nach diesem Modell zusätzliche Voraussetzung der für eine Krankheitsremission notwendigen wechselseitigen Regulierungen.

Numerierung nach Brodmann, Abkürzungen: dFr = dorsolateral präFrontal; inf Par = inferior Parietal; dCg = dorsales vorderes Cingulum; pCg = posteriores Cingulum; Cg25 = subgenuales (infralimbisches) Cingulum; vIns = ventrale vordere Insel, Hc = Hippocampus; vFr = ventral Frontal; Hth = Hypothalamus; rCg = rostrales vorderes Cingulum; mb-p = midbrain-pons; BG = Basalganglien; Th = Thalamus; Am = Amygdala.

Mayberg grenzt ihre Theorie klar von der lokalisationalistischen Tradition ab:

„It is clear that depression involves many different behaviors, none of which localizes to any single brain region. In this model, it is proposed that these behaviors are modulated by specific subsets of regions that group predominantly to either the dorsal or the ventral compartment. Interactions among these regions and compartments are necessary for the normal regulation of mood and associated motor, cognitive, and vegetative processes. Depression is not simply dysfunction of one or another of these components, but is the failure of the coordinated interactions between the subcomponents of either compartment and between the two compartments.”

### ***Depression – neuroanatomical substrates***

In Anschluss an Krishans Ausführungen von 1992 *Depression-neuroanatomical substrates* stellten Byrum et al. 1999 ein neuroanatomisches Modell der Depression vor, das auf der Differenzierung einer Emotion in drei ‚Aspekte‘, „emotional expression, behavioral and emotional experience, and emotional evaluation“ gründet, da diese ‚Aspekte‘ auf unterschiedlichen neuroanatomischen Teilsystemen ‚beruhten‘, deren ‚Verbindungsstück‘ in der Amygdala zu sehen sei.

Können Byrum et al. hinsichtlich des zweiten Hauptaspektes einer jeden Emotion, der „emotional experience“ oder „subjective awareness of feelings“ nur feststellen, dass „the brain structures that allow such awareness are obscure“, so führen sie zur Erklärung des dritten Aspektes, „emotional evaluation“, als „the process by which the brain compares sensory input with knowledge and processes the emotional meaning of these stimuli“, an, dass die reziproken Verbindungen zwischen Amygdala und Kortex „are thought to be involved in cognitive modulation of affective substrates for emotional experience“.

Und da die Amygdala sensorische Information erhalte „that has been extensively processed“, arbeite sie daher mit „information in an abstract form, such that emotional significance can be assigned to meaningful concepts.“

Dass die mediale Oberfläche des frontalen Kortex „important for the processing and storage of emotionally laden information” sei, zeigten in Byrums Augen Studien, wie auch dass der Gyrus cinguli „also critically involved” in diesem ‚Kreislauf’ sei.

Da die Amygdala auch Afferenzen aus dem Hippocampus und anderen kortikalen Regionen einschließlich präfrontaler Areale erhalte, sei anzunehmen, dass diese die „knowledge basis (memories) for the evaluation of information” ‚bereitstellen’. Diese verschiedenen ‚Kreisläufe’ seien nun in einem „state of dynamic flux“:

„Pathways subserving emotional experience influence the evaluation of sensory stimuli by the amygdala and similarly, the changes in the autonomic, humoral, and brainstem monoamine systems lead to modulation of these systems by the cortex, basal ganglia, and amygdala.”

Gestehen Byrum et al. auch ein, dass „understanding of the neuroanatomic pathways involved in mood regulation is very limited“ und ihr Modell somit „speculative“, so könne doch in seinem Rahmen der Versuch gemacht werden, die neuroanatomischen ‚Substrate’ „that mediate the various components or symptoms of depression“ zu beschreiben:

„Negative appraisal can be attributed to changes in the emotional processing of sensory information by the amygdala, and depressed mood is likely to be mediated by the pathways reflecting emotional experience. Common symptoms of depression such as decreased sexual drive and altered appetite can be mediated by pathways of emotional expression through the hypothalamic center. Other clinical symptoms which may arise through the mechanisms of emotional expression include altered sleep (mediated through the thalamus and the brain stem), fatigue (mediated through the basal ganglia circuits), and apathy (modulated by both the amygdala and basal ganglia circuits).”

Klar sei in jedem Falle aber „that a distributed system mediates emotion and effect“:

„The areas of brain shown to be involved in components of emotion and depression are so extensively interconnected that a single component cannot be assigned any exclusive role. Moreover, a single dysfunctional component of the distributed system, e.g. the monoamine systems, may shift the functioning of the system to a depressed state, with the other,

intact components of the system expressing the various components of depression. Thus the amygdala, which clearly plays a central role in emotional experience, evaluation and expression, may or may not play an etiologic role in depression. It is conceivable that damage to any of the components of the distributed system could produce a depressive syndrome that is more or less constant regardless the area of the lesion.”

Dass die in ihrer Tiefe noch vor wenigen Jahren unterschätzte ‚philosophische‘ Problematik des Themas der ‚Gefühle‘ oder ‚Emotionen‘ Hindernis einer Modellbildung gerade im Bereich der Depression war, zeigt sich in den von Byrum verwendeten Begriffen und Formulierungen deutlich.

Von neurobiologischer Seite hatte sich insbesondere E.T. Rolls in Artikeln wie *A Theory of Emotion and Consciousness, and Its Application to Understanding the Neural Basis of Emotion* und *The orbitofrontal cortex* diesem komplexen Thema angenähert.

In der Flut der Literatur zur Problematik der Neurobiologie der Emotion und damit der Neurobiologie emotionaler Störungen werden seine Konzeptualisierungen, 2005 in der Monographie *Emotion Explained* nochmals detailliert dargestellt, für folgende Theorien von Depression und Angsterkrankung etc. sicherlich von Gewinn sein.

#### ***A Theory of Emotion and Consciousness, and Its Application to Understanding the Neural Basis of Emotion***

Im Rahmen seiner Theorie ‚striataler Funktion‘, dass die Funktion des orbitofrontalen Kortex in Emotionen darin bestehe, Stimulus-Verstärker-Assoziationen zu korrigieren, wenn diese unangemessen werden und die Amygdala insbesondere am Lernen solcher Assoziationen zwischen neutralem Stimulus und primärem Verstärker beteiligt sei, hatte sich Rolls eloquent gegen Damasio berühmte ‚somatic marker‘-Theorie gewandt.

Damasio habe in *Descartes’ Error*

„effectively tried to resurrect a weakened version of the James-Lange theory of emotion from the last century, by arguing with his somatic marker hypothesis that after reinforcers have been evaluated, a bodily response (‚somatic marker‘) normally occurs, then this leads to a bodily

feeling, which in turn is appreciated by the organism to then make a contribution to the decision making process.“

War es in der James-Lange Theorie das bewusste Gefühl, das von peripherem ‚Feedback‘ abhing, so ist es in Damasio's Theorie die Entscheidung, welche Verhaltensreaktion gewählt wird, die abhängig vom peripheren Feedback ist.

Die Annahme der Notwendigkeit eines solchen peripheren ‚Feedbacks‘ für das Zusammenspiel von Emotion und Verhalten erscheint Rolls schlicht als überflüssig.

Habe einmal ein ‚Informations-Prozessor‘ auf der Grundlage von Stimulus-Verstärker-Assoziationen festgelegt, dass eine Reaktion durchgeführt oder aber gehemmt werde, eine Funktion, die Rolls zum Teil dem orbitofrontalen Kortex zuweist, so sei es „very inefficient and noisy to place in the execution route a peripheral response, and transducers to attempt to measure that peripheral response, itself a notoriously difficult procedure.“

Selbst wenn Damasio argumentieren wollte, dass der periphere ‚somatic marker‘ und sein ‚Feedback‘ „can be bypassed using conditioning of a representation in for example, the somatosensory cortex to the ventral prefrontal command signal“, so müsste er doch darauf beharren, „that the activity in the somatosensory cortex is important for the emotion to be appreciated or to influence behavior.“ Und genau dies, also dass eine durch einen Stimulus erregte emotionale Reaktion einer Aktivität des somatosensorischen Kortex‘ benötigen solle, hält Rolls für höchst unwahrscheinlich.

Rolls eigene Theorie dagegen ist, dass an der Stelle, an der der Verstärkungs- ‚Wert‘ eines Stimulus ‚kodiert‘ sei, nämlich in orbitofrontalem Kortex und Amygdala, auch das geeignete Hirnareal sei, Verhalten über die orbitofrontal-striatalen Verbindungen zu beeinflussen:

„the orbitofrontal cortex is the likely place where neuronal activity is directly related to the felt emotion.“

Auch für die genaue Rolle der Amygdala in Emotionen und von diesen beeinflussten Entscheidungsprozessen, finden sich vielfältige Anschauungen.

So ist neben der Flut von Studien, die die neuronale Realisierung von Entscheidungsprozessen untersuchen, gerade auch der mit den Damasio gemeinsam verfasste Artikel Becharas *Different Contributions of the Human Amygdala and the Ventromedial Prefrontal Cortex to Decision-Making* hier von Interesse – wie auch LeDoux' *Emotion Circuits in the Brain*, in dem dieser dem Konzept des ‚limbischen Systems‘ als „flawed and inadequate theory of the emotional brain“, seine eigenen Anschauungen, die auch der Amygdala eine prominente Rolle zuweisen, entgegensetzte.

### ***Depression: a role for neurosurgery?***

Ihr Augenmerk auf die bisherigen Erfahrungen mit der Subcaudatus Tractotomie (SST) in der Behandlung der Depression und ihrer wahrscheinlichen Wirkungsweise und der durch diese wiederum implizierten Rechtfertigung dieses Verfahrens als Depressionsbehandlung richtend, fragten 2000 im *British Journal of Neurosurgery* Malhi und Bartlett: *Depression: a role for neurosurgery?*

Die Subcaudatus-Tractotomie, erinnern sie, zerstöre die präfrontalen Kortex und limbisches System verbindenden Fasern und führe zu sekundärer Degeneration des Thalamus.

Spezifisch unterbreche der Eingriff die amygdalo-mediodorsalen thalamo-präfrontalen und hippocampo-amygdalo-hypothalamo-präfrontalen Kreisläufe, einschließlich des limbischen ursprünglich von Papez als ‚Grundlage der Emotionen‘ vorgeschlagenen Kreislaufs.

Zielten letztlich alle gegenwärtigen psychochirurgischen Methoden auf die wechselseitigen Verbindungen dieser Hirnregionen, insbesondere auf die amygdalofugalen Wege, so gebe es doch gerade hinsichtlich der SST Belege,

„that the disconnected orbitofrontal cortices and the cortices overlying the lesions play a key role in the modulation of mood and in particular the experience of clinical depression“.

Da der orbitofrontale Kortex „participates in reward-related processes“ und „important in behavioral inhibition and emotion-related learning“ sei, sowie Teil des dorsolateralen limbischen Kreislaufs mit Verbindungen zu thalamokortikalen Kreisläufen, „that mediate affective symptoms“, sei es wahrscheinlich, dass

„along with other areas of the brain, the orbitofrontal cortex is involved in generating the clinical symptoms of depressive illness“

Die Wirkung der SST sei daher „associated with specific frontal lobe deficits“:

„It may be that such subtle deficits are not only markers of the therapeutic effect of SST but that they are essential components of its antidepressant effects.“

Depression sei also wahrscheinlich eine Konsequenz fronto-striataler Kreislauf-Dysfunktion.

Im gesunden Zustand ‚moduliere‘ der präfrontale Kortex „mood or indeed its substrates such as motivation or reward by influencing the complex neurocircuitry that subserves emotion“.

Der präfrontale Kortex spiele daher wahrscheinlich „a facilitatory role which is lost in depression“.

Und wenngleich diese durch die SST nicht wieder hergestellt werden könne, wie dies vielleicht bei pharmakotherapeutischen oder psychologischen Behandlungen geschehe, so sei es vielleicht so, „that surgery removes dysfunctional cortical input.“

Ihre Frage *Depression: a role for neurosurgery?* beantworten Malhi und Barlett mit Verweis auf einen tatsächlich bemerkenswerten Punkt, der eigentlich skeptisch stimmen sollte:

„It is remarkable that such a specific area of the brain has been targeted empirically to treat a disorder that is, as yet, poorly understood and that the evidence, that is now emerging, so many years later, supports the choice of experience. It is therefore our opinion that neurosurgery should continue to have a role in the treatment of psychiatric disorders.“

***Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment***

Mayberg sollte in einer Reihe weiterer Artikel wie dem 2003 im *British Medical Bulletin* erschienenen *Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression* ihr 1997 vorgeschlagenes Depressionsmodell weiter ausarbeiten:

„As our understanding of brain mechanisms mediating complex behaviors continues to grow, the arbitrary operational boundaries separating the clinical disciplines of psychiatry and neurology become increasingly blurred, requiring new integrative strategies for the study of neurobehavioral disorders such as depression. [...]

It is now generally understood that depression is unlikely to be the result of a single brain region or neurotransmitter system. Instead, it can be conceptualized as a multidimensional, system level disorder affecting discrete, but functionally integrated, pathways. Moreover, depression is not simply the result of dysfunction in one or more of these elements, but also involves failure of the remaining system to maintain homeostatic emotional control in times of increased cognitive or emotional stress.”

Eine Alternative zu der eher klassischen ‚Läsions-Defizit‘-Annäherung sei es, sich zu verdeutlichen, dass „a given metabolic pattern is a combination of ‚functional lesion‘ and an on-going process of attempted self-correction or adaption.”

Frontale Hyperaktivität sei also eher als „exaggerate or maladaptive compensatory process resulting in psychomotor agitation and rumination, serving to over-ride a persistent negative mood generated by abnormal chronic activity of limbic-subcortical structures” zu betrachten.

Ebenso sei der frontale Hypometabolismus, der mit zunehmender Schwere der Depression beobachtet werde, als „failure to initiate or maintain such a compensatory state, with resulting apathy, psychomotor slowness and impaired executive functioning” einzuschätzen:

„With this perspective, treatment selection might be optimally tailored to augment selectively an ineffective compensatory state as measured by the regional abnormalities.”

In Artikeln wie *Modulating limbic-cortical circuits in depression: targets of antidepressant treatments*, 2002 in den *Seminars of Clinical Neuropsychiatry* erschienen, und *Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment specific effects of cognitive behavioral therapy*, 2004 zusammen mit Goldapple in den *Archives of General Psychiatry* veröffentlicht, sammelte Mayberg Belege für ihr Dysregulationsmodell:

Sowohl kognitive Verhaltenstherapie (CBT), antidepressive Medikation (DRUG), chirurgische (SURGERY) und erfolgreiche Placebobehandlung modulierten die von Mayberg nocheinmal mit Seminowicz in einer 2004 in *Neuroimage* publizierte Studie *Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling analysis* beschriebenen Kreisläufe in der anhand des Modells hervorgesagten Weise:

## Limbic-Cortical Dysregulation Model

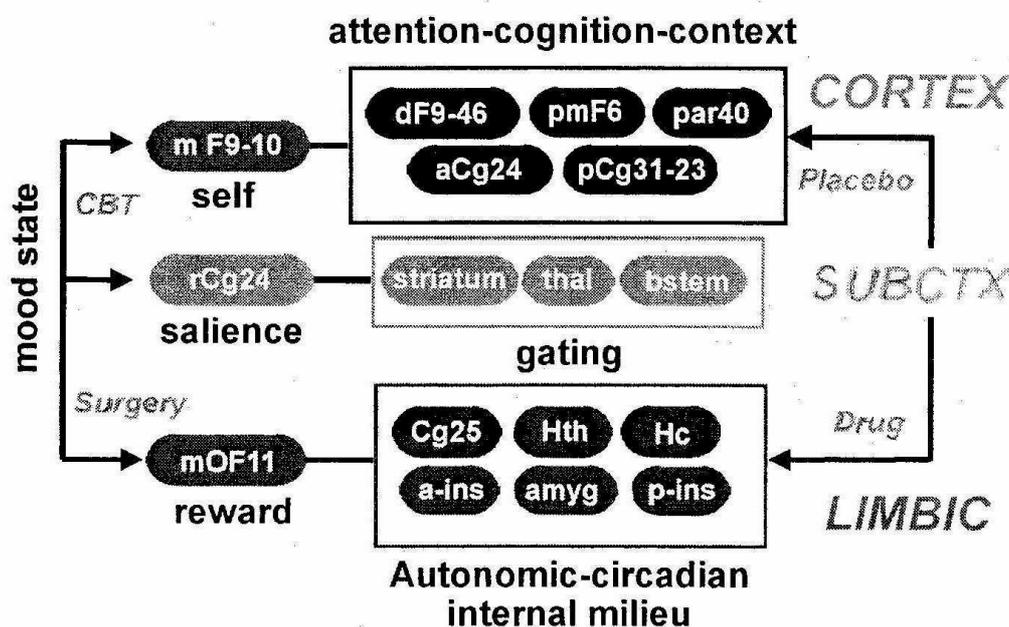


Abbildung 44: Maybergs Dysregulations-Modell

Numerierung nach Brodmann, Abkürzungen: mF = medial präFrontal; dF = dorsal präFrontal; pm = premotor ; par = parietal; aCg = anteriores Cingulum; pCg = posteriores Cingulum; rCg = rostrales Cingulum; thal = Thalamus; bstem = Hirnstamm; mOF = medial OrbitoFrontal; Hth = Hypothalamus; Hc = Hippocampus; a-ins = vordere Insel; amyg = Amygdala; p-ins = posteriore Insel.

### I. 3. 5. *Decision making and neuropsychiatry*

Spätestens seit dem Jahr 2000 häufen sich Artikel, die unter Titeln wie *Decision making and neuropsychiatry* in einem gestörten ‚Entscheidungsprozess‘ das Kernmerkmal neuropsychiatrischer Störungen wie frontotemporaler Demenz, Zwangserkrankung, Depression, Impulsivität etc. auszumachen glauben.

Auf Damasio's ‚somatic-marker‘-Theorie beruhend, sehen die Artikel Becharas, Rahmans u.v.a. in der Depression und in der Zwangserkrankung eine Störung der Integration der durch den ‚somatic-marker‘ vermittelten emotionalen Valenz möglicher Verhaltensweisen bzw. Entscheidungsalternativen durch den orbitofrontalen Kortex mit konsekutiver Unfähigkeit, Verhalten angemessen zu adaptieren. Erscheint die Zwangserkrankung in diesem Licht als eine impulsive unangemessene Bevorzugung unmittelbarer Belohnung (bspw. Angstreduktion durch die Ausführung des Zwangsrituals), so liege auch der Depression eine Unfähigkeit, die emotionalen Wertigkeiten bestimmter Handlungen korrekt abzuwägen und damit eine Unfähigkeit Pläne für die Zukunft zu schmieden, eine ‚Zukunftsblindheit‘, zugrunde. Die neuronalen Korrelate dieser Störungen sehen die Anhänger der ‚somatic-marker‘-Theorie daher innerhalb eines gestörten Zusammenspiels des orbitofrontalen Kortex mit Amygdala, Striatum und sensorischen Kortexarealen.

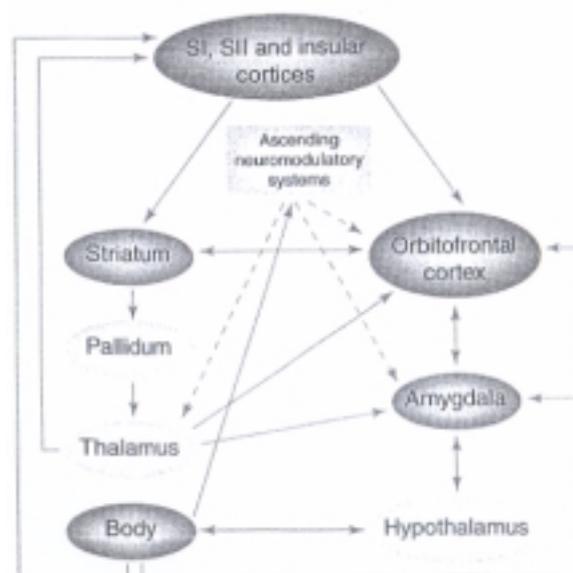


Abbildung 45: ‚Neuronale Grundlagen‘ des Decision-Making nach Rahman et al.

So hofften auch Murphy et al. in ihrem 2001 in *Psychological Medicine* publizierten Artikel *Decision-making cognition in mania and depression* durch die Betrachtung der neuronalen Korrelate des ‚Decision-Making‘

„to shed some light on the neuronal pathways implicated in these neuropsychiatric affective disorders.”

Die Vermutung, dass Depression „closely linked to dysregulation of reinforcement systems“ sei, führt aber auch Murphy et al. in ihrer Schlussfolgerung zu nichts als einer Wiederholung der Ausgangsthese:

„the decision-making impairments observed here in mania and depression might be related to differences in the functioning of neural circuits involving the ventromedial prefrontal cortex.”

Eine Ambivalenz zwischen der Deutung der eingeschränkten Fähigkeiten in Entscheidungsprozessen wie sie in dem von Bechara und Hanna Damasio entwickelten ‚Iowa Gambling Task‘ bei Störung des orbitofrontalen Kortex sichtbar werden, als eines unter vielen Symptomen der Depression, und einer Deutung dieses Defizits in Entscheidungsprozessen als ‚Grundstörung‘ der Depression, von der sich alle anderen Symptome der Depression ableiten lassen, hat über ein großes Interesse an dem Thema der neuronalen Korrelate des ‚Decision-making‘ hinaus zu fragwürdigen Interpretationen dieser Ideen im psychiatrischen Bereich geführt.

So ist es nicht nur Becharas Überzeugung, dass „applications of the somatic marker hypothesis may extend to psychiatric disorders that include schizophrenia, pathological gambling, depression, and attention deficit and hyperactivity disorders”.

Doch bereits vor der Anwendung der ‚somatic-marker‘ –Theorie, ist die Bedeutung von Verhaltensmodulation auf der Grundlage von Belohnung („reward“) und Verstärkung für psychiatrische Störungen wie der Zwangserkrankung in den Blickpunkt verschiedener Forschungsgruppen getreten.

### „Striosomen“, „TANs“ und „interface islands“

Ausgehend von der von White schon 1988 in seinem Artikel *A functional hypothesis concerning the striatal matrix and patches: mediation of S-R memory and reward* formulierten Hypothese, dass diese auch *Striosomen* genannten fleckartig verteilten Neuronengruppen Teil eines striatalen ‚Belohnungssystems‘ seien, da sie in herausragenderweise Verbindungen zum limbischen System aufzeigten, hat insbesondere Graybiel in ihrer Arbeit am Massachusetts Institute of Technology die Bedeutung des ‚ventralen striatalen - ventralen pallidalen‘ Systems und insbesondere der Striosomen für Verhaltensselektion auf Basis von Belohnung und Verstärkung herausgearbeitet: Striosomen seien „centrally implicated in reinforcement-based learning models of the basal ganglia“.

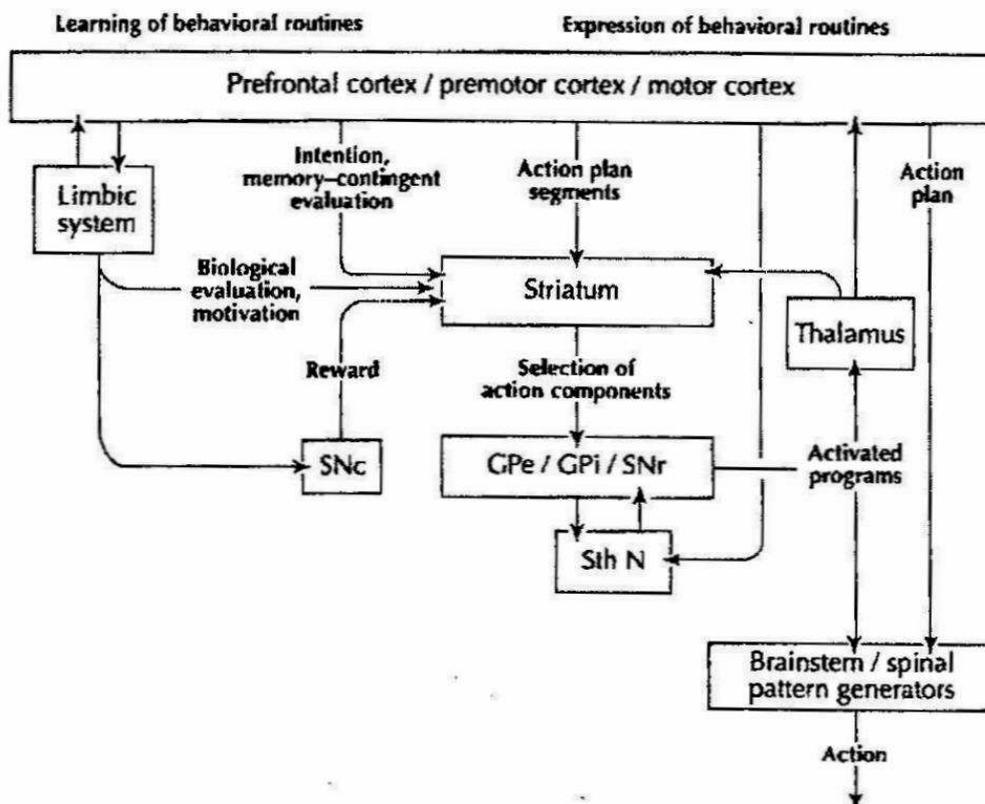


Abbildung 46: Basalganglien-Kreisläufe und adaptive Kontrolle von Verhalten nach Graybiel.

Abkürzungen: GPe = Globus Pallidus externus; GPi = Globus Pallidus internus; SNr = Substantia Nigra pars reticularis; SNc = Substantia Nigra pars compacta; Sth N = Nucleus subthalamicus.

Da die Afferenz vom präfrontalen Kortex zum ‚striosomalen System‘ in lokalisierten Regionen des kaudalen orbitofrontalen Kortex und des vorderen Gyrus cinguli ihren Ursprung nehmen und genau diese zu den Striosomen projizierenden Areale in der Zwangserkrankung ‚involviert‘ seien, führte dies Graybiel, so resümiert sie in ihrer 1995 in den *Current Opinion in Neurobiology* erschienenen Review ***Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia***, zu der Vermutung „that the anterior striosomal system may be particularly involved in the expression of such behavioral disorders and their normal behavioral counterparts.“

Die Striosomen sieht Graybiel als Charakteristikum des ‚inneren Striatums‘, verweist aber auch auf die zunehmenden Belege für eine anatomische und funktionelle Unterteilung der ‚Matrix‘ des Striatums in einzelne Neuronengruppen: „the matrix of the striatum is patchily organized (into matrisomes) as well“:

„A dispersed set of neurochemically specialized patchy zones, the striosomes, tend to collect inputs related to the limbic system and project to the dopamine-containing substantia nigra pars compacta. It is now clear, that the entire striatum is modular. There are input-output modules in the large matrix compartment, and these ‚matrisomes‘ receive sensorimotor and associative inputs and project to the output nuclei of the basal ganglia.“

Besondere Wertigkeit schreibt Graybiel den ‚Tonisch Aktiven Neuronen‘ (TANs) des Striatums zu. Diese gerade an der Striosomen-Matrix Grenze gelegenen Interneurone mit einer ‚spontanen‘ Feuerfrequenz von 2 - 10 Hz „might have a special function in coordinating the distributed modular circuitry of cortico-basal ganglia channels“. Aktivität der TAN spiegele eine „reward association“ wider: während Verhaltenskonditionierung entwickelten TANs „a response that is spatially distributed, temporally coordinated, predictive of reward, and dependent on dopamine“. Diese Reaktionsweise der TANs passe, so Graybiel, gut zu der Idee, dass das Striatum in „predictive control“ involviert sei: TANs modulierten schließlich ihre Spike-Aktivität „in relation to stimuli that are predictive of reward.“

Die Involvierung der TANs bei senso-motorischem Lernen, ihre Dopaminabhängigkeit u.v.m. führten Graybiel et al. daher schon in dem 1994 in *Science* publizierten Artikel *The Basal Ganglia and Adaptive Motor Control* zu der Schlussfolgerung, dass

„not only difficulties in motor learning or predictive control, as in sequential movement planning, but also difficulties in timing complex movements and even cognitive and psychomotor behaviors could result from reduced temporal coordination of activity in the modular distributed circuits discussed here.“

In ihrem Artikel *The Basal Ganglia and Cognitive Pattern Generators*, der als Beitrag zur Diskussion der Neuroanatomie der Schizophrenie 1997 im *Schizophrenia Bulletin* erschien, sollte Graybiel diese ‚kognitive‘ Funktion des ventralen Striatums wiederum als eine ‚Synchronisationsleistung‘, als ‚binding of frontostriatal circuits‘ konzeptualisieren, dessen Störung sowohl die sogenannten Negativsymptome wie Apathie, Antriebslosigkeit, Katatonie als auch Positivsymptome wie formale Denkstörungen, Halluzinationen und Beeinflussungserlebnisse psychotischer Störungen wie der Schizophrenie, die als ‚circuit disease‘ gesehen werden müsse, hervorrufen könne.

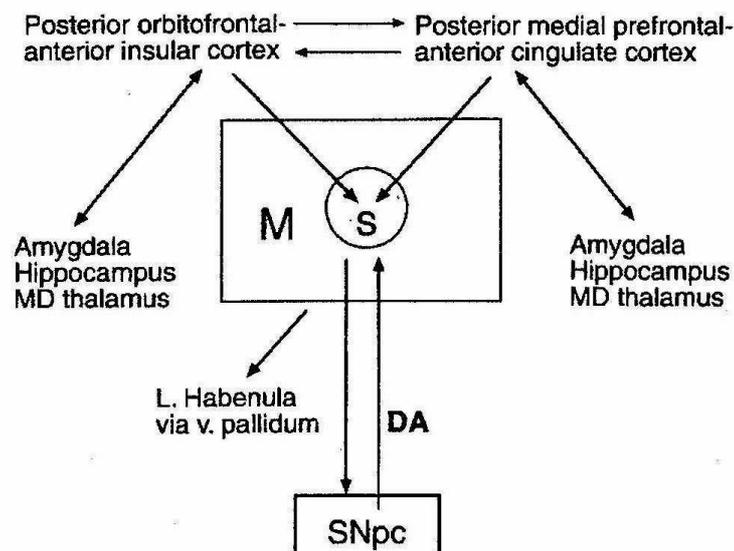


Abbildung 47: Spezieller Kreislauf des ‚striosomalen Systems‘ des Striatums nach Graybiel.

Das zentrale Rechteck verbildlicht das Striatum mit dem großen Matrix-Bereich (M) und dem kleineren verteilten Striosomen-Bereich (S). Verbindung des ‚striosomalen Systems‘ mit präfrontalem Kortex und Gyrus cinguli, welche selbst in enger Beziehung zum limbischen System stehen. Efferenz des striosomalen Systems erreiche die Substantia nigra pars compacta (SNpc) und Habenula über das ventrale Pallidum. DA = Dopamin; MD = Nucleus Mediodorsalis.

Dankbare Anwendung fand Graybiels Modell in Schwartz' Analyse der Zwangserkrankung und ihrer Therapiemöglichkeiten, die er 1999 im *Journal of Consciousness Studies* unter dem Titel *A Role for Volition and Attention in the Generation of New Brain Circuitry* vorstellte.

Durch ihre Lage an der Striosomen-Matrix Grenze seien TANs in der Lage, Information sowohl von Striosomen wie auch von Matrisomen, also von Information aus dem limbischen System und aus dem frontalen Assoziationsystem, zu ‚integrieren‘.

Modifikation der Aktivität der TAN durch für Verhalten relevante Reize könnte, so Schwartz, als „gating mechanism for re-directing information flow through the striatum“ dienen: „TANs could potentially help select and generate new patterns of striatal activity in response to the integration of behaviorally significant information.“

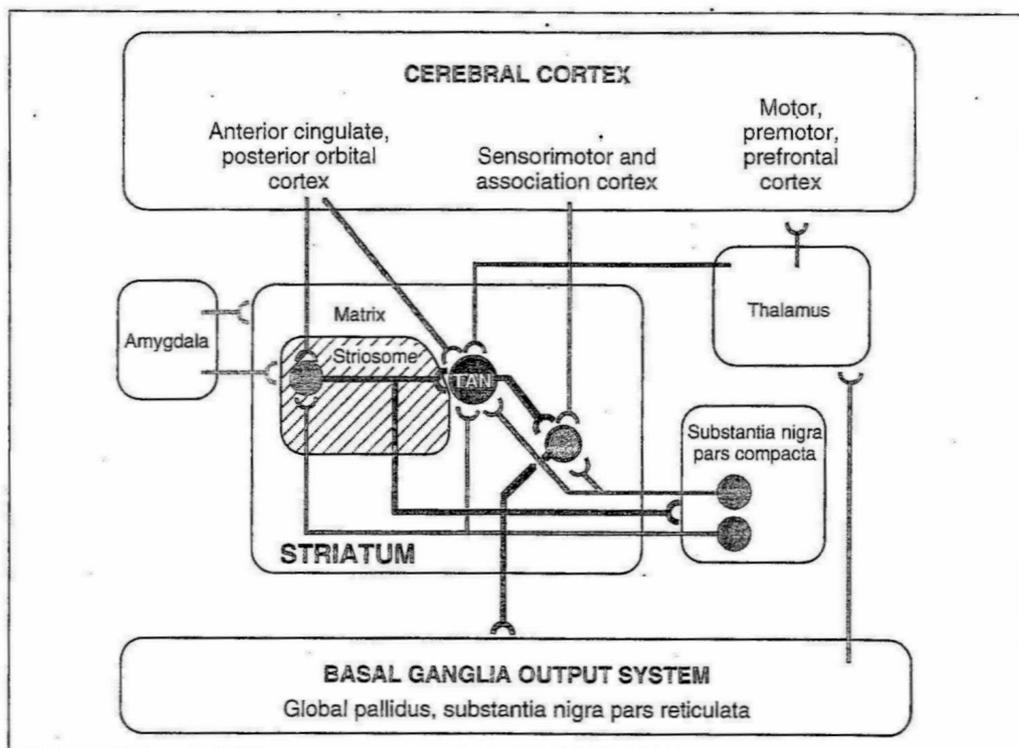


Abbildung 48: Tonisch Aktive Neurone (TANs) und der Striosomen-Matrix Komplex des Striatums: ‚Integration‘ von Information des limbischen System mit anderer kortikaler Afferenz des Striatums nach Schwartz bzw. Aosaki et al.

Ausgehend von Beobachtungen wie *Characterisation of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions* von Bechara et al., dass eine Schädigung des orbitofrontalen Kortex zu „deficits in assessing the future consequences of actions“ und allgemein zu perseverativen Verhalten führe, vermutet Schwartz in diesem und dem vorderen Gyrus cinguli einen „error detection – mechanism“. Dieser Mechanismus zur Fehlererkennung liege dem Gefühl zugrunde, dass in der Umgebung ‚etwas nicht stimme‘, wenn bspw. ein früher belohntes Verhalten nicht mehr zur erwarteten Belohnung führt. Eine Schädigung dieser Strukturen mit Verlust der ‚Fehlererkennungssignale‘ schränken die Fähigkeit ein, zu bemerken, dass Umweltbedingungen sich verändert haben und somit mit Belohnung assoziierte Verhaltensweisen dies nicht mehr sind. Genau dies führe damit zu perseverativem Verhalten.

Im Gegensatz zu perseverativem Verhalten, das als Ergebnis einer Störung in der Generierung der ‚Fehlererkennungssignale‘ durch orbitofrontalen Kortex und Gyrus cinguli ausgeübt werde, sieht Schwartz in Zwangshandlungen Perseverationen aufgrund einer pathologischen Steigerung dieser Signale:

„The clinical manifestation of this overactivation, and the associated generation of adventitious ‚error detection‘ signals, would be an internal sense of dread accompanied by an intractable feeling that ‚something is wrong‘“.

Genau dies spiegele aber die subjektive Erfahrung Zwangserkrankter. Eine Einschränkung der Modulation der Aktivität des orbitofrontalen Kortex und des Gyrus cinguli durch das ‚striosomale System‘ innerhalb des Nucleus caudatus müsse damit als ‚Schlüsselaspekt‘ in der Pathophysiologie der Zwangserkrankung betrachtet werden :

„aberrant ‚error detection‘ messages resulting from faulty gating of neuronal information within circuitry involving the OFC, anterior cingulate and the striosome compartement of the caudate nucleus are intimately involved in the generation of the pathological intrusions into consciousness that are the core element of OCD symptoms.“

Den striosomalen Komplex des ventralen Striatums sieht Schwartz dann auch als wahrscheinlichen ‚Wirkungsort‘ der kognitiven Verhaltenstherapie.

Das Konzept einer durch den medialen frontalen Kortex vermittelten ‚Fehlererkennung‘, eines „conflict monitoring“, und damit insbesondere die Rolle des Gyrus cinguli in „reward based decision making“ steht im Mittelpunkt einer langen Reihe von Artikeln, unter denen der 2004 in den *Trends in Cognitive Sciences* erschienene Beitrag von Rushworth et al. ***Action sets and decisions in the medial frontal cortex*** betont, dass der vordere Gyrus cinguli nicht nur repräsentiere, welches Ergebnis von einer Handlung zu erwarten ist und ob die Handlung zu einem Fehler führt, sondern auch, ob die Handlung mit Blick auf den zu erwartenden Gewinn und benötigten Aufwand zu dessen Erzielung, es wert sei, ausgeführt zu werden.

Aber die Bedeutung des ventralen Striatums für Handlungsauswahl zeigt sich auch unter der Betonung des vorderen Gyrus cinguli, denn so sei es gerade die Verbindung von vorderem Gyrus cinguli und ventralem Striatum, deren Aufgabe es sei „to mediate cost benefit decisions and persistence in accomplishing a goal.“

Einen ersten Überblick über diese weitreichende und in vielen Punkten noch unverstandene Problematik der neuronalen Korrelate von Handlungen, die zu beeinflussen letztlich auch Ziel der Psychochirurgie ist, bietet Schall in seiner Review ***Neural basis of deciding, choosing and acting***, die 2001 in den *Nature Reviews Neurosciences* erschienen ist.

Die Rolle des ventralen Striatums und insbesondere des Nucleus accumbens in der Regulierung und Auswahl von Verhalten bildete auch das Interesse von Heimer unter Zusammenarbeit mit Zahm, Groenewegen, Haber u.v.a.

En détail erläutern de Olmos und Heimer in ihrem Artikel ***The Concept of the Ventral Striatopallidal System and the Extended Amygdala*** den begrifflich historischen Hintergrund neuronatomischer Erkenntnisse über den Aufbau des Striatums. Die Erklärung, die Heimer als Beitrag zur Neuroanatomie der Schizophrenie in seinem Artikel ***Basal forebrain in the context of schizophrenia*** nochmals zu Aufbau und Funktion gerade des ventralen Striatums einschließlich

Nucleus accumbens gibt, lässt die Differenz seiner Ansichten zu jenen Graybiels erkennen: „The striosome-matrix organization which can be revealed with a number of histochemical methods in dorsal striatum, is not [!] readily applied to the ventral striatum.“ Dagegen sieht Heimer in Anschluss an Sanides, der in seinem Aufsatz *Die Insulae terminales des Erwachsenen Gehirns des Menschen* 1957 die Aufmerksamkeit auf kleine Neuroneninseln im ventralen Striatum gelenkt hatte, in diesen „the most characteristic morphological features of the ventral striatum“:

„Pearson and Sakamoto suggested the term **interface islands**’ for these prominent clusters of small cells which in general are concentrated at the periphery of the ventral striatum where it borders on the radiation of the corpus callosum and the vertical limb of the diagonal band medially, and on the external capsule ventrolaterally.“

Angesichts des Reichtums an verschiedensten Neuropeptiden und der wahrscheinlichen postnatalen Reifung der Neurone innerhalb dieser von Heimer durchweg als *interface islands* bezeichneten Neuroneninseln des ventralen Striatums stellt Heimer mit Verwunderung fest:

„Sanides published his paper on the ‘terminal islands’ in 1957, and it is somewhat a mystery that almost half a century has passed without hardly a reference to the large number of granular and parvicellular islands in ventral striatum, not to mention their potential role in the pathophysiology of schizophrenia and other neuropsychiatric disorders.“

In einer Reihe von Artikeln haben Heimer und seine Kollegen eine **Kern-Mantel** („core“-„shell“) **Dichotomie** des Nucleus accumbens aufzuzeigen versucht.

Die Mantelregion zeichne sich durch histologische und biochemische Eigenschaften wie dem großen Anteil relativ kleiner Zellen mit hohen Konzentrationen an D<sub>1</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren und einer dichteren Verteilung vieler Neuropeptide als in anderen Regionen des Nucleus accumbens und ventralen Striatums aus, und die Mantelregion sei es auch, die die Mehrzahl der ‚interface islands‘ beinhalte. Innerhalb des Nucleus accumbens werde Information von der Mantelregion zur Kernregion vermittelt.

Auf der Grundlage des Nachweises eines Calcium bindenden Proteins, Calbindin D<sub>28K</sub>, sei davon auszugehen, dass die Mantelregion des Nucleus accumbens im Menschen insbesondere den ventromedialen Teil des Kernes umfasse.

Insbesondere Zahm widmete sich in seinem Beitrag *Functional-anatomical Implications of the Nucleus Accumbens Core and Shell Subterritories* der Kern-Mantel Dichotomie mit Blick auf ihre funktionelle Bedeutung für adaptives Verhalten und Handlungsauswahl.

„The shell appears to possess a ‚receptive‘ capacity for current and, possibly, remembered stimulus-reward associations conducted from basal amygdala, hippocampus, hypothalamus, brain stem, and visceral- and olfactory-related cortices. [...] The existence of a robust and direct striatopallidal-thalamocortical pathway from the shell to the core suggests that significant coordination of the levels of activity in the two subterritories should exist. Furthermore, the intimate connectational relations of shell and core with dorsal prefrontal and dorsal agranular insular are consistent with a role for the accumbens in the regulation of cognitive aspects of adaptive responding, possibly involving the gating of response initiation.”

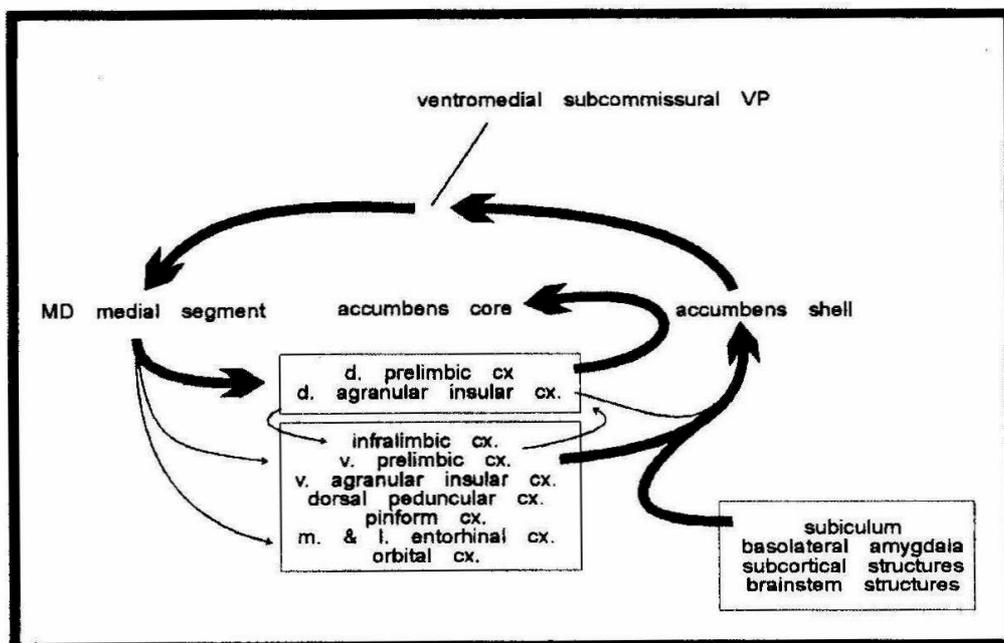


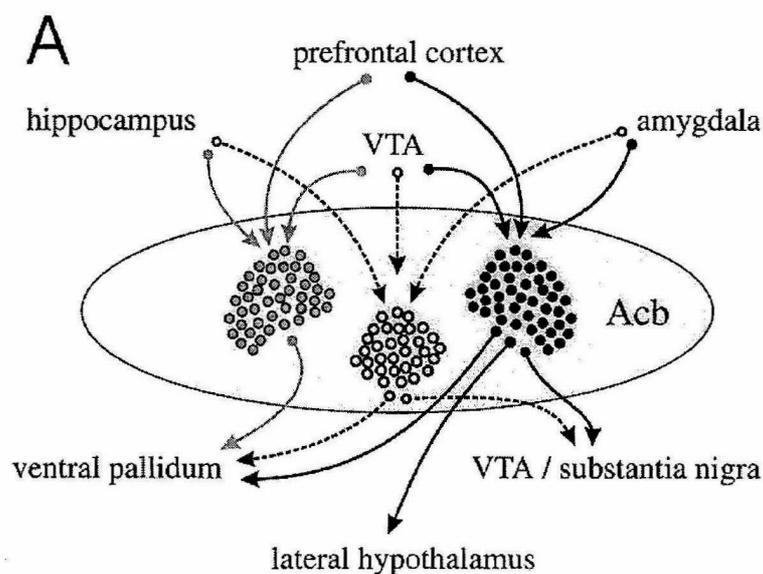
Abbildung 49: Projektionswege von der Mantelzone (shell) zur Kernregion des Nucleus accumbens (core) nach Zahm.

Abkürzungen: cx = cortex; MD = MedioDorsal; VP = Ventrales Pallidum.

Stellten Haber, Fudge und McFarland in ihrem 2000 im *Journal of Neuroscience* erschienen Artikel *Striatonigrostriatal Pathways in Primates Form an Ascending Spiral from the Shell to the Dorsolateral Striatum* eine Variante vor, wie die ‚Integration‘ verschiedener Information zur Handlungsselektion im Striatum prozessiert werden könnte, so verdeutlichten in *Convergence and Segregation of Ventral Striatal Inputs and Outputs* Groenewegen et al. nochmals die Komplexität des neuroanatomischen und neurophysiologischen Aufbaus des ventralen Striatums:

„the nucleus accumbens consists of various different subregions (e.g., medial and lateral shell and core, etc.) and within these subregions functionally distinct ensembles of neurons exist, possibly organized in anatomical compartments and activated by specific sets of afferents that are primarily derived from (subregions of) limbic structures“.

Nach Groenewegen et al. müssen die einzelnen ‚Cluster‘ von Neuronen des Nucleus accumbens in enger Beziehung zu wiederum spezifischen Neuronengruppen im präfrontalen Kortex, in Amygdala und intralaminaren thalamischen Strukturen gesehen werden, die selbst starke wechselseitige Verbindungen aufweisen. Genau solche Verbindungen von afferenten Strukturen des Nucleus accumbens „may be crucial for the spatially and temporally coherent activation of the presumed ensembles in the Acb.“



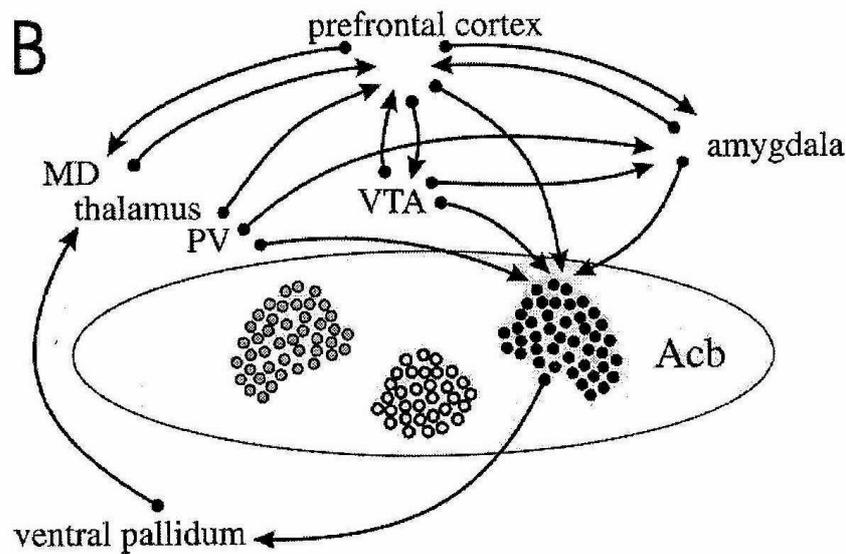


Abbildung 50: Schema der Afferenz-Efferenz Beziehungen von Neuronengruppen in der Mantelzone (shell) des Nucleus accumbens nach Groenewegen.

A: „Different clusters of neurons (ensembles?) receive different combinations of converging inputs and project to distinct targets, including the ventral pallidum, the lateral hypothalamus, and the ventral mesencephalon.”

B: Die vielfältigen (limbischen) kortikalen und subkortikalen Strukturen, die zum Nucleus accumbens projizieren sind stark und oftmals wechselseitig verbunden. Über das ventrale Pallidum und den Nucleus mediodorsalis des Thalamus ist der Nucleus accumbens Teil eines geschlossenen Thalamokortikalen – Basalganglien Kreislaufes.

Abkürzungen: VTA = Ventral Tegmental Area/ventrales Tegmentum; Acb = Nucleus Accumbens; MD = Nucleus MedioDorsalis thalami; PV = Nucleus ParaVentricularis thalami.

Der funktionelle Aufbau des Striatums spielt gerade in den Konzeptualisierungen der Zwangserkrankung eine große Rolle. So hatten Baxter und Saxena in der Striosomen-Matrix Dichotomie des ventralen [!] Striatum in Anlehnung an die Konzeptionen Graybiels die Schlüsselrolle für das Verständnis der Pathophysiologie der Zwangserkrankung gesehen. So wiederholt Baxter in seinem in *The Neurobiology of Mental Illness* erschienen Beitrag *Brain Systems mediating obsessive-compulsive disorder*:

„On a microstructural level the striatum is organized into fairly discrete islands or striosomes, which are surrounded by a matrix. Striosomes and matrix have different patterns of functional neurochemical control, and intersections between these two striatal compartments appear to mediate the turning on and off of complex behaviors. Striosomes seem to preferentially stimulate the direct basal ganglia pathways, while matrix may more involved with the regulation of the indirect system. [...] Through its influences on dopamine release, or possibly through direct effects at high-affinity 5-HT<sub>2</sub> receptors that are found in striosomes and

not matrix, serotonin also changes the balance between direct and indirect basal ganglia systems. Striosomes are more numerous in the ventromedial region of striatum to which frontal limbic and paralimbic structures project than in the dorsolateral regions to which the LPFC [Lateral PreFrontal Cortex] projects. Thus, activity in limbic structures will tend to increase direct over indirect pathway tone, whereas for the LPFC, the relationship is reversed. Unlike all other cortical regions, inferior prefrontal cortex, along with the cingulate cortex, sends all or almost all of its projections directly into the striosomes, and not into matrix, as in the case for association prefrontal neocortex.”

Gerade eine Dysfunktion der Striosomen im ventromedialen Nucleus caudatus sahen Baxter und Saxena als Ursache des Ungleichgewichtes von direktem über indirektem Basalganglien-Kreislauf, das letztlich den Symptomen der Zwangserkrankung zugrunde liege. Eine Therapie der Zwangserkrankung könnte also ihr Augenmerk auf diese von Graybiel, Baxter und Saxena ‚Striosomen‘ genannten als Relaystation funktionierenden Neuronengruppen des ventromedialen Striatums richten.

In scharfem Kontrast zu dieser Auffassung, hatten Heimer und seine Kollegen bestritten, dass die Striosomen-Matrix Dichotomie auf das ventrale Striatum übertragen werden könne und die Bedeutung bestimmter u. a. ‚interface islands‘ genannter Neuronengruppen insbesondere in der Mantelzone des Nucleus accumbens betont, die beim Menschen den ventromedialen Teil dieses Kernes ausmache. Der Nucleus accumbens geht mit seiner Kernzone dorsomedial ohne scharfe Demarkation in das ventrale Caudatum über und die neurochemischen Eigenschaften des Kernes des Nucleus accumbens entsprechen nach Heimer und Kollegen denen des restlichen Striatums.

Die ‚Striosomen‘ Graybiels könnten also auch Neuronengruppen des Kernes des Nucleus accumbens sein, jedoch scheinen sie nicht [!] mit Heimers ‚interface islands‘ identisch zu sein, die sich nach Heimer insbesondere in der Mantelzone des Nucleus accumbens finden. Graybiel erwähnt die Arbeiten Heimers und seiner Kollegen leider nicht, wie auch diese Graybiels Auffassungen nicht besprechen.

	CaB	ENK	NAL	DA	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	SP	NT
CORE	+++	++	+	++	++	++	+	++	++
patch	++	+++	+++	+				+++	+++
matrix	+++	++	+	++				++	+
"rostral zones"	+++	+++	+++	+				+	
SHELL	++	+++	+	+++	+++	+	++	+++	+++
cell clusters	+	+	+++	+				+	+
cone-shaped area	++	+++	++	+++				+++	+++

Tabelle 8:

Verteilung einer kleinen Auswahl an neurochemischen Substanzen und Neurotransmitterrezeptoren in den ‚Kompartementen‘ von Mantel- und Kernzone des Nucleus accumbens nach Groenewegen et al.

Abkürzungen: +++ = dicht; ++ = mäßig; + = schwach; CaB = CalciBindin D<sub>28K</sub>; ENK = ENKephalin; NAL = NALoxon; DA = Dopamin; D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> = Dopaminrezeptoren (Die bisherige Datenlage erlaube noch keine Differenzierung innerhalb von Mantel- und Kernzone hinsichtlich der Dopaminrezeptorenverteilung.); SP = Substanz P; NT = NeuroTensin.

Dass es sich hier nur um eine terminologische Streitigkeit handelt, Heimers interface islands also einfach auch ‚Striosomen‘ genannt werden könnten, ist zweifelhaft. Dennoch erweist eine genaue Betrachtung der einzelnen kortikalen und subkortikalen Projektionen zur Mantelzone („shell“) bzw. zu Striosomen („patch“) oder Matrix („matrix“) des Nucleus accumbens wie sie Groenewegen et al. in *Convergence and Segregation of Ventral Striatal Inputs and Outputs* geben, dass keine Afferenzen zu existieren scheinen, die ausschließlich zu Kern- oder Mantelzone projizierten, und dass tatsächlich viele Afferenzen der Mantelzone des Nucleus accumbens auch zu den ‚Striosomen‘ („patches“) der Kernzone projizierten. Und hinsichtlich der Efferenz projiziere bspw. die Mantelzone zur Substantia nigra pars compacta wie auch die Striosomen nach Graybiel zur Substantia nigra pars compacta projizierten. Auch die von Groenewegen et al. „patches“ genannten Neuronengruppen der Kernregion des Nucleus accumbens projizieren zu dieser Struktur:

„For the projections from the core, a distinction must be made between the patch and matrix compartments. The patches project to the substantia nigra pars compacta, the matrix sends fibers to a restricted dorsomedial part of the pars reticulata.“

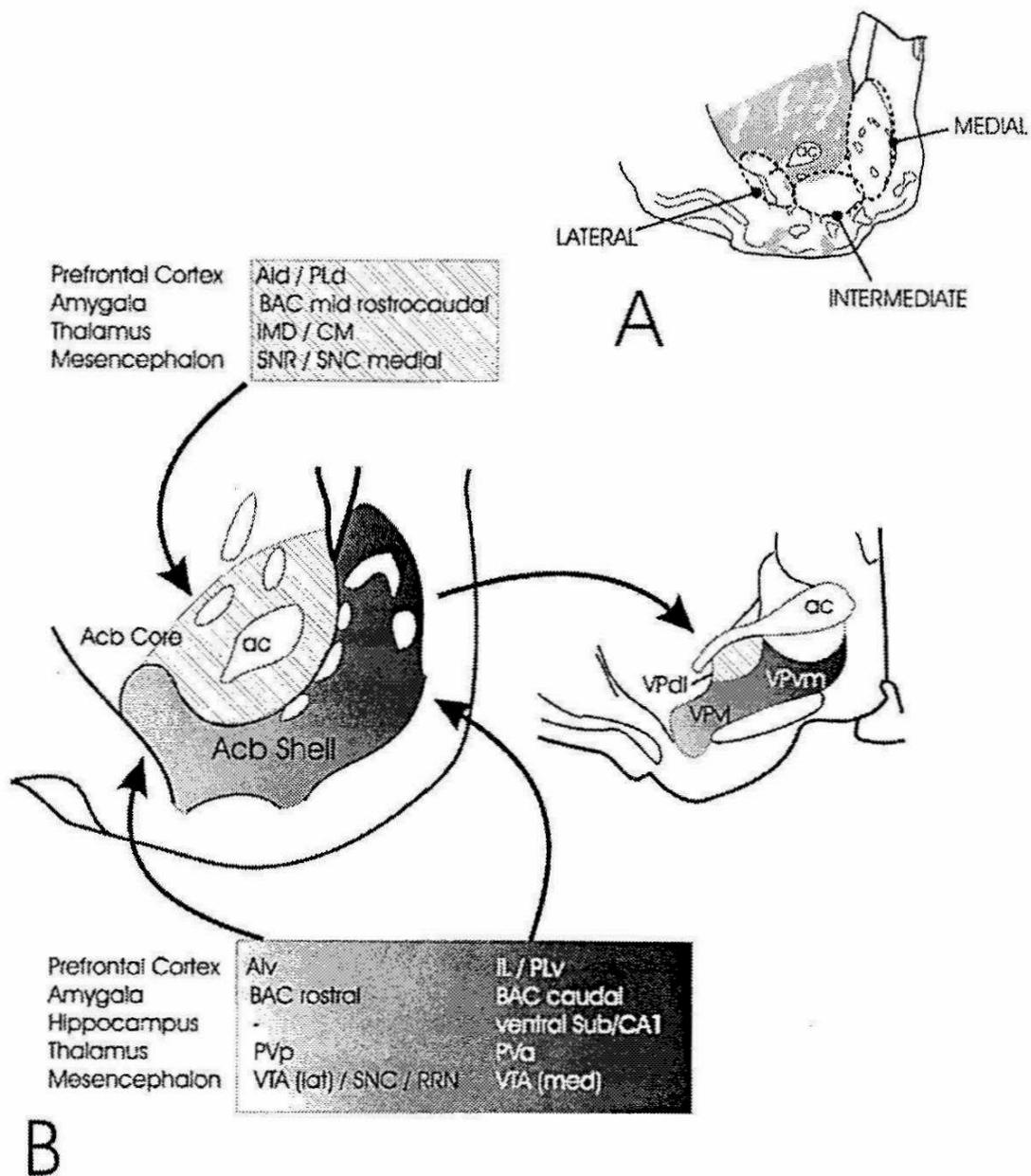


Abbildung 51: Unterteilung der Mantelregion (shell) des Nucleus accumbens (A) sowie eine grobe Topographie der wichtigsten Afferenzen und der Efferenzen zu ventralem Pallidum von Kern und medialen sowie lateralen Anteilen des Nucleus accumbens (B) nach Groenewegen et al.

Abkürzungen: links: Nucleus Accumbens (Acb); rechts: ventrales Pallidum (Abbildung in transverser Schnittrichtung); ac = commissura anterior; Ald = dorsaler Agranularer Inselkortex; Alv = ventraler Agranularer Inselkortex; BAC = Basaler AmygdalaKomplex; CA1 = Cornu Ammonis Feld 1; CM = Nucleus CentroMedialis; IL = InfraLimbischer Kortex; IMD = Nucleus InterMedioDorsalis; PLd = dorsaler PräLimbischer Kortex; PLv = ventraler PräLimbischer Kortex; PVa = Nucleus ParaVentricularis anterior; Pvp = Nucleus ParaVentricularis posterior; SNC = Substantia Nigra pars Compacta; SNR = Substantia Nigra pars Reticulata; Sub = Subiculum; VPdl = dorsolaterales Ventrales Pallidum; VPvl = ventrolaterales Ventrales Pallidum; VPvm = ventromediales Ventrales Pallidum; VTA = Ventral Tegmental Area.

Der komplexe funktionelle Aufbau des ventromedialen Striatums zeigt sich also insbesondere darin, dass verstreute Neuronengruppen untereinander funktionelle

Einheiten bilden, die sich auch durch ihre Afferenz und Efferenz unterscheiden. Die genaue Funktionsweise dieser ‚Subsysteme‘ innerhalb des ventromedialen Striatums scheint jedoch noch ein weites Feld an Fragen zu bieten, deren Beantwortung ein besseres Verständnis der Realisierung von Entscheidungsprozessen und Handlungsauswahl in diesen im Striatum und insbesondere im Nucleus accumbens zusammenlaufenden kortikal-subkortikalen Kreisläufen und ihrer Dysregulation in neuropsychiatrischen Störungen verspricht.

### **I. 3. 6. Das wechselseitige Verhältnis von Theorie und psychochirurgischer Praxis: eine zirkuläre Rechtfertigung?**

Die wechselseitige Verstärkung von Modell-Vorschlägen und psychochirurgischen Eingriffen für Zwangserkrankungen oder Depression, die sich gegenseitig legitimieren sollten, zeigt sich nicht zuletzt darin, dass alle neueren Veröffentlichungen, angefangen mit Jenike, Baer, Ballantine et al. *Cingulotomy for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Long-Term Follow-up of 33 Patients* von 1991; Hay, Sachdev, Cummings et al. *Treatment of obsessive-compulsive disorder by psychosurgery* von 1993, das den Langzeitverlauf von 26 Patienten vorstellte, bis zu Dougherty, Baers, Cosgroves et al. 2002 publizierter Studie *Prospective Long-Term Follow-Up of 44 Patients Who Received Cingulotomy For Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder* und zu Kims et al. Arbeit *Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder*, die 2003 die Verläufe von 14 Patienten berichteten, einschließlich aller Übersichtsartikel mit Titeln wie *Contemporary psychosurgery* oder *Modern Neurosurgery for Psychiatric Disorders* auf die Modelle Modells, Baxters, Saxenas etc. verweisen und letztlich alle Rauchs Paradigma seines *Neuroimaging and neurocircuitry models pertaining to the neurosurgical treatment of psychiatric disorders* von 2003 zustimmen:

„In fact, despite a resurgence of interest and accelerated research in this field, little is known regarding the mechanisms by which neurosurgical

treatments for OCD [Obsessive Compulsive Disorder] and MD [Major Depression] have their beneficial effects. Given recent advances in neuroimaging and neurocircuitry models of these disorders, however, the time seems ripe for a fruitful synthesis of psychiatric neuroimaging and neurosurgical data. I would propose that there is great opportunity for synergy at this interface: neuroimaging and neurocircuitry models of disease can help to guide practical progress in the domain of neurosurgical treatment, and reciprocally, data from neurosurgical treatment research can provide feedback to inform evolving models of psychiatric disease.”

Dass eine solche zirkuläre Rechtfertigung nicht skeptisch macht, ist eine kennzeichnende Seite dieser Publikationen, eine andere das Vertrauen in die moderne Bildgebung. Nur vereinzelt erinnern sich Autoren wie Insel, dass

„from a purely technical perspective, one should remember that areas of increased metabolic activity may be merely compensating for regions of decreased activity that are not detected on a scan. Indeed, in PET studies of neurodegenerative diseases, increases in metabolic activity may highlight areas that are not involved in the neuropathologic process. Therefore, one should not surmise that brain regions of increased activity are necessarily etiologic in pathologic processes.”

Mit Van Ordens und Paaps pointierter Kritik *Functional Neuroimages Fail to Discover Pieces of Mind in the Parts of the Brain*, 1997 in *Philosophy of Science* erschienen, stellt sich die Frage, inwieweit die dennoch vielerorts deutliche Überbewertung der Bildgebung in diesem theoretischen Rahmen ein Überbleibsel des lokalisationistischen Denkens ist.

So hat Insel's ‚Blick in die Zukunft‘ enthüllenden Charakter:

„One of the exciting promises of brain imaging is that we may finally learn the workings of regions that subserve higher cortical functions. Just as aphasic patients taught an earlier generation about the processing of linguistic cues, patients with OCD may provide a challenging experiment of nature for teaching the current generation about the processing of internally generated schema related to obsessions and compulsions. [...] The real power of cerebral imaging lies not only in providing data on the pathophysiologic characteristics of diagnostic syndromes, but also in relating neural function to specific mental processes. By more clearly defining these mental processes in patients with OCD, PET and SPECT may ultimately teach us about the functions of regions of the brain, such as the orbitofrontal cortex, that remains as mysterious as OCD itself.”

In dem 1994 im *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* erschienenen Artikel *Neurosurgical Treatment for Refractory Obsessive – Compulsive Disorder: Implications for Understanding Frontal Lobe Functions* griff Mindus et al. nicht nur letztere Frage wieder auf, sondern lenkte auch die Aufmerksamkeit auf eine Problematik, die sich hinter den neuroanatomischen Rechtfertigungen der verschiedenen psychochirurgischen Methoden für auf den ersten Blick erst einmal so unterschiedliche psychiatrische Erkrankungen wie Zwangsstörung, Depression, Angststörungen, verborgen hatte:

„there may be two important components of the functional neuroanatomy of OCD; the aforementioned circuit [the frontal-striatal-pallidal-thalamic-frontal loop], which mediates the OC component, and a less specific anxiety component mediated through the Papez circuit, including the cingulum bundle, the target of cingulotomy. An alternative theory ascribes a more specific role to the anterior cingulate cortex in mediating OC symptoms.”

Schon 1992 hatten sich Hay, Sachdev, Cummings et al. in ihrem Artikel *Treatment of obsessive-compulsive disorder by psychosurgery* die Frage gestellt, inwiefern der positive Effekt psychochirurgischer Verfahren „specifically anti OCD, or non-specifically a result of the lowering of anxiety and/or depression having a pathoplastic effect“ sei und kritisierten:

„Neuroanatomical models for OCD have recently been proposed by Rapoport & Wise, Stahl, and Modell et al. among others. These models have consistently used the psychosurgery data as evidence, but have not paid attention to the differential effects of lesion sites. An example is the hypothesized role of the anterior cingulate cortex, which does not stand up to the evidence of poor response of OCD to cingulectomy. The equal efficacy of an anterior capsulotomy and orbitofrontal lesions argues for the central role of the thalamocortical connections.”<sup>79</sup>

Da gerade der Verweis, dass mit letzteren beiden Verfahren sich die Zwangssymptome unabhängig von den diese oftmals ‚begleitenden‘ depressiven Symptomen und Angstzuständen verbessert hätten, als Beleg für die Spezifität

---

<sup>79</sup> Jenike et al. waren 1991 jedoch zu einem ganz anderen Ergebnis gekommen: „this investigation supports the use of cingulotomy as a potentially effective treatment for patients with severe and disabling OCD.”

dieser Methoden im Hinblick auf die Zwangserkrankung gewertet wird, setzten die Autoren offensichtlich voraus, dass die Zwangserkrankung ihrer Natur nach keine Angsterkrankung ist, dass Angstentwicklung nicht eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Zwangssymptome spielt – eine Voraussetzung, die die Tendenz widerspiegelt, die Zwangserkrankung eher ‚am motorischen Ende‘ des psychischen Lebens in die Nähe zum Gilles de la Tourette Syndrom zu rücken.

Jenike, Bear und Ballantine hatten dagegen in Anschluss an Chioccas und Martuzas Spekulationen über die pathophysiologische Grundlage der Zwangserkrankung und damit der Rationale, gerade Cingulotomie in ihrer Behandlung zu verwenden, Angst- und Zwangssymptome als wesentlich verbunden gesehen, so dass die Beobachtung einer gleichzeitigen Verbesserung dieser Symptome nach Cingulotomie auch nur ihrer Erwartung entsprach.

In Rosenfelds und Lloyds *Personal view: Contemporary psychosurgery*, 1999 im *Journal of Clinical Neuroscience* publiziert, findet sich dann an den bezeichnenden Vorschlag, das Wort ‚Psychosurgery‘ durch ‚Neurosurgery for Mental Disorder‘, oder, was nur eine alternative Formulierung sei, durch ‚Limbic System Surgery‘ zu ersetzen, anschließend die Feststellung:

„There are three major targets used in psychosurgical procedures which aim to interrupt or damage limbic-frontal cortical connections, thus inferring with the influence of emotion on the frontal cortex.“

Erwartungsgemäß sei es daher auch vor allem „the level of torment and stress, and the degree of incapacity communicated by the patient that will impact on the process of selection for surgery“ und daher gebe es auch, wenngleich Schizophrenie keine Indikation für psychochirurgische Verfahren sei, „a small number who are tormented by their persisting auditory hallucinations and delusional beliefs, unresponsive even to high doses of antipsychotic medication, who stand to gain a measure of relief with surgery for the affective component“.

Auch Feldman, Alterman und Goodrich betonen eine mit Blick auf die mit ihr begründeten Verfahren ‚unspezifische‘ Rolle des ‚limbischen Systems‘ in ihrem

2001 im *Journal of Neurosurgery* publizierten Artikel ***Contemporary psychosurgery and a look to the future:***

„The structures of the limbic system are ideally located to regulate the impact of primary sensory processing in one brain area on the construction of higher order mental processes in other areas. Information that is first processed in primary and association sensory areas are channeled through the limbic structures for further processing, before moving on to areas of the cortex that construct higher mental processes such as cognition, abstract thought, planning, and the emotional content of perception. The presumption is that interruption of any of these pathways can block input to the frontal lobes and relieve psychiatric symptoms by affecting one of the primary functions of the frontal lobes, namely cognition.”

Dougherty, Baer, Cosgrove et al. stellen sich am Ende ihres 2002 publizierten Artikels ***Prospective Long-Term Follow-Up of 44 Patients Who Received Cingulotomy For Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder***, dessen Ergebnis es unter anderem war, dass „improvements in the clinical severity of OCD at most recent follow-ups were strongly and significantly related to self-ratings of improvement in both depression and anxiety” auch noch einmal die Frage, „whether OCD improvement was primary or secondary to changes in either depression or anxiety”, bedauern aber zugleich, dass mithilfe ihrer gesammelten Daten diese Frage statistisch nicht zu beantworten sei.

Kim et al. vermuteten zwar in ihrem Artikel ***Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder***, der 2003 die Verläufe von 14 Patienten berichtete, dass „persistent metabolic changes of anterior and posterior cingulate gyrus after resection of anterior cingulate may be the mechanism underlying the improvement of OC symptoms after operation” und dass eine generelle Verzögerung der Symptomverbesserung „suggests that the delay is related not only to interruption, but also to the persistent reorganization of neural pathways after operation”, wie auch die „improvements in the clinical severity of OCD at the 12 month follow-up might be related to improvements in both depression and anxiety”, konnten aber auf die entscheidende Frage ebenfalls keine Antwort geben:

„This finding raises the question as to whether OCD improvement occurred primary or secondary to changes in either depression or anxiety. This question remains unsolved”.

Dalgleish et al. Studie *Neuropsychological Processing Associated With Recovery From Depression After Stereotactic Subcaudate Tractotomy*, 2004 im *American Journal of Psychiatry* als „effort to identify therapeutic mechanisms” publiziert, lies interessanterweise „an acquired relative insensitivity to the negative information as a specific mechanism mediating the antidepressant effect of stereotactic subcaudate tractotomy” erscheinen.

In der Schlussfolgerung ihrer 2002 in *Neurosurgery* publizierten Studie *Magnetic Resonance Imaging-guided Stereotactic Limbic Leukotomy for Treatment of Intractable Psychiatric Disease* zeigten sich Montoya et al. sehr bedacht:

„a greater understanding of the relative benefits of cingulate gyrus and basal forebrain lesions for OCD [Obsessive Compulsive Disorder], compared with MDD [Major Depressive Disorder], would be tremendously useful for optimal approaches to specific psychiatric symptoms. Unfortunately, the understanding of the pathophysiological features of both OCD and MDD remains in a preliminary stage. Although the cingulate gyrus and basal forebrain are clearly important, the specific nature of their involvement is unclear. Further advances in our surgical approach might need to await greater understanding of these two mental disorders.”

Der von Psychiatern, Neurologen und Neurochirurgen gemeinsam verfasste und 2003 in der Zeitschrift *Neurosurgery Clinics of North America* erschienene Übersichtsartikel Greenbergs et al. *Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues* beschäftigt sich nicht mit dieser Problematik, ebenso wenig wie die 2004 in den *Advances in Psychiatric Treatment* publizierte Review Christmas' et al. *Neurosurgery for mental disorder* oder der 2005 in den *Brain Research Reviews* erschienene Artikel Mashours et al. *Psychosurgery: past, present, and future*.

## II. Tiefe Hirnstimulation

Wie die Kommentare zu Bindars und Iskandars Artikel *Modern Neurosurgery for Psychiatric Disorders* belegen, sahen viele Ärzte aus dem Bereich der neurochirurgischen Behandlung psychiatrischer Störungen spätestens Ende 1999, Anfang 2000 eine ‚Renaissance‘ der Psychochirurgie voraus.

Mehr noch als die neuen Erkenntnisse über biologische, anatomische und biochemische Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen, ließen die Fortschritte in der Behandlung der Bewegungsstörungen durch die Einführung der tiefen Hirnstimulation es fast als natürlich erscheinen, diese Methode in der Psychochirurgie verstärkt als Alternative für die klassischen läSIONalen Verfahren in Erwägung zu ziehen.

Vereinzelte Behandlungsversuche mit tiefer Hirnstimulation im Bereich psychiatrischer Störungen hatte es schon lang gegeben; Gildenbergs Artikel *Evolution of Neuromodulation*, 2005 in der Zeitschrift *Stereotactic Functional Neurosurgery* erschienen, zeichnet ein anschauliches Bild dieser Geschichte der tiefen Hirnstimulation.

Den Vorschlag, läSIONale Verfahren in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen durch Hochfrequenzstimulation zu ersetzen, hatte Cosgrove noch 1998 durch Verweis auf eine neben der Unkenntnis der Pathophysiologie von Depression und Zwangserkrankung bestehende grundlegende Problematik zurückgewiesen, die Meyerson zwei Jahre später in folgende Worte kleidete:

„Perhaps the most critical issue in the development of electrical intracerebral ‚stimulation‘ as a treatment method in psychosurgery is that we do not understand what the application of relatively high-frequency electrical pulses to various brain structures actually implies.“

Die Beobachtung, dass chronische Hochfrequenzstimulation (HFS) zu klinischen Verbesserungen führte, die jenen durch chirurgische Läsionen erzielten entsprachen, führte zu einer tiefgreifenden Wandlung im Gebrauch der funktionellen Neurochirurgie für die Behandlung der Bewegungsstörungen (Benabid 1987, 1991; Gross und Lozano 2000).

Die tiefe Hirnstimulation des Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM) für anderweitig nicht behandelbaren Tremor ersetzte die Thalamotomie, die als ablative Läsion des Thalamus lange Zeit Standardbehandlung war.

Die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus (STN) oder des Globus pallidus internus (Gpi) trat weitgehend an die Stelle der Pallidotomie in der Behandlung der motorischen Symptome des Morbus Parkinson: Tremor, Rigidität, Bradykinese (Obeso et al 2001). Auch für Dystonie (Tronnier, Fogel 2000; Coubes et al. 2000; Vercueil et al. 2001), Epilepsie (Hodaie et al. 2002) und sogar Cluster-Kopfschmerz (Franzini et al. 2003) begannen viele Studien, die Möglichkeiten der tiefen Hirnstimulation zu erkunden.

## **II. 1. Spekulationen über den Wirkungsmechanismus**

Als Ergebnis der therapeutischen Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation sind die klinischen Anwendungen dem wissenschaftlichen Verständnis des Wirkungsmechanismus der tiefen Hirnstimulation zuvorgekommen.

Kontroversen über die verschiedenen Hypothesen zur Erklärung des therapeutischen Nutzens der tiefen Hirnstimulation zogen sich seit 2000 durch viele neurologische Zeitschriften.

Die theoretische Auseinandersetzung mit den Effekten der tiefen Hochfrequenzstimulation stellte Ärzte vor das Paradox, wie Stimulation, von der traditionellerweise angenommen wird, dass sie Neurone aktiviere, zu gleichen therapeutischen Resultaten führen könne, wie die Zerstörung der Zielstrukturen.

Zwei große Anschauungen über die Effekte der tiefen Hirnstimulation kristallisierten sich in der Diskussion heraus:

- (1) Tiefe Hirnstimulation führt zu einer ‚funktionellen Ablation‘ durch Unterdrückung oder Hemmung der stimulierten Strukturen.
- (2) Tiefe Hirnstimulation führt zu einer Aktivierung der stimulierten Strukturen, die durch das ganze Netzwerk verbreitet wird.

## **II. 1. 1. *How Does Deep Brain Stimulation Work? – Present Understanding and Future Questions***

Diesen allgemeinen Anschauungen entsprechend, erkennt McIntyre in ihrem 2004 im *Journal of Clinical Neurophysiology* erschienenen Artikel *How Does Deep Brain Stimulation Work? - Present Understanding and Future Questions* vier Haupthypothesen, die zur Erklärung des Wirkungsmechanismus der tiefen Hirnstimulation herangezogen werden:

- (1) stimulationsinduzierte Änderungen in der Aktivierung spannungsabhängiger Ionenkanäle blockieren neuronalen ‚Output‘ in der Nähe der Stimulationselektrode: Depolarisations-Blockade (Beurrier 2001)
- (2) indirekte Inhibition des neuronalen ‚Output‘ mittels Aktivierung von Axonendungen, die synaptische Verbindungen mit Neuronen in der Nähe der Stimulationselektrode besitzen: synaptische Hemmung (Dotrovsky 2000)
- (3) synaptische Transmissionsstörung efferenten ‚Outputs‘ der stimulierten Neurone als Resultat von Transmitterverarmung: synaptische Depression (Urbano 2002)
- (4) stimulationsinduzierte Modulation pathologischer Netzwerkaktivität (Montgomery and Baker 2000)

Kombination mehrerer Phänomene (Benabid 2002; Vitek 2002)

‚Depolarisations-Blockade‘ und ‚synaptische Hemmung‘ sind zwei der frühesten Hypothesen zur Erklärung der Ähnlichkeit der therapeutischen Nutzen von Ablation und tiefer Hirnstimulation in der Behandlung der Bewegungsstörungen. ‚Single-unit‘ Aufzeichnungen lokaler Zellen im stimulierten Kern stützten beide dieser Hypothesen.

Die Begrenztheit der Thesen der ‚Depolarisations-Blockade‘ oder ‚synaptischen Hemmung‘ sei jedoch, dass sie die mögliche unabhängige Aktivierung der efferenten Axone der lokalen Zellen nicht berücksichtigten.

Theoretische und experimentelle Ergebnisse zeigten, dass das Axon die wichtigste Rolle in der Aktivierung lokaler Zellen während extrazellulärer Stimulation spielt.

Auch die Antwort des Neuronsoma spiegelt, so McIntyre, nicht notwendigerweise den ‚Output‘ des Axons während Hochfrequenzstimulation wider.

Während daher synaptische Hemmung und/oder Depolarisations-Blockade vielleicht im Neuronsoma auftreten, könnte der funktionelle Effekt dieser Phänomene von recht begrenzter Bedeutung für den therapeutischen Mechanismus der tiefen Hirnstimulation sein.

Generiert aber nun die tiefe Hirnstimulation efferenten ‚Output‘ in den die Elektrode umgebenden Neuronen, warum erzeugen Ablation und tiefe Hirnstimulation dann ähnliche therapeutische Effekte?

Eine Möglichkeit sei, dass durch die Stimulation aktivierte Neurone unfähig sind, synaptische Hochfrequenzaktion auf efferente Strukturen wegen Neurotransmitterverarmung aufrechtzuerhalten.

Die These der ‚synaptischen Depression‘ stellt unter diesem Blickwinkel eine attraktive Verbindung zwischen den funktionellen Effekten der tiefen Hirnstimulation und jenen der Ablation her.

Mehrere experimentelle in vivo Studien sollen jedoch eine Vereinbarkeit von Zunahme der Transmitterfreisetzung und Änderung im Feuern efferenter Kerne mit einer Aktivierung der die Elektrode umgebenden Neurone und darauf folgender synaptischer Aktion auf ihre Zielstrukturen während Hochfrequenzstimulation erwiesen haben.

Trete also zweifellos ein gewisses Level synaptischer Depression überall im stimulierten Neuronennetzwerk auf, so erscheine dieses Phänomen als nicht ausreichend, die Signaltransmission zwischen den Kernen zu blockieren.

Da die abnormale motorische Aktivität, die durch die tiefe Hirnstimulation wirksam kontrolliert wird, am wahrscheinlichsten durch verstärkte neuronale Synchronisation und oszillatorische Niedrigfrequenzaktivität von Neuronen in den Basalganglien und im Thalamus erzeugt werde, hält McIntyre es für möglich, dass die tiefe Hirnstimulation diese veränderten Merkmale ‚überdecke‘ und die oszillatorische Niedrigfrequenzaktivität durch tonische Hochfrequenzaktion ersetze, welche vielleicht durch die restlichen Elemente des Basalganglien-Thalamokortikalen Netzwerkes einfacher zu kompensieren sei.

Überlegungen dieser Art hatten auch Montgomery und Baker in ihrem 2000 in *Neurological Research* erschienenen Artikel *Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments*, Vitek in seinem 2002 in den *Movement Disorders* publizierten Kommentar *Mechanisms of Deep Brain Stimulation: Excitation or Inhibition*, sowie Hashimoto et al. in der 2003 im *Journal of Neuroscience* erschienenen Studie *Stimulation of the Subthalamic Nucleus Changes the Firing Pattern of Pallidal Neurons* gemacht.

Seien die Netzwerkinteraktionen der Basalganglien auch „far from well understood“ und die Details, wie die tiefe Hirnstimulation Netzwerkaktivität moduliere, unbekannt, so gebe es

„mounting evidence that DBS generates network-wide effects inconsistent with simple blockade or inhibition of the stimulated nucleus. In turn, while ablation and DBS result in similar therapeutic outcomes, it is likely that they achieve their results through very different mechanisms.“

Die Aufdeckung der Details des Wirkungsmechanismus der tiefen Hirnstimulation werde in McIntyres Augen von genaueren und umfassenderen Bestimmungen der Änderungen in neuronaler Aktivität, wie sie in den stimulierten, efferenten und afferenten Kernen von Basalganglien und Kortex erzeugt wird, abhängig sein.

Ein wichtiger Schritt in diese Richtung ist sicherlich in der 2003 in *NeuroImage* publizierte Studie der deutschen Gruppe um den Münchner Neurologen Haslinger *Differential modulation of subcortical target and cortex during deep brain stimulation* zu sehen.

Die Ergebnisse ihrer Untersuchung zur Wirkungsweise der tiefen Hirnstimulation des Nucleus ventrointermedialis (VIM) bei essentiellen Tremor, die die moderne Alternative zur Ablation darstellt, zeigten, dass die tiefe Hirnstimulation

„rather than simply switching a subcortical neuronal relay on or off, can actively influence a central pathway by inducing gradual modulations of activity within functionally and anatomically connected neuronal structures“.

So konnten sie zeigen, wie Veränderungen von Amplitude und Frequenz aktiv sowohl die Zielstruktur, in ihrem Falle VIM, und die kortikale Projektionsfläche beeinflussten, wobei lineare und nicht lineare Effekte beobachtet worden seien.

Im konkreten Fall des essentiellen Tremors, komme es am wahrscheinlichsten durch eine orthodrome Wirkung der Stimulation auf cerebellothalamische und kortikothalamische Fasern „causing stimulation of excitatory projections to thalamic interneurons and thus an indirect intrathalamic inhibition“ zu einer Unterbrechung von „oscillations within a dysfunctional cerebello-thalamo-cortical network and their transmission to the periphery via thalamo-primary motor cortex loops in patients with essential tremor.“

Die tiefe Hirnstimulation im Bereich des Thalamus könne also aktiv und differenziert neuronale Aktivität innerhalb des thalamokortikalen Kreislaufs beeinflussen.

Die tiefe Hirnstimulation gehe damit in jedem Fall weit über ein simples An- oder Abschalten ihrer Zielstrukturen und der diesen zugehörigen kortikalen Projektionsgebieten hinaus – eine Ansicht, die bspw. auch durch die 2005 in *Neurology* publizierte Studie von Molner et al. *Changes in cortical excitability with thalamic deep brain stimulation* gestützt wird.

Mit Beginn 1999 erschienen die ersten Artikel über die Behandlung von Zwangserkrankung, Angsterkrankung und Depression mit tiefer Hirnstimulation. So war die tiefe Hirnstimulation zwar nicht verstanden, versprach dafür aber genau jene so lang von den Verteidigern der Psychochirurgie ersehnten Möglichkeiten, wie der mit einem läSIONalen Verfahren, in das der Patient als ‚last resort‘ alle Hoffnung setzt, ethisch nicht vereinbaren Doppelblindstudie.

Dass gerade auch wissenschaftlich theoretische Aspekte die tiefe Hirnstimulation reizvoll wirken lassen und damit heutige Ärzte wiederum den schmalen Grad zwischen Therapie und Forschung gehen lässt, deutete u.a. Bakers Kommentar zu Montoyas resignierter Schlussfolgerung seiner Anfang 2002 publizierten Studie zur MR gestützten Limbischen Leukotomie an:

„Currently, the best methodology for testing the safety and efficacy of treating specific neuropsychiatric disorders is the use of DBS. This technique can be used to test multiple targets in the same patient as well as an individual target in prospective, randomized, blinded studies. The capability to performing further crossover studies would provide additional strenght to any such studies. Adjustability also allows dose response measures to be performed in a manner that is not possible by any other means. Not only can the therapeutic benefits be characterized well in terms of safety and efficacy, but also one can begin to formulate a basic hypothesis concerning the frontocaudal-pallidothalamic circuit as compared with the orbitofrontal-thalamic circuit, both of which are believed to be unbalanced in people with OCD. If in fact there is a hyperexcitable state, DBS testing would be ideal in helping to delineate the theory in confirming or denying underlying postulates of neuronal circuitry.”

## II. 2. Die tiefe Hirnstimulation in der Behandlung der Zwangserkrankung

### II. 2.1. Das Kreislauf-Modell der Zwangserkrankung

Unter Hinzunahme der Vorschläge Modells, Baxters u.a. haben Kopell, Greenberg und Rezai in ihrem 2004 im *Journal of Clinical Neurophysiology* publizierten Artikel *Deep Brain Stimulation for Psychiatric Disorder* mit direktem Augenmerk auf die Verwendung in der Stimulationsbehandlung ein Kreislaufmodell der Zwangserkrankung im Rahmen des allgemeinen Ansatzes der ‚multiplen Kreisläufe‘ vorgestellt, vor dessen Hintergrund die Stimulationsstudien der verschiedenen Arbeitsgruppen vorgestellt werden sollen.

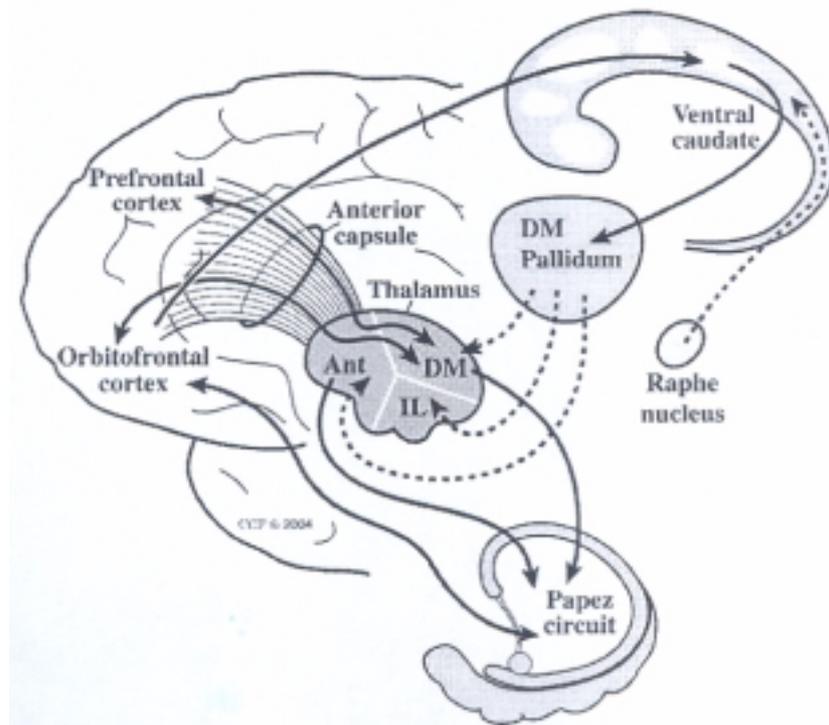


Abbildung 52: Kreislaufmodell der Zwangserkrankung nach Kopell, Greenberg und Rezai.  
Abkürzungen: DM =DorsoMedial,; IL = IntraLaminar; Ant = Anterior.

Erstes der drei wichtigsten Elemente dieses Ansatzes sei der reziproke positive ‚Feedback‘-Kreislauf mit orbitalem/präfrontalem Kortex und dorsomedialen Thalamuskernen über das Crus anterius der Capsula interna, wobei die kortikothalamische Projektion exzitatorisch und vorrangig durch Glutamat und

Aspartat vermittelt ist, während die reziproken thalamokortikalen Projektionen wahrscheinlich auch exzitatorisch und glutamaterg seien.

Das zweite Element umfasse den orbitofrontal/präfrontalen Kortex, das ventrale Caudatum, das dorsomediale Pallidum, und den intralaminaren, anterioren und dorsomedialen Thalamuskern. Projektionen vom ventralen Striatum zum dorsomedialen Pallidum involvierten viele Neurotransmitter einschließlich GABA und Substanz P, der Weg vom dorsomedialen Pallidum zum Thalamus erscheine über GABA als ausschließlich inhibitorisch. Dieses Element scheine nicht nur einer modulierenden Funktion für den exzitatorischen positiven orbitofrontalen-thalamischen ‚Feedback‘-Kreislauf zu dienen, sondern beinhalte auch serotonerge Projektionen von den dorsalen Raphekernen zum ventralen Striatum, die inhibitorisch sein könnten.

Das dritte Element spiegele das ‚limbische System‘ bzw. den Papez-Kreis wider, der vom Hippocampus über den Fornix zu den Corpora mamillaria und von dort über den Fasciculus mamillothalamicus (Vicq-d’Azyr-Bündel) zu den anterioren Thalamuskernen und von hier über weitflächige Verbindungen zum Gyrus cinguli, der wiederum zum Hippocampus projiziert, verläuft.

Autoren, die in der Zwangserkrankung gemeinsame Züge mit der Angststörung sehen, wie dies bspw. Kopell mit seiner Formulierung „The impact of the patient’s various obsessions/compulsions on his/her emotional state is the hallmark of the disease“ zum Ausdruck bringt, geben diesem Element natürlich besondere Gewichtung, indem sie die vielen Verbindungen der anderen beiden Elemente zum Papez-Kreis durch den dorsomedialen Thalamuskern und dem orbitofrontalen Kortex betonen, wie sie auch die Projektionen vom vorderen Gyrus cinguli zur Nucleus accumbens Region des Striatums hervorheben, da in dieser Sichtweise, diese Verbindungen der Angst- bzw. Emotionskomponente der Zwangserkrankung ‚unterliegen‘ könnten.

Wie schon Modell formuliert hatte, könnten also Zwangssymptome auftreten wenn sich ein aberranter positiver ‚Feedback‘-Kreislauf in den reziprok

exzitatorischen frontothalamischen neuronalen Wegen entwickelte, der durch die striatopallidothalamische Aktivität nicht angemessen gehemmt bzw. moduliert wird, genau dann also, wenn die striatopallidothalamische Aktivität durch ein Ungleichgewicht von direktem und indirektem Kreislauf abnormal vermindert, oder die orbitofrontothalamische Aktivität abnormal gesteigert sei.

Umgekehrt müsste eine Verstärkung des modulatorischen Kreislaufs oder eine Schwächung des exzitatorischen Kreislaufs mit einer Minderung der Zwangssymptome einhergehen. Eine Modulation des Papez-Kreislaufs könnte zusätzlich emotionale Auswirkungen der Zwänge mildern.

In Kopells Augen entspricht dieser Mechanismus dem Modell des Morbus Parkinson, in dem Dysregulation des Corpus striatum - sekundär zum Verlust dopaminerger Transmission von der Substantia nigra pars compacta -, zu einer Steigerung tonischer Inhibition der Thalamusgebiete mit Afferenz vom Pallidum, genauer des Nucleus ventralis lateralis pars oralis und des Nucleus ventralis anterior durch das innere Segment des GPi führe.

Mittlerweile haben fünf verschiedene Arbeitsgruppen Studien zur tiefen Hirnstimulation bei Zwangserkrankung publiziert: die belgisch schwedische Gruppe um die Neurochirurgen Nuttin und Meyerson, die Illinoiser Neurochirurgen Anderson und Ahmed, die Kölner Gruppe um den Neurochirurgen Sturm, die französische Gruppe um den Psychiater Aouizerate aus Bordeaux, sowie die Gruppe um den Neurochirurgen Abelson, Ann Abor.

### **II. 2. 2. *Electrical stimulation in the anterior limbs of the internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder***

Nuttins, Coyns', Demeulemeesters, Gybels und Meyersons erste Mitteilung ihrer Studie, 1999 im *Lancet*, *Electrical stimulation in the anterior limbs of the internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder*, berichtete, dass anstelle bilateraler Capsulotomie an identischer Stelle in vier Patienten nach

Implantation vierpoliger Elektroden und Langzeitstimulation in drei Patienten „beneficial effects“ zu beobachten gewesen seien.

Eine dieser Patienten, eine 39 jährige Frau mit extrem schwerer Zwangserkrankung seit mehr als 20 Jahren, berichtete „when stimulation was on, an almost instantaneous feeling of being relieved of anxiety and obsessive thinking, which disappeared after turning the stimulation off.“

***Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases.***

Anfang 2003 erschien schließlich in den *Acta Psychiatrica Scandinavica* eine etwas ausführlichere Darstellung der Studie Nuttins et al. unter Federführung Gabriels: *Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases.*

Als Rationale für die Wahl des Crus anterius der Capsula interna heißt es natürlich wieder:

„Abnormalities in frontal lobe and basal ganglia function in OCD patients have led to hypotheses about a dysfunction in the neuronal circuits that connect those two regions. The fibers of these fronto-striatal-pallidal-thalamic-frontal loops are believed to pass through the anterior limb of the internal capsule, the target of capsulotomy.“

Auch ein Aspekt eines ‚alten‘ Problems taucht nun wieder auf, denn so brauche es „further clarification whether perceived changes in mood are directly caused by DBS or if they are a consequence of the relief of the severe chronic disorder“.

***Long-Term Electrical Capsular Stimulation in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder***

Zur Publikation bereits September 2002 eingereicht, erschien im Juni 2003 in *Neurosurgery* eine weitere um 2 Patienten ergänzte Darstellung der Studie Nuttins *Long-Term Electrical Capsular Stimulation in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder*, die zu der Schlussfolgerung kam, dass „capsular stimulation reduces core symptoms 21 months after surgery in patients with severe, long-standing treatment-refractory obsessive-compulsive disorder“:

„The mechanism of how electrical stimulation induces the obtained effects is unknown. The electrodes were positioned in the white matter but also touched the gray matter (i.e., striae griseae of the internal capsule and the nucleus accumbens but also the caudate and the lentiform nucleus). Most of the effects obtained in deep brain stimulation are probably a consequence of direct gray matter stimulation. [...] It is not clear whether the obtained effects were a consequence of the activation or inhibition of either fibers or cell bodies.”

In einem vom Editor gewünschten Appendix erklärten Nuttin et al., dass bis Mai 2003 weltweit bereits 20 Patienten bilaterale Implantate von Elektroden in den Crus anterior der Capsula interna zur Behandlung schwerer Zwangserkrankung erhalten hätten. Die Zentren, die diese Eingriffe vorgenommen haben und mit denen sie im Rahmen der sog. ‚OCD-DBS Collaborative Group‘ in engen Kontakt stehen, seien das Karolinska Institut und Hospital in Stockholm (Meyerson, Andréewitch), die Universitätsklinik Köln (Sturm, Lenartz), die Brown University in Providence (Rasmussen, Greenberg, Friehs) und die Cleveland Clinic (Rezai, Malone, Montgomery). Auf der Suche nach einem „ ‚better‘ target“ habe Nuttins Gruppe auch bereits den Versuch eines Vergleichs der Effekte der elektrischen Stimulation im magnocellularen Teil des dorsomedialen Thalamuskerns mit jenen der Kapselstimulation unternommen; leider sei der betreffende Patient nach beiden Verfahren als ‚Non-Responder‘ einzuschätzen.

Der Ton der **Kommentare** des Artikels überrascht nicht. So kritisiert und applaudiert Velasco:

„With regard to DBS for the treatment of OCD, it seems imperative to define the target area better anatomically and functionally, not only to be able to reproduce the beneficial effects reported in this article but also to learn the anatomy and neurophysiology that underlie psychiatric conditions. Meanwhile, psychiatric neurosurgery seems to have returned as an effective and minimally invasive treatment for patients with serious, incapacitating psychiatric disorders.”

Auch Benabid, der eine entscheidende Rolle in der Erforschung und nun weiten Akzeptanz der tiefen Hirnstimulation in der Behandlung der Bewegungsstörungen spielte, stellte fest:

„The line of thought underlying this application is that DBS mimics lesions and thus can be applied in situations in which lesions were previously created for functional neurosurgical purposes. The only problem is that the current target used by several teams, particularly by Nuttin et al., consists of axons in the white matter of the anterior limb of the internal capsule that lies between the caudate and the putamen. That DBS may mimic lesions in fiber bundles has not been proved, whereas DBS has been proved to mimic lesions in clusters of cells, particularly in the basal ganglia. The present report, however, shows that some beneficial effect can be achieved in patients with OCD by performing DBS in the internal capsule. The parameters and the size of the electrodes that were used tend also to suggest that the real target is distant from the site of implantation but could be reached because of the high parameters. The nucleus accumbens could be such a potential target, as the authors state.”

Im Vergleich mit der Anwendung der tiefen Hirnstimulation bei Morbus Parkinson erweise es sich als großen Nachteil bei der Suche nach der optimalen Zielstruktur für die tiefe Hirnstimulation bei Zwangserkrankungen, dass die unmittelbare Behebung der Symptome durch die akute Stimulation meist nicht erzielt werde bzw. werden könne. Aber auch ethische Fragen seien, so Benabid, zu berücksichtigen:

„Currently, there is agreement that some psychiatric patients need and may benefit from additional treatments that are different from those currently used, such as pharmacotherapy and psychotherapy. In the past, psychosurgery achieved good result and was appropriate for some indications. However, the lack of scientific basis, insight, critical evaluation, and patient selection has led to the virtual disappearance of psychosurgery. Thus, surgeons who perform psychiatric neurosurgery and their patients are given a new chance with the development of new opportunities for the use of DBS. Surgeons owe it to patients not to destroy these chances and should work hard to find efficient therapies and develop strong guidelines for using this type of surgery with multidisciplinary teams, including committees, critical evaluation and scientific reports, and parallel scientific research approaches.”

### **II. 2. 3. *Treatments of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation***

Im Mai 2003 erschien währenddessen im *Journal of Neurosurgery* der 'Case report' von Anderson und Ahmed *Treatments of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation*.

Die positiven Ergebnisse der wiederum bilateralen Stimulation im Crus anterior der Capsula interna einer Patientin mit Zwangserkrankung führten zur Einschätzung: „deep brain stimulation of appropriate targets may be effective and safe treatment for certain patients with OCD.“

Hinsichtlich der Stimulationsparameter sei im Gegensatz zu Nuttins Verfahren, das mit einer Amplitude von 4,7 V und einer Frequenz von 100 Hz begonnen und aufgrund ausbleibender Effekte auf eine Amplitude von 5 V hatte gesteigert werden müssen, eine Amplitude von 2 V erfolgreich gewesen.

#### **Editorial *Deep Brain Stimulation for obsessive-compulsive disorder***

Im Editorial der diesen Fallbericht enthaltenden Auflage des *Journal of Neurosurgery* gratuliert Canterbury den Autoren zu ihrer Arbeit und verweist auf die durch Mathews 1999 unter Psychiatern und Neurologen gemachte Umfrage *Attitudes toward neurosurgical procedures for Parkinson's Disease and Obsessive-Compulsive Disorder* aufgedeckte Problematik, dass während Psychiater Kenntnis von und Nutzen in neurochirurgischen Interventionen für diese schwere psychiatrische Störung sehen, Neurologen, falls sie überhaupt von dieser Möglichkeit wussten, sich keinen Gewinn dieser Behandlungsmethoden vorzustellen vermochten.

In Mathews Augen spiegelte dieser Unterschied einen „fundamental bias“ der neurologischen Ärzte wider, „that psychiatric illnesses are conditions of the mind, whereas neurologic illnesses are brain-based and therefore worthy of aggressive, and possibly heroic, intervention in the form of neurosurgery“, so dass letztlich „priorizing mind over brain in the conceptualisation of mental illness results in inadequate treatment.“

Eine ‚neuropsychiatrische Konzeptualisierung‘ dagegen ‚vaults the limiting and misleading demarcations of traditional concepts of illness and recognizes that both illnesses involve dysfunction in subcortical regions‘.

Und so gibt auch Canterbury weiter zu bedenken:

„No one lifts an eyebrow when a cardiac electrophysiologist proposes to ablate abnormal (or even normal) electrical circuits in the heart or overdrive pacing of an electrical pathway in the heart. In fact, the public – including the press – often marvels at these miracles of modern clinical science. When similar technology is considered for the brain, however, it conjures up images of *Suddenly Last Summer* or *One Flew Over the Cuckoo’s Nest*. This old stigma may be cause for more ardent protectors of mentally ill persons to object to the testing of what they consider radical treatments or taking advantage of a vulnerable population. Our failure to ‚think outside the box‘ for new and more effective treatments may perpetuate the illnesses that make the mentally ill population more vulnerable. Paradoxically, we maintain their vulnerability.“

#### **II. 2. 4. *The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety- disorders***

Im Herbst 2003 erschien im *Journal of Chemical Neuroanatomy* die Studie der Kölner Gruppe unter Federführung des Neurochirurgen Sturm *The nucleus accumbens : a target for deep brain stimulation in obsessive- compulsive- and anxiety-disorders*.

Grundsätzlich davon ausgehend, dass „electrical deep brain stimulation (DBS) at high-frequencies has a blocking effect on the stimulated area and mimics the effect of tissue lesioning“ schreiben sie über ihre Rationale hinter der Wahl des Nucleus accumbens:

„As a central relay-structure between amygdala, basal ganglia, mesolimbic dopaminergic areas, mediodorsal thalamus and prefrontal cortex, the accumbens nucleus seems to play a modulatory role in information flow from the amygdaloid complex to the latter areas. If disturbed, imbalanced information flow from the amygdaloid complex could yield obsessive-compulsive- and anxiety- disorders, which can be counteracted by blocking the information flow within the shell region of the nucleus by deep brain stimulation.“

Da der Nucleus accumbens eine zentrale Position zwischen limbischen wie auch mesolimbischen dopaminergen Strukturen, Basalganglien, mediodorsalem Thalamus und präfrontalem Kortex einnehme, und da Dopamin ein Haupttransmitter im Nucleus accumbens sei, könne eine „modulating function on amygdaloid-basal ganglia-prefrontal cortex circuitry“ angenommen werden.<sup>80</sup>

So mache auch die Tatsache, dass in Nuttins Studie von 1999 der distale Elektrodendraht am ventralen Rand der Capsula interna platziert war, wo er in die Nähe des Nucleus accumbens komme, als auch die hohen Stimulationsamplituden ein „functional blocking of accumbens-activity highly probable“.

Auch habe sich schließlich in der Vergangenheit die Zerstörung des ventrokaudalen Teils der Capsula interna bei Zwangserkrankung und Angststörung als „decisive for succesful treatment“ erwiesen, wobei alle Manipulationen am ventralen Rand der Capsula interna „are likely to affect also the Nucleus accumbens including its shell“:

---

<sup>80</sup> Für diese Konzeptualisierung der Funktion des ventromedialen Striatums verweisen Sturm et al. auf die Arbeiten Heimers und seiner Kollegen. So erinnern Sturm et al. daran, dass unmittelbar unterhalb des Crus anterior der Capsula interna lokalisiert, der Nucleus accumbens ein weites Gebiet im basalen Vorderhirn rostral der Commissura anterior umfasse: Medial an ihn angrenzend findet sich der vertikale Teil des diagonalen Broca-Bandes, während lateral an ihn Claustrum and piriformer Kortex grenzen. Dorsale Nachbarstrukturen umfassen die rostralen Ausläufer des Globus pallidus wie auch das Crus anterior der Capsula interna. Dorsolateral geht der Nucleus accumbens in das ventrale Putamen über, dorsomedial ohne scharfe Demarkation in das ventrale Caudatum, also das ventrale Striatum sensu stricto. Auch für die Kern-Mantel Dichotomie verweisen Sturm et al. auf Heimers Arbeiten. So sei der Nucleus accumbens differenzierbar in eine zentrale Kern- und eine periphere ‚shell‘, d.h. ‚Mantel‘-Region; erstere sei mit dem extrapyramidalen motorischen, letztere mit dem limbischen System assoziiert.

Während die Kern-Mantel Dichotomie in Nagetieren gut etabliert sei, seien im Primaten, insbesondere im Menschen, beide Teile wenig charakterisiert. Nach Heimers Arbeiten wie *Basal forebrain in the context of schizophrenia* jedoch, könne, so Sturm et al., davon ausgegangen werden, dass sich die Mantelregion auf den ventro-medialen Rand des Nucleus accumbens erstreckt. Mit Verweis auf Habers Artikel erinnern Sturm et al., dass innerhalb des Nucleus accumbens Information von der Mantelregion zur Kernregion vermittelt werde. Zusammen mit dem ventralen Striatum erhalte der Nucleus accumbens, insbesondere die Mantelregion, gewichtige dopaminerge Afferenz vom ventralen Tegmentum und dem dorsalen Drittel der Substantia nigra, und projiziere zurück zu Hauptteilen des dorsalen und ventralen Drittels. In Menschen erhalte der Nucleus accumbens starke Afferenzen von der basolateralen Amygdala über den ventralen amygdalofugalen Weg und sehr wahrscheinlich auch vom zentralen und medialen Amygdalakern über die sublentikularen und supracapsularen Anteile des Systems der ‚extended Amygdala‘. Die Hauptefferenzen innervieren das Pallidum, Striatum, mediodorsalen Thalamus, präfrontalen Kortex einschließlich Gyrus cinguli und mesolimbische dopaminerge Gebiete.

„Considering the central position of the Nucleus accumbens between the amygdaloid complex, basal ganglia, mediodorsal thalamic nucleus and prefrontal cortex which are all involved in the pathophysiology of anxiety-disorders and OCD the beneficial clinical effects of anterior capsulotomy might well be caused by blocking of amygdaloid-basal ganglia-prefrontal circuitry at the level of the shell region of the Nucleus accumbens rather than by blocking of the fibre tracts in the internal capsule.”

Sturm et al. implantierten die Elektrode in einer Weise, die eine selektive Stimulation sowohl des ventralen Teils des Crus anterior der Capsula interna als auch der „shell“-Region des Nucleus accumbens mit derselben Elektrode erlaubte. Stimulation über die rechte Elektrode, die im rechten Nucleus accumbens platziert war, habe zu einer „significant reduction in symptoms“ geführt.

Da bilaterale Stimulation die Wirkung nicht verbessert und die Aktivierung der in der Capsula interna positionierten Elektrodendrähte sich nicht als effektiv erwiesen habe, implantierten sie die Elektroden daraufhin nur unilateral im rechten Nucleus accumbens:

„DBS (130 HZ 2 - 6,5 V) yielded nearly total recovery from both anxiety- and OCD- symptoms without any side effects in three of four patients with follow-up periods of 24-30 months. Clinical improvement occurred a few days to several weeks after beginning of DBS.”

Im vierten Patienten, bei dem keine gewinnbringende Wirkung hatte erzielt werden können, habe eine MR-Bildgebung ein Verrutschen der Elektrode und damit ein Verfehlen der Zielstruktur bestätigt.

Eine 15-O-H<sub>2</sub>O-PET Studie unter der Bedingung ‚Stimulation an versus Stimulation aus‘ habe zudem gezeigt, dass die Hochfrequenzstimulation der Mantelregion des Nucleus accumbens die Aktivität des ipsilateralen dorso-lateralen rostralen Putamens hemmte, aber den dorso-lateralen präfrontalen Kortex und den Gyrus cinguli aktivierte.

In ihrer Diskussion kommen Sturm et al. ausgehend von der Erwägung der u. a. von LeDoux in *Emotion circuits in the brain* beschriebenen Rolle des

Amygdalakomplexes, insbesondere des lateralen Amygdalakernes, in Angst- und Furchtreaktionen nochmals auf theoretische Betrachtungen zurück:

„Pathological information flow from the lateral amygdaloid nucleus can be propagated to baso-lateral and central amygdaloid nuclei and would finally converge in the shell region of the accumbens via both, the ventral amygdalofugal pathway and the extended amygdala. The shell region could thus represent a ‚bottleneck‘ for impulse-propagation from amygdaloid complex to the basal ganglia, mediodorsal thalamus and prefrontal cortex, areas involved in the pathophysiology of OCD as shown with functional imaging. [...] The good results in our anxiety- and OCD-patients might be explained by blocking of this hypothetical pathological impulse flow through chronic high-frequency stimulation of the shell of the accumbens. [...] Inputs from the amygdaloid complex to the nucleus accumbens ‚gate‘ both fronto-striatal and hippocampo-striatal circuitry. It might thus be speculated whether a dysfunction of the nucleus accumbens, resulting in a disability to adequately modulate amygdalo-basal ganglia-prefrontal circuitry could be at the origin of anxiety-disorders and OCD.”

#### **II. 2. 5. *Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression***

Auch die französische Gruppe um den Psychiater Aouizerate erklären ihre schon im Titel *Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression* des 2004 im *Journal of Neurosurgery* erschienen Fallberichtes deutliche Wahl des Caudatus-Accumbens Gebietes damit, dass diese „seems to be specifically involved in the pathogenesis of OCD and depression“.

In ihrem in der Zeitschrift *Progress in Neurobiology* ebenfalls 2004 publizierten Artikel *Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: A necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology* kam die Arbeitsgruppe zu dem Schluss:

„OCD seems to result from a disruption in information processing within the loops connecting the prefrontal cortex to the basal ganglia.“

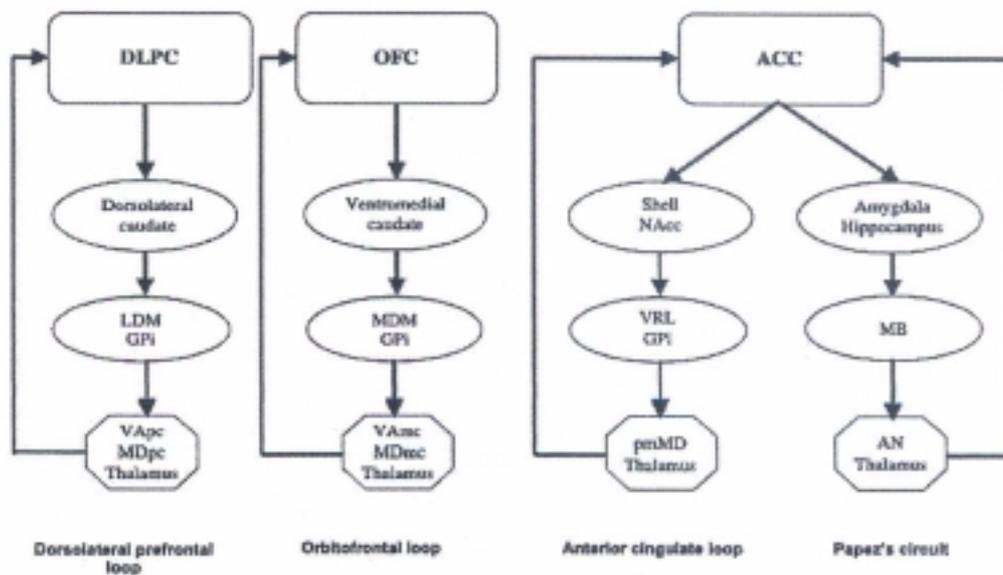


Abbildung 53: Alexanders kortikal-subkortikale Kreisläufe nach Aouizerate et al.

Abkürzungen: DLPC = Dorsolateraler Präfrontaler Kortex; OFC = Orbitofrontaler Kortex; ACC = Anteriorer Gyrus Cinguli; GPI = Globus Pallidus internus; MB = Mammillary Bodies; VA = Ncl. Ventralis Anterior; MD = Ncl. MedioDorsalis; AN = Ncl. Anterior; LDM = Lateral Dorsomedial; MDM = Medial Dorsomedial; VRL = Ventral und RostroLateral; pc = pars parvocellularis; mc = pars magnocellularis; pm = posteromedial.

Als „critical feature of OCD“ erkennen sie dabei eine „dysfunction in the process of error recognition“.

Physiologische Studien in Primaten und funktionelle Bildgebung suggerierten, dass „both the OFC and ACC subserve error detection processes“. Der orbitofrontale Kortex und der Gyrus cinguli seien durch ihre Projektionen zum Nucleus caudatus ebenfalls „involved in the planning of behavior on the basis of reinforcement mechanisms“.

Gerade eine Dysfunktion des Nucleus caudatus könne, da dieser als „involved in the selection and generation of new patterns of activity in response to behaviorally significant information“ erscheine, daher die „emergence of aberrant behavioral manifestations after cortical attribution of erroneous value to specific environmental stimuli“ erleichtern. Und da auch das Striatum eine Rolle in „emotional and motivational processes eliciting reward-driven behaviors“ spielen könnte, resultiere wiederkehrendes Zwangsverhalten wahrscheinlich aus „excessive expression of these processes oriented to reward delivery that can be assimilated to alleviation from internal tension.“ Und weiter:



Natürlich stellt sich die Frage, inwiefern die beobachteten klinischen Effekte nun Ergebnis der Stimulation des ventromedialen Kopfes des Nucleus caudatus oder des Nucleus accumbens waren. Leider, gestehen die Autoren ein, erlaube ihr methodisches Vorgehen diese Differenzierung nicht. So applizierten sie die Stimulation tatsächlich anfangs durch die beiden tiefsten Kontakte im Nucleus accumbens, da dies jedoch nur eine sehr geringe Milderung der depressiven Symptome und der Angst nach einem Monat Stimulationsdauer erzielte, schlossen sie die beiden oberen im ventromedialen Kopf des Nucleus caudatus lokalisierten Elektrodenkontakte mit in die Stimulation ein, was dann auch zu einer substantiellen Verbesserung geführt habe.

Nur lässt sich nicht bestreiten, dass diese Verbesserung letztlich auch einen verzögerten Effekt der Stimulation des Nucleus accumbens darstellen könnte. Zudem sei hinsichtlich der Stimulationsamplitude von 4 V nicht einmal ausgeschlossen, dass auch die Fasern des Crus anterior der Capsula interna ebenfalls stimuliert worden seien und damit an der beobachteten klinischen Wirkung beteiligt gewesen sein könnten.

Die verzögerte Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation auf die Zwangssymptomatik im Vergleich zur depressiven erklären sich Aouizerate et al. mit Analogie zum Wirkungseintritt bei Pharmakotherapie, der bei der Depression ebenfalls zwei bis drei Wochen und bei der Zwangserkrankung 10 bis 12 Wochen bedürfe, und spekulieren darüber hinaus:

„In view of the long period of time required to obtain a therapeutic benefit from conventional lesion-producing procedures in treating OCD, it is possible that the alleviation of the obsessional response by DBS results from progressive functional reorganization of specific networks within the corticosubcortical pathways involved in the pathogenesis of OCD.“

### **Editorial *Deep Brain Stimulation and Psychosurgery***

Im Editorial der Ausgabe des *Journal of Neurosurgery*, die Aouizerates Studie abgedruckt hatte, meldete sich erneut Cosgrove unter einem angesichts der Tatsache, dass alle neueren Artikel die weniger geschichtslastige Bezeichnung

„Functional Neurosurgery for Psychiatric Disorders’ gewählt hatten, fast provozierenden Titel *Deep Brain Stimulation and Psychosurgery* zu Wort.

Sei die tiefe Hirnstimulation in der Behandlung von Tremor, Morbus Parkinson, Dystonie und Schmerz gegenwärtig akzeptiert, so blieben doch, wenn auch der Begriff der ‚Stimulation’ verglichen mit dem der ‚Ablation’ die psychologische Barriere nicht nur in der Öffentlichkeit, sondern auch in Psychiatern und Neurologen gemindert habe, ethische, soziale, wissenschaftliche und philosophische Bedenken hinsichtlich der Verwendung der tiefen Hirnstimulation für eine psychiatrische Indikation. In Anbetracht der Vielzahl neuropsychiatrischer Symptome der Störungen, für deren Behandlung die tiefe Hirnstimulation genutzt werde, verdeutliche sich zumindest den meisten Ärzten, dass die Unterscheidung reiner neurologischer und psychiatrischer Indikationen künstlich und unbegründet erscheine, so dass auch kein prinzipieller Unterschied im therapeutischen Entscheidungsprozess gemacht werden dürfe, die informierte Zustimmung bleibe das sine qua non einer jeden Behandlung.

„A multitude of significant issues remains regarding the use of DBS for neuropsychiatric illness. The optimal targets, stimulation parameters, and long-term effects remain unknown. The exact mechanisms of DBS and how it alters cerebral function also remain a mystery.”

Dennoch sieht Cosgrove die bisherigen Erfahrungen mit der tiefen Hirnstimulation in der Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen als ermutigend, bleibe sie auch auf jetzigem Niveau eine experimentelle und investigative Therapie:

„Because the early results seem so promising, we can proceed thoughtfully and cautiously, but we must guard against repeating the mistakes that characterized the lobotomy era. In this regard, DBS for psychiatric illness should only be performed by experienced and expert multidisciplinary teams of psychiatrists, neurologists, and neurosurgeons. It is the responsibility of these teams to select appropriate patients and to ensure the accuracy of the psychiatric diagnosis and the completeness of pharmacological and behavioral therapies. All of these activities should be performed only with Institutional Review Board approval and only in patients who are able to give informed consent. [...]

Outcomes must be assessed using clinically validated rating scales so that comparisons can be made across centers and with respect to different targets, stimulation parameters, contacts, and so forth.

Deep brain stimulation may provide a unique opportunity to help patients who suffer horribly from the consequences of severe depression and OCD. It may also provide an opportunity to explore mechanisms of brain function and unravel certain mysteries of the human mind. These early efforts must go forward only with the highest ethical, moral, and scientific standards to ensure that this historic opportunity is not wasted. Much is at stake.”

## **II. 2. 6. *Deep Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder***

Die Wirkung der tiefen Hirnstimulation im Bereich des Crus anterior der Capsula interna von vier Patienten mit einer kurzen verblindeten ‚an-aus‘-Bedingung und einem nicht verblindeten längeren ‚Follow-up‘ berichteten Abelson et al. 2005 in *Biological Psychiatry* als erste Mitteilung ihrer im Mai 2004 gewonnenen Ergebnisse ihrer laufenden Studie *Deep Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder*.

Heißt es im Schlusssatz auch, dass angesichts der vielen Nachteile technischer Natur der tiefen Hirnstimulation gegenüber der klassischen Capsulotomie: „we do not believe that DBS is sufficiently well developed at present to replace traditional or gamma-knife capsulotomy as the treatment of choice for severe refractory OCD patients“, so seien die Ergebnisse dieser kontrollierten Doppelblind-Studie doch ‚favorabel‘:

Einer von vier Patienten zeigte eine mehr als 35%ige Verbesserung der Zwangssymptome während der Doppelblind-Phase, zwei von vier zeigten eine solche während der unverblindeten Phase. Dramatische, klinisch beeindruckende anhaltende Verbesserungen seien in einer Patientin zu beobachten gewesen, deren Zwangssymptome durch mehrere ‚an-aus‘ Zyklen sowohl unter verblindeten als auch unter offenen Bedingungen deutlich auf die Stimulation angesprochen hätten. Zusätzlich habe diese Patientin auch unerwartete, plötzliche, sehr beeindruckende Stimmungsänderungen mit einer klaren Hebung

der Stimmung während der akuten Stimulationsapplikation gezeigt, die auch bei Stimulationsunterbrechung sofort wieder gesunken sei.

Die Langzeit-Stimulation „produced dramatic reductions in depression and OCD symptom ratings“, wenn auch die Wirkung auf die Zwangssymptomatik, sowohl während der Stimulation, als auch bei plötzlicher Unterbrechung der Stimulation, als stabiler einzuschätzen sei. Ein ‚altes‘ Problem taucht auch hier wieder auf, wenn Abelson et al. zugestehen:

„We could not determine the exact relationship between the mood and OCD changes, although both the clinician rater and the subject thought that each was directly and independently affected by stimulation.“

Manifestierte sich die Wirkung der Stimulation auf die Stimmung teilweise innerhalb von Minuten bis Stunden, wohingegen die Verbesserung der Zwangssymptomatik im Schnitt erst nach drei Wochen, in einem Fall aber schon innerhalb der ersten Woche, sichtbar gewesen sei, glauben Abelson et al. dennoch, dass die „OCD benefits were direct effects and not secondary to the impact of DBS on mood or general anxiety“.

Mit Blick auf den Wirkungsmechanismus der tiefen Hirnstimulation bei Zwangserkrankung vermuten auch sie mit Verweis auf Modells Artikel von 1989 letztlich wieder, dass „DBS may have interrupted white projections between orbitofrontal cortex and thalamus, leading to decreased orbitofrontal activity in a manner similar to that proposed for capsulotomy.“

Angesichts der hervorstechenden Stimmungshebung, die Abelson et al. als Wirkung der Stimulation beobachtet hatten, spekulieren sie schließlich:

„DBS may also offer considerable promise for the treatment of mood disorders, although optimism here is tempered by the fact that depressions in our patients did recur during stimulation despite sustained OCD improvement.“

## **II. 3. Die tiefe Hirnstimulation in der Behandlung der Depression**

### **II. 3. 1. Affektive ‚Nebenwirkungen‘ in der Behandlung der Bewegungsstörungen**

Dass die tiefe Hirnstimulation gravierende affektive Auswirkungen haben kann, zeigten die wachsenden Erfahrungen mit der tiefen Hirnstimulation zur Behandlung der Bewegungsstörungen.

#### ***Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation***

*Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation* titelten Bejjani et al. schon 1999 im *New England Journal of Medicine*.

Unmittelbar nach Beginn der Hochfrequenzstimulation der linken Substantia nigra im Rahmen der Behandlung ihres Morbus Parkinson hatte eine Patientin tiefe Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Lebensüberdruß sowohl in Mimik mit Tränen als auch in Worten ausgedrückt, die 90 Sekunden nach Beendigung der Stimulation verschwanden, wobei sich die Patientin während der nächsten fünf Minuten in einem leicht hypomanen Zustand befunden habe, in dem sie lachte und mit dem Untersucher scherzte.

Tatsächlich bestätigte sich bei mit dem Einverständnis der Patientin vorgenommenen wiederholten Testung an zwei verschiedenen Tagen die Reproduzierbarkeit dieser Phänomene. Da die neuronalen Netzwerke, so Bejjani et al., die in diesem speziellen Fall beteiligt gewesen seien, „have not been clearly identified“ – wenn sich auch Neurone mit Norepinephrin, Serotonin und Dopamin und Neurotransmitter, von denen angenommen werde, dass sie bei der Depression ‚beteiligt‘ seien, in der Substantia nigra befinden – spekulierten sie:

„Stimulation may have affected the activity of nigral GABAergic neurons innervating the ventral nuclei of the thalamus which project to the prefrontal and orbitofrontal cortexes. Dysfunction of these systems has been implicated in mood disorders“.

In der an den Editor gerichteten Antwort auf Bejjanis Mitteilung der durch Stimulation der Substantia nigra induzierten vorübergehenden Depression, berichteten Kumar, Krack und Pollak von einem durch Stimulation des Nucleus subthalamicus ausgelösten Lachens in zwei ihrer Parkinson-Patienten:

Mit steigender Stimulationsamplitude hätten die Männer „a feeling of well-being“ beschrieben, bei weiterer Amplitudensteigerung erregten ganz und gar nicht humorvolle Bemerkungen „imaginative associations, smiling, and repeated bursts of highly contagious, natural sounding laughter, which, although embarrassing because of its inappropriate nature, was accompanied by merriment.“

Da gegenwärtige Modelle der Funktion der Basalganglien suggerierten, dass „cortical basal ganglionic loops that include the subthalamic nucleus and adjacent substantia nigra might also affect associative and limbic function“, legten diese Beobachtungen nahe,

„that the subthalamic nucleus is part of a neuronal network that may influence the emotional state and cause laughter – or depression, as reported by Bejjani et al.“

### ***Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation***

Ausführlich sollten Krack, Kumar et al. diesen Fall noch einmal unter dem Titel *Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation* 2001 in den *Movement Disorders* besprechen. Ihre Schlussfolgerung zwei Jahre später bleibt, dass der Nucleus subthalamicus mit seinen sensomotorischen, kognitiven und limbischen Anteilen auch in ‚psychomotorischer Regulation‘ beteiligt sein müsse, aber:

„It remains speculative as to whether or not STN hyperactivity is important in the physiologically reduced psychomotor activity associated with fear or pain and the pathologically reduced psychomotor activity seen in neuropsychiatric syndromes such as abulia or akinetic mutism, or in psychiatric disease such as depression or catatonia. Likewise, STN hypoactivity may play a key role in the physiologically increased psychomotor activity associated with laughing or euphoria and in psychiatric disease associated with hyperactivity such as mania,

hypersexuality and addiction. STN stimulation seems to affect not only the motor, but also the limbic and associative loops. The STN may be involved in the regulation of affective, behavioral, cognitive, and motor self-control.”

Unter dem Titel *Behavioral and mood changes associated with bilateral stimulation of the subthalamic nucleus: a consecutive series of 98 Parkinsonian patients* berichtete die französische Gruppe um Funkiewiez 2001 in *Neurology* :

„depression score remained unchanged in half of the patients and improved in 41% at 3 months and 36% at 12 months. Apathy occurred in 16% of patients at 3 months and 21% at 12 months, versus 8% before surgery. [...] A psychotic episode occurred in 3 patients. One patient died by suicide and 3 attempted suicide. During the first 3 months hypomania occurred in 3 patients and mania in 1. Two patients had one brief episode of impulsive aggressive behavior.”

Ihre Schlussfolgerung lautet aber: „Apart from apathy, psychiatric events are relatively rare after STN stimulation [...] a direct involvement of the STN in the genesis of psychiatric events is dubious.”

#### ***Secondary mania following subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease***

Kulisevsky et al. vermuteten in ihrer in Hinblick auf drei Fälle gemachten Mitteilung *Secondary mania following subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease*, im April 2001 in *Neurology* erschienen, wieder:

„STN has connections with subcortical limbic structures and accumulating evidence indicates that discrete damage to these neural circuits plays a role in the pathogenesis of depression and mania. [...] Target search through diencephalic midbrain nuclei for localizing the better electrode placement, or electrical stimulation in the vicinity of the ventral tegmental area can transiently modify subcortical circuits involved in mood regulation.”

In ihrem Artikel *Which symptoms of anxiety diminish after surgical interventions for Parkinson's disease?* gingen Higginson et al. 2001 der Frage nach, inwiefern die auch schon bei der Pallidotomie beschriebene

Angstreduktion tatsächlich als eine direkte Reduktion der Angst anstatt nur als Epiphänomen der Verbesserung der Parkinsonsymptomatik zu werten sei. Die Frage zugunsten der ersten Variante beantwortend, zeigen sie sich hinsichtlich einer Erklärung bedacht:

„The exact mechanism of the reduction of subjective symptoms is unclear. Limbic (emotional), associative (cognitive), and motor circuits are parallel but segregated, but they converge in the basal ganglia. In addition to limbic, associative, and motor circuits being in close proximity to each other, which raises the possibility that lesions or current spread might encroach on neighboring circuits, there is opportunity for cross-talk between the segregated circuits. Inferring that anxiety reduction after basal ganglia or thalamic surgery reflects alterations in basal-ganglia-thalamocortical circuit activity requires caution.”

Dennoch müsse letzteres gerade angesichts der Ergebnisse funktioneller Bildgebung in Betracht gezogen werden, die wiederum als so komplex erscheinen, dass die Stimulation des Pallidum wie in dem 2000 in *Brain and Cognition* erschienenen Fallbericht von Miyawaki et al. *The behavioral complications of pallidal stimulation* gezeigt, letztlich auf Regionen ‚flussabwärts‘ der Basalganglien wirke:

„stimulation may have apparently opposite effects (excitation or inhibition) on limbic, associative and motor circuits.“

### ***Behavioral disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation***

Von psychiatrischen ‚Nebenwirkungen‘ der tiefen Hirnstimulation wie Depression, Angst und emotionaler Labilität, die in ihrer genauen Genese nicht geklärt seien, berichteten 2002 auch Houeto et al. unter dem Titel *Behavioral disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation*.

### ***Depression leading to attempted suicide after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's Disease***

Dass die neu aufgetretene Depression in den drei von ihnen beobachteten Fällen, die in einem Fall bis zum Selbstmordversuch führte, bei stabiler Medikation vor und nach Stimulation nicht aus einem Entzugsphänomen dopaminergener Substanz resultieren könne, glaubten Doshi et al. in ihrem ebenfalls 2002 in den *Movement*

*Disorders* erschienenen Bericht *Depression leading to attempted suicide after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's Disease* :

„Hence we feel that depression is due to STN stimulation or stimulation of surrounding structures.“

***Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease***

Romito et al. erregten im selben Jahr mit ihrer Beobachtung *Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease* in den *Movement Disorders* für Aufsehen, eine Beobachtung die sie selbst als „intriguing glimpse of the neuronal circuits possibly involved in depressive and manic disorders“ bezeichneten.

***Manic Episode With Psychotic Symptoms Induced by Subthalamic Nucleus Stimulation in a Patient With Parkinson's Disease***

Dass eine durch subthalamische Stimulation hervorgerufene manische Phase sogar von psychotischen Symptomen begleitet sein könne, erwies Herzogs et al. *Manic Episode With Psychotic Symptoms Induced by Subthalamic Nucleus Stimulation in a Patient With Parkinson's Disease*, ebenfalls 2003 in den *Movement Disorders* abgedruckt, und lenkte zudem Aufmerksamkeit auf eine andere wichtige Problematik:

„Remarkably, manic symptoms did not immediately change in response to switching stimulation on and off. This may indicate that contrary to motor symptoms, changes in the limbic circuit takes longer to become efficacious and are not instantly reversible.“

***Deep brain stimulation of the Subthalamic Nucleus Enhances Emotional Processing in Parkinson's Disease***

Auf der fraglichen Grundlage, dass „because DBS mimics lesioning of the target, patients with PD with implanted DBS electrodes offer a unique opportunity to investigate the contribution of the basal ganglia to higher-order behavior in humans by reversible, experimental inactivation“, kamen Schneider et al. 2003 in *Deep brain stimulation of the Subthalamic Nucleus Enhances Emotional*

*Processing in Parkinson Disease* zu dem Ergebnis eines eigentlich antidepressiven Effektes der Stimulation des Nucleus subthalamicus.

Das überrasche zwar im Licht mehrerer Berichte über verstärkte Apathie, Depression, oder Angst als vorübergehender psychiatrischer Vorkommnisse nach subthalamischer Stimulation erst einmal, sei aber darauf zurückzuführen, dass jene negativen neuropsychiatrischen Symptome zumeist während der ersten postoperativen Wochen im Rahmen der Reduktion dopaminerger Medikation aufgetreten seien, und als ihre ‚offensichtliche Erklärung‘ daher eine Art Entzugssyndrom zu gelten habe. Der stimmungssteigernde Effekt der STN-Stimulation „was accompanied by intensified emotional experience, improved processing of emotionally laden information, and enhanced self-reported well-being“, was in den Augen Schneiders et al. die Hypothese stütze, dass STN-Stimulation nichtmotorische limbische durch die Basalganglien verlaufende und zum präfrontalen Kortex projizierende Kreisläufe enthemme.

Die Ergebnisse unterstrichen nicht nur die „importance of the STN in the neurobiologic network of emotion processing and affect regulation“, sondern unterstützten auch die Idee eines „common pathophysiologic principle in neuropsychiatric and movement disorders“ und biete daher „new clues about the neurobiologic bases of emotion and mood disorders.“

### ***Pseudobulbar crying induced by stimulation in the region of the subthalamic nucleus***

In ihrem 2004 publizierten Fallbericht *Pseudobulbar crying induced by stimulation in the region of the subthalamic nucleus* überlegten Okun et al.:

„The reason this pseudobulbar crying occurs as a result of DBS in the region of the STN is unclear. At present the mechanisms underlying the beneficial effects of DBS are also not understood. Two potential mechanisms have been proposed. In one it is argued that DBS acts similar to a lesion. Lesions in STN have been reported coincident with emotional change. In our case DBS could have inhibited neuronal activity, decreasing STN output and resulting in pseudobulbar crying as a release phenomenon. The release is manifested as an affective response (abnormal outward emotion), but not a change in mood or the perception of emotion.

An alternative hypothesis is that DBS increases output from the stimulated structure by activating fibres projecting from the site of stimulation. In our case this would result in activation in the medial portion (associative and limbic areas) of the STN increasing output to cognitive and mood related circuits that could also account for the present observations. This hypothesis, however, is difficult to embrace because mood was not affected in this case.”

Dass auch die alternative Stimulation des Globus pallidus internus je nach exakter Lage der Elektrode zu Stimmungsaufhellung oder -verdüsterung führen könne, zeigte eine weitere kleine Studie von Okun et al. *Mood changes with deep brain stimulation of STN and Gpi: results of a pilot study* von 2003.

#### ***Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders***

Eine erstaunlich hohe Prävalenz mit 4,3% von Selbstmorden nach tiefer Hirnstimulation in der Behandlung verschiedener Bewegungsstörungen, die auch unabhängig von der Wahl der Zielstruktur (STN, Gpi, Nucleus ventralis oralis anterior, Nucleus ventralis intermedius) gewesen sei, zeigte sich als Ergebnis einer 10jährigen Beobachtung von 140 Patienten, die Burkhard et al. 2004 unter dem Titel *Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders* in *Neurology* publizierten.

In der 2005 publizierten Korrespondenz erinnerte Albanese an die zu Burkhard's Studie gerade gegensätzlichen Ergebnisse seiner eigenen zusammen mit Daniele schon 2003 im *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* veröffentlichten Studie *Cognitive and behavioral effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease*, und bezweifelte somit die Repräsentativität der Ergebnisse Burkhard's.

In ihrer Übersichtsarbeit *Effect of subthalamic stimulation on mood in Parkinson's disease: evaluation of previous facts and problems*, 2005 in der *Neurosurgery Review* publiziert, kommen Takeshita et al. zu dem Schluss, dass angesichts der anscheinend höheren Häufigkeit antidepressiver Wirkungen die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus antidepressive Wirkung habe. Die Widersprüchlichkeit der Studien wissen aber auch sie letztlich nur durch

Vermutungen zu ‚erklären‘. So sei bei einer Amplitude von im Schnitt 3 V bei einer Größe des STN von ca. 158 mm<sup>3</sup> eine Stimulation umliegender Strukturen bei gegenwärtiger Technik kaum vermeidbar, wie sich auch eine differentielle Stimulation der motorischen und nicht-motorischen Bereiche des STN derzeit nicht erreichen lasse.

Dass die Problematik der den psychisch-psychiatrischen ‚Neben‘-Wirkungen zugrundeliegenden neuronalen Kreisläufe und die Art ihrer Beeinflussung durch die tiefe Hirnstimulation im Bereich des Thalamus in der Behandlung der Bewegungsstörungen noch unverstanden bleibt, belegt auch der 2005 in *Minerva Medicine* erschienene Artikel Rodriguez et al. ***Mood and cognitive changes with deep brain stimulatın. What we know and where we should go.***

### **II. 3. 2. Das Kreislauf-Modell ‚Affektiver Störungen‘**

Kortiko-striato-thalamokortikale Interaktion ist sicherlich in der Pathoneurophysiologie ‚Affektiver Störungen‘ wie Depression, Manie etc. impliziert, wie auch andere limbische Elemente wie Amygdala, Hippocampus, und die Hypothalamus-Hypophysen-Achse eine Rolle spielen werden angesichts der Tatsache, dass Symptome ‚Affektiver Störungen‘ kognitive, motorische, emotionale und neuroendokrinologische Komponenten mit ihren jeweiligen mehr oder minder spezifischen neuronalen Kreisläufen beinhalten.

In ihrem wiederum als Rationale der Anwendung der tiefen Hirnstimulation in der Behandlung der Depression aus früheren Konzeptionen synthetisierten Kreislauf-Modell ‚Affektiver Störungen‘, differenzieren Kopell, Greenberg und Rezai eine dorsale und eine ventrale, sowie eine modulatorische Komponente.

Die dorsale, insbesondere an den motorischen und kognitiven Aspekten der affektiven Störungen beteiligte Komponente, beinhalte den präfrontalen Kortex, dorsale Bereiche des anterioren Gyrus cinguli und prämotorische Kortexareale; sie habe Zugang zum dorsalen Striatum und verlaufe über ihre Projektionen vom dorsomedialen Pallidum zum Thalamus.

Die ventrale, an den ‚affektiven Aspekten der Depression‘ beteiligte Komponente, beinhalte das subgenuale vordere Cingulum (Gebiet 25 nach Brodmann), orbitofrontalen und Insel-Kortex mit Interaktion mit dem ventralen Striatum durch das mediale/rostrale Pallidum und den Thalamus.

Die modulatorische Komponente beinhalte das prägenuale vordere Cingulum, Amygdala und die Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HHA). Sie reguliere die relative Aktivität der ventral-dorsalen Komponente und unterliege den neuroendokrinen Aspekten der Symptome ‚Affektiver Störungen‘.

Die Amygdala-HHA und das prägenuale vordere Cingulum modulierten die Beziehung von ventraler und dorsaler Komponente durch die Tendenz der Amygdala zur Aktivierung der ventralen Komponente zu führen und durch die inhibitorischen Projektionen des prägenualen vorderen Cingulums zu beiden Komponenten. Der Hippocampus wiederum, moduliere die Aktivität der HHA.

Im Hinblick auf die endokrinen Aspekte der Depression, regulierten Verbindungen zwischen kortikomedialer Amygdala und dem Hypothalamus durch die Stria terminalis die Freisetzung von Kortisol und Epinephrin in Relation zu emotionalen Stimuli. Verbindungen der basolateralen Amygdala mit den Basalganglien, indirekt durch Verbindungen wie dem ventralen amygdalofugalen Weg und direkten kortikalen Verbindungen, beeinflussten skeletomotorische Motivation und Verhalten in Reaktion auf emotionale Stimuli.

Im Rahmen eines solchen Modells der ‚multiplen Kreisläufe‘ für ‚Affektive Störungen‘, bestehend also aus einem ventralen emotionalen/limbisch-thalamokortikalen Kreislauf mit Cingulum, orbitofrontalem Kortex und den anterioren/dorsomedialen Thalamuskernen; einem dorsalen kognitiven thalamokortikalen Kreislauf mit präfrontalem, prämotorischen Kortex, Gyrus cinguli und den anterioren/dorsomedialen Thalamuskernen; und einem modulierenden Kreislauf mit Amygdala und HHA, könnte fehlerhafte Transmission durch veränderte ‚Level‘ der Erregbarkeit und zeitlicher Strukturierung („temporal patterning“) der Aktivität in parallelen, aber miteinander verbundenen kortikostriatalen-thalamo-kortikalen Kreisläufen, zu depressiven Symptomen führen.

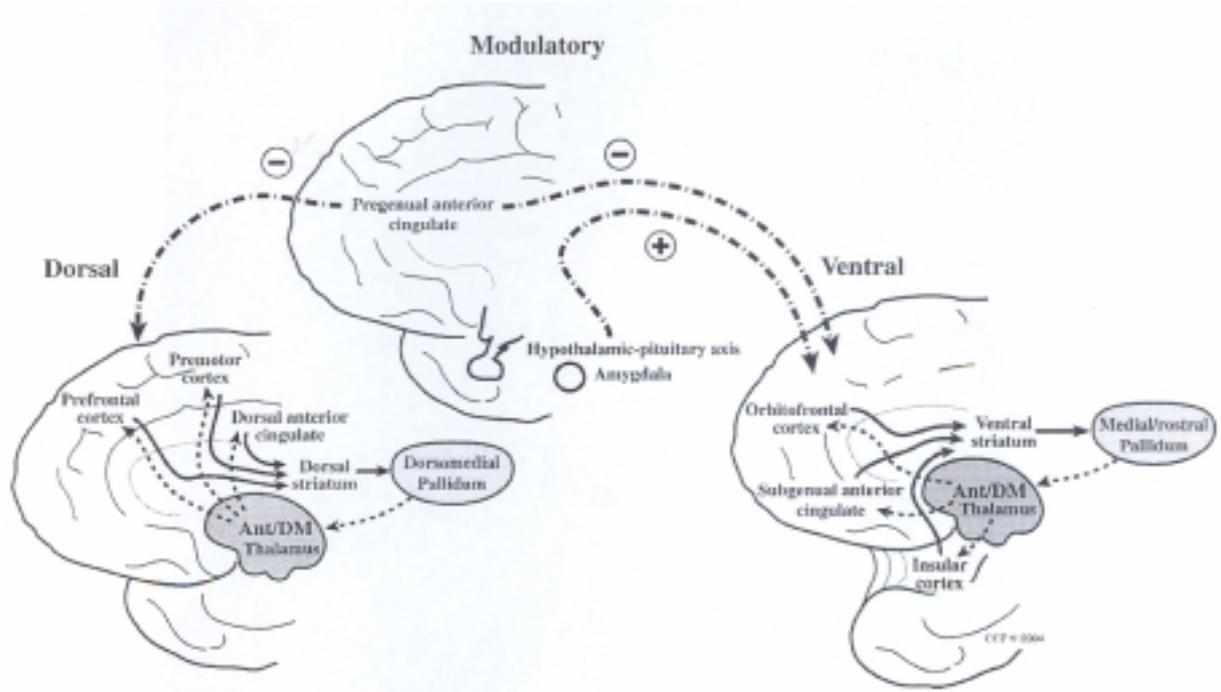


Abbildung 55: Das Kreislauf-Modell ‚Affektiver Störungen‘ von Kopell, Greenberg und Rezaei.

Nach funktionellen Bildgebungsstudien scheine eine relative Aktivitätssteigerung der ventralen Komponente und Hypoaktivität der dorsalen Komponente in der Depression vorzuliegen.

Reziproke inhibitorische Verbindungen von dorsaler und ventraler Komponente, zusammen mit Amygdalahyperaktivität und abnormaler Aktivität des Hippocampus könnten nach Kopell, Greenberg und Rezaei dieses allgemeine zu depressiven Symptomen führende Verhältnis bewirken.

Mit Hinblick auf die therapeutischen Möglichkeiten sollte daher eine Kombination von Deaktivierung der ventralen Komponente, Inhibition der Amygdala, Stimulation (oder Protektion) des Hippocampus etc. sinnvoll sein.

Wirke die tiefe Hirnstimulation durch Aktivierung der axonalen Fasern in der Umgebung der stimulierenden Elektrode, könnte, obiges Modell vorausgesetzt, Stimulation in einem Gebiet, in dem Fasern der ventralen und dorsalen Komponente konvergieren, wie das ventrale Crus anterius der Capsula interna und die Region des Nucleus accumbens, zu einer Unterbrechung der „temporal

encoding patterns“ des pathologischen Zustandes, der die Symptome der Depression hervorrufe, bewirken.

So könnte Stimulation in einem Konvergenzgebiet exzitatorischen ‚Input‘ zur dorsalen Komponente bereitstellen, und, via simultaner Exzitation der reziprok inhibitorischen Verbindungen von ventraler und dorsaler Komponente, in einem letztlich inhibitorischen ‚Input‘ zur ventralen Komponente führen und das System so in einen balancierteren, oder normaleren Zustand zurückführen.

### **II. 3. 3. *Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression***

Auf der Grundlage ihrer früheren Studien, die auf die Rolle einer Überaktivität der Region des subgenualen Cingulums (Gebiet 25 nach Brodmann) in der Pathophysiologie der Depression gewiesen hatten, publizierten Mayberg et al. im März 2005 in *Neuron* ihre Erfahrungen mit der Stimulation dieser Struktur in sechs Fällen schwerer Depression unter dem Titel *Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression*.

Mit einem Konzept der Depression als „system dysfunction“ hatte sich nach den Ergebnissen ihres Artikels *Modulating limbic-cortical circuits in depression: targets of antidepressant treatments*, 2002 in den *Seminars of Clinical Neuropsychiatry* erschienen, und Goldapples 2004 in den *Archives of General Psychiatry* veröffentlichten Artikels *Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment specific effects of cognitive behavioral therapy*, für Mayberg et al. natürlich die Frage gestellt „whether DBS could be used to modulate pathological brain circuits in depression“.

Das Beginnen der Stimulation habe in allen sechs Patienten unmittelbare und in weiteren Kurzzeittestungen reproduzierbare Wirkung gezeigt:

„All patients spontaneously reported acute effects including, sudden calmness or lightness’, ‚disappearance of the void’, sense of heightened awareness, increased interest, ‚connectedness’, and sudden brightening of the room, including a description of the sharpening of visual details and intensification of colors in response to electrical stimulation.“

Die unter längerer Stimulation des subgenualen Cingulums beobachtete klinische Verbesserung der depressiven Symptomatik habe sich während einer in einem Fall durchgeführten verblindeten Phase ohne Stimulation zunächst zwei Wochen gehalten. Sei auch in der dritten und vierten Woche die Stimmung noch euthym und stabil geblieben, so habe sich eine zunehmende Verhaltensänderung mit Verlust der Initiative, verminderter Konzentrationsfähigkeit abgezeichnet. Da die Wiederaufnahme der Stimulation danach wiederum zu einer Normalisierung der Symptomatik geführt habe, zeigten diese Ergebnisse, dass die Stimulation des Gebietes Cg25 zu Langzeitverbesserungen auch nach Abbruch der Stimulation führten, wohingegen die ‚kognitiven‘ Aspekte der Depression, wie Konzentrationsschwäche, Apathie, zwar auch eine Verbesserung zeigten, aber diese Wirkungen „appear to have a different biology and kinetics“.

Letztlich zeigten vier der sechs Patienten am Ende des sechsten Monats bei unverändert beibehaltener Medikation eine wesentliche Verbesserung ihrer bisher therapierefraktären Depression.

Diese sei in der PET mit einer reduzierten Aktivität des Cg25, des Hypothalamus und des medialen frontalen/orbitofrontalen Kortex, sowie gesteigerter Aktivität der präfrontalen Region 9 nach Brodmann, des Hirnstamms und des dorsalen Cingulums (Cg24) assoziiert gewesen. Dass diese Veränderungen des regionalen Blutflusses, die in den beiden früheren Studien jeweils als Effekte der medikamentösen Behandlung bzw. der kognitiven Verhaltenstherapie beobachtet wurden widerspiegelten, zeige

„that Cg25 WM DBS acts at a critical node of a distributed mood-regulatory network involved in major depression.“

Die Tatsache, dass die vorbestehende Hyperaktivität des subgenualen Cingulums bei frontaler Hypoaktivität im Gegensatz zu der von Drevets et al. 1997 beschriebenen Hypoaktivität der subgenualen medialen präfrontalen Region steht, führt Mayberg zu der Vermutung, dass diesem Gegensatz „important differences across subtypes of depression“ unterliegen könnten, die sich später

vielleicht als „potentially relevant to the pathophysiology of major depressive disorders and perhaps their treatment“ erwiesen.

Sei auch der Wirkungsmechanismus der tiefen Hirnstimulation noch immer unverstanden, so spielten doch in jedem Fall lokale und entferntere regionale Wirkungen eine Rolle:

„Possible mechanisms include DBS-induced activation of inhibitory GABA-ergic afferents and/or high frequency stimulation induced synaptic or metabolic failure. The remote cortical and brainstem increases could occur as an indirect consequence of trans-synaptic effects in response to decreased activity in Cg 25 or direct anterograde or retrograde activation of WM projections coursing through the stimulation field.

In context of these putative mechanisms, the sudden mood change seen with stimulation in the operating room is consistent with an acute deactivation of a hyperactive Cg25, the region immediately adjacent to the area of stimulation. [...] Early effects of DBS on sleep, energy and motivation also suggest changes in activity of the hypothalamus and brainstem, regions monosynaptically connected to Cg25. The more global changes, i.e. resolution of the depressive syndrome, as well as the prolonged washout time and associated benefit we have observed beyond the cessation of stimulation, may reflect long-term changes in neural network properties as a consequence of prolonged stimulation.”

#### **II. 3. 4. *A patient with a Resistant Major Depression Disorder Treated with Deep Brain Stimulation in the Inferior Thalamic Peduncle***

In der Septemberausgabe der *Neurosurgery* 2005 erschien, mit einem Jahr Verzögerung, schließlich die Fallstudie der mexikanischen Arbeitsgruppe der Neurochirurgen Jiménez und Velasco *A patient with a Resistant Major Depression Disorder Treated with Deep Brain Stimulation in the Inferior Thalamic Peduncle*.

Als Rechtfertigung dieser überraschenden Wahl hatten die Autoren schon im Juli 2003 einen Artikel mit dem bezeichnenden Titel *Neurobiological Background for Performing Surgical Intervention in the Inferior Thalamic Peduncle for Treatment of Major Depression Disorders in Neurosurgery* zur Publikation eingereicht, der dennoch erst in eben derselben Ausgabe wie die auf ihm basierende Stimulationsstudie erscheinen sollte.

***Neurobiological Background for Performing Surgical Intervention in the Inferior Thalamic Peduncle for Treatment of Major Depression Disorders***

Ziel der in diesem Artikel referierten Übersicht neuroanatomischer und neurophysiologischer, insbesondere an Tierstudien gewonnener Aspekte des thalamischen Systems, war es, Evidenz für ein an der Pathophysiologie der Depression beteiligtes inhibitorisches thalamo-orbitofrontales System zu bieten und zu belegen, dass eine pathologische Hyperaktivität sowohl eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Depression spiele, als auch durch Hochfrequenzstimulation der als ‚Pedunculus thalami inferior‘ bezeichneten ‚Hauptfasern‘ dieses Systems ‚behandelt‘ werden könne.

Dieses kleine Bündel Nervenfasern, das den medialen orbitofrontalen Kortex mit den medialen Thalamuskernen verbinde, sei es, das bei ‚erfolgreicher‘ vorderer Capsulotomie oder Subcaudatus-Tractotomie eigentlich getroffen worden sei. Die entscheidende Bedeutung dieser Fasern ergebe sich aus der Rolle, die sie innerhalb des unspezifischen thalamischen Systems spielten, also aus ihrer Beziehung zu den sogenannten ‚unspezifischen‘ Thalamuskernen.

Drei physiologische Systeme seien durch diese Fasern ‚verbunden‘:

Das Thalamisch-Orbitofrontale System (Th-Of), das Nicht-Spezifische Thalamische System (NSTS) und das Aufsteigende Retikuläre Aktivierende System (ARAS). Das Thalamisch-Orbitofrontale System habe eine Doppelrolle inne: eine Ergänzung des ARAS in der Erleichterung selektiver Aufmerksamkeit und eine Antagonisierung des ARAS durch die Erleichterung von Schlaf. Das Nicht-Spezifische Thalamische System, also die Aktivierung des thalamischen Systems (u.a. Ncl. dorsalis medialis, Ncl. centromedianus, Ncl. centrolateralis) durch vielfältige sensorische Modalitäten, sei nun das ‚Verbindungsstück‘ dieser beiden Systeme. Der Kreislauf ‚orbitofrontaler Kortex – nichtspezifischer Thalamus‘ laufe vom kortikalen Brodmann-Areal 11 über den Nucleus accumbens und Nucleus caudatus zum Globus pallidus internus und zur Substantia nigra und schließlich zum dorsomedialen Thalamuskern:

„Therefore, the Th-OF system may be considered part of the NST system projecting to the frontal lobes through the ITP.”

Schädigung dieser Gebiete führe zu perseverativem Verhalten, elektrische Niedrigfrequenzstimulation induziere in der Ratte kortikale Synchronisation begleitet von Schlafzuständen, während Hochfrequenzstimulation zu Desynchronisation und gesteigerter Wachheit führte.

Auch funktionelle Bildgebung führen die Autoren wiederum zur Stützung ihrer Theorie an, denn so lasse sich aus dem beobachteten Hypometabolismus des präfrontalen insbesondere dorsolateralen und subgenualen Kortex' und des dorsomedianen Thalamus' bei Hypermetabolismus des medianen und lateralen orbitofrontalen Kortex', in Hippocampus und Amygdala sowie medialer thalamischer Strukturen und der vorderen Insel, schließen, dass:

„Th-OF and midline thalamic nuclei metabolism, and therefore neuronal activity, are increased in patients with MDD.”

Im Gegensatz dazu seien präfrontaler Kortex und andere frontale subkortikale Regionen einschließlich limbischer Areale und Basalganglien atrophisch. Der im Hippocampus beobachtete Hypermetabolismus lasse sich evtl. im Hinblick auf eine neuronale Regeneration als Versuch der Kompensation von in Depression auftretender Degeneration und Verlust von Neuronen erklären.

Die Serotonin-Hypothese der Depression aufgreifend, vermuten die Autoren, dass insbesondere das Zusammenspiel von medialem präfrontalen Kortex und den dorsalen Raphekernen, den anatomischen Strukturen mit der höchsten Konzentration an Serotoninrezeptoren, in der pathophysiologischen Genese der Depression beteiligt sein könnte.

Normalerweise hemmten die pyramidalen Neurone des medianen präfrontalen Kortex durch absteigende GABAerge Bahnen die Serotonin-Ausschüttung der dorsalen Raphekerne, wobei wiederum die dorsalen Raphekerne zum medialen präfrontalen Kortex projizierten und die pyramidalen Zellen hemmten – „closing

an autoregulatory orbitofrontal-dorsal raphe loop for control of serotonin secretion“.

Die Depression sei nun eine ‚Serotonin-Dysregulations-Erkrankung‘:

„Dysregulation begins as overactivity of medial prefrontal cortex that inhibits 5-HT release from dorsal raphe neurons which liberates and further increases medial prefrontal cortex overactivity.“

Chirurgische Eingriffe am orbitofrontalen Kortex beendeten daher wahrscheinlich diese inhibitorische Aktivität.

Könnten die Läsionen für die Depressionsbehandlung an ‚beiden Enden‘ des Thalamisch-Orbitofrontalen Systems, also sowohl am orbitofrontalen Kortex als auch am nichtspezifischen Thalamus gesetzt werden, so sei die letztere Variante im Hinblick auf erforderliche Läsionsgröße und Selektivität die elegantere Wahl, und die elektrische Stimulation des Pedunculus thalami inferior dazu die reversible und modulierbare Alternative.

***A patient with a Resistant Major Depression Disorder Treated with Deep Brain Stimulation in the Inferior Thalamic Peduncle.***

Die unter Federführung von Jiménez vorgestellten Ergebnisse der Fallstudie einer 49jährigen, seit 20 Jahren depressiv erkrankten Frau mit gleichzeitiger emotional-instabiler Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ, sollten dann als „promising results of electrical stimulation of the inferior thalamic peduncle to treat recurrent unipolar depression“ diese Theorie, mit der der Eingriff zuerst gerechtfertigt werden sollte, weiter stützen.

Tatsächlich habe Velasco in den 1970ern schon einen Versuch einer neurochirurgischen Behandlung der Depression durch Zertrennung des Pedunculus thalami inferior und damit durch Unterbrechung der dem Kreislauf ‚nichtspezifischer Thalamus - medialer orbitofrontaler Kortex‘ angeblich zugrundeliegenden Fasern „with favorable results“ durchgeführt, was aber „mainly because of the status of neurosurgical procedures in the treatment of mental disorders at that time“ nicht habe weitergeführt werden können.

Die nach stereotaktischer bilateraler Implantation der acht-Kontaktelektroden (1-2 im Nucleus ventromedialis hypothalami, 3-4 in der Fornix, 5-6 im Pedunculus thalami inferior, 7-8 im Nucleus reticularis polaris) vorgenommene Stimulation zur Suche nach den Kontakten, deren Stimulation die entsprechende elektrophysiologische Antwort geben und durch die Patientin als Besserung ihrer Stimmung erlebt werde, führte zur Auswahl der im PTI implantierten Kontakte, da die Stimulation der Kontakte 4-5, 5-6, 6-7, 7-8 zwar nicht zu der bei Stimulation der Kontakte 1-2 sowie 2-3 beobachteten gesteigerten Ängstlichkeit geführt hätten, sondern im Gegenteil eine angenehme Empfindung mit verminderter Angst hervorriefen, die niedrigste Amplitudenschwelle von 2,0 V aber eben mit den Kontakten im Pedunculus thalami inferior habe erreicht werden können.

Bemerkenswerterweise hatte aber schon die alleinige Implantation dieser acht Kontakte zu einer ‚dramatischen‘ Verbesserung der depressiven Symptomatik, die sogar eine weitere antidepressive Medikation erübrigte, geführt.

Die nach achtmonatiger bipolarer Stimulation über die ausgetauschte Vier-Kontaktelektrode vorgenommene doppelt verblindete Beendigung der Stimulation habe nicht zu einer Wiederverschlechterung der seit Elektrodenimplantation stabilen Stimmung geführt.

Da dennoch eine zunehmende Verschlechterung innerhalb der ‚Global Assessment of Functioning‘-Punktwerte deutlich gewesen sei, habe man sich zur Fortsetzung der Stimulation entschieden, und nach zwanzig Monaten sei die Verbesserung der depressiven Symptomatik weiterhin konstant geblieben.

Eine Erklärung für den ‚verzögerten‘ Effekt der Stimulationsbeendigung, ist in den Augen von Jiménez et al. ein durch die Stimulation induziertes „rearrangement in the regulatory process of different neurotransmitters“ oder aber auch „that the presence of elektrodes and subsequent ITP electrical stimulation disrupted overactivation of orbitalfrontal cortices“ – also genau das, was Velasco et al. als Rationale für den Eingriff herausgearbeitet hatten.

Die kritischen **Kommentare** Nuttins, Kellys, Rezais und Cosgroves im Anschluss an beide Artikel überraschen nicht.

Sieht Kelly hier einzig und allein die Wirkung eines Placeboeffekts am Werk, so erinnert Rezai angesichts der starken Abhängigkeit der theoretischen Überlegungen Valescos von Tierstudien:

„While the results of the rat studies certainly raise some interesting areas for future research, we must be mindful of the trap the earliest pioneers of psychiatric surgery fell into regarding animal data: animal behavior is in no way a substitute or analogous to actual human psychiatric manifestations. The data is merely a hint of areas to be explored in human models.”

Die a priori-Vorraussetzung der tiefen Hirnstimulation als reversibler Variante der Ablation war insbesondere Cosgrove ein Dorn im Auge:

„Unfortunately, DBS is not a reversible equivalent to ablation. Stimulation of gray matter nuclei and white matter pathways is not the same as ablation of those same anatomic areas.”

Nuttin betont schließlich die offensichtliche Problematik, dass angesichts der unmittelbar nach Elektrodenimplantation eingetretenen Verbesserung der depressiven Symptomatik bei zusätzlich fehlender Verschlechterung nach Stimulationsunterbrechung, es nicht nur unwahrscheinlich ist, dass die elektrische Hochfrequenzstimulation den Behandlungserfolg erzielte – wie der Titel des Artikels natürlich suggerieren soll – sondern, dass aufgrund der acht verschiedenen durch die Implantation gesetzten Mikroläsionen nicht einmal die von den Autoren propagierte herausragende Rolle des Pedunculus thalami inferior belegt ist.

Diese Struktur erweise sich jedoch zunehmend als „new interesting target“ da, so berichtet Nuttin, Jiménez et al. schon auf dem Treffen der European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery 2004 in Wien einen Bericht über die erfolgreiche Behandlung von Zwangsstörung [!] mit tiefer Hirnstimulation des Pedunculus inferior thalami in vier Fällen vorgetragen haben.

Anstelle Skepsis und den Wunsch nach weiterer Erklärung zu erregen, führt diese Wahl der selben Struktur für Depression und Zwangsstörung Nuttin zu der Spekulation:

„It may well be that both conditions, treatment-refractory major depression disorder and treatment-refractory OCD, can be treated with a similar target.“

Warum? Ist in Nuttins Augen die Pathophysiologie in beiden Fällen exakt dieselbe, bei doch verschiedener Phänomenologie? Oder geht es Nuttin gerade im Hinblick auf die Zwangsstörung gar nicht um eine symptom-spezifische Behandlung ?

Meyerson liest in den Ausführungen von Jiménez und Velasco ausdrücklich eine Spezifitätsbehauptung des PTI als Zielstruktur der Depressionsbehandlung:

„The authors further infer that their target seems to be symptomspecific, i.e. it is directly and selectively related to depression in contrast to the multisymptomatic effects of interventions in the anterior capsules or cingulum.“

Aber weshalb sollten die Autoren dann diese angeblich so spezifische Struktur in der Behandlung der Zwangsstörung verwenden? Der Anspruch ihres Wiener Vortrages scheint es nicht gewesen zu sein, ‚nur‘ die depressive Begleitsymptomatik zu lindern. Dass sich Meyerson mit seiner Interpretation einer Spezifitätsbehauptung dennoch täuscht, zeigt die Besinnung auf die im Kreislauf ‚nichtspezifischer Thalamus - medialer orbitofrontaler Kortex‘ gesehene theoretische neurobiologische Grundlage für die Wahl des PTI.

Nicht aus Zufall verweisen Jiménez und Velasco auf den 2003 in den *Neurosurgery Clinics of North America* von Jeanmonod et al. publizierten Artikel *Neuropsychiatric thalamocortical dysrhythmia: surgical implications*.

### ***Neuropsychiatric thalamocortical dysrhythmia: surgical implications***

In diesem Artikel sollten physiologische Einzelzelleableitungen sowie Magnetenzephalographiestudien Belege für eine *Thalamokortikale Dysrhythmie* genannte ‚Grundstörung‘ affektiver Störungen, Angst- und Zwangsstörungen, als

auch psychotischer Störungen bieten, also „for the existence of a set of neuropsychiatric disorders characterized by localized and protracted low-frequency spontaneous recurrent activation of the thalamocortical system“:

„This condition, labeled thalamocortical dysrhythmia (TCD), underlies certain chronic psychotic, affective, and anxiety disorders as well as obsessive-compulsive disorder (OCD) and impulsive control disorder (ICD).“

Durch verschiedene Mechanismen komme es zu einer ‚Hyperinhibition‘ des Thalamus, was in einer Hyperpolarisation thalamischer Zellen resultiere. Diese Hyperpolarisation sei wiederum Ursache einer ‚Deinaktivierung‘ von Calcium T-Kanälen und führe damit zu ‚low treshold calcium spikes‘ der thalamischen Zellen:

„Neurons in such a state impose a slow rhythmicity to the thalamocortical loops they are part of, being locked in the theta low-frequency domain by their ionic properties. Recurrent divergent corticothalamic and reticulothalamic projections back to the thalamus provide the necessary coherent diffusion of these frequencies to various related cortical areas.“

Eine Aktivität, die Jeanmonod et al. direkt durch intraoperative Mikroelektrodenableitung und indirekt durch magnetenzephalographische Aufzeichnung einer verstärkten kortikalen Aktivität im niedrigfrequenten Theta-Band demonstrieren. Schließlich komme es durch asymmetrische kortikokortikale GABAerge kolaterale Inhibition zur Entstehung von kortikalen Hoch-Frequenz Gebieten.

Diese ‚Hyperinhibition‘ scheint nun im Gegensatz zu den früheren Modellen sowohl der Zwangserkrankung, als auch der Depression zu stehen, die eher eine relative Steigerung des thalamokortikalen exzitatorischen ‚Feedbacks‘ beschrieben hatten.

Angesichts der zentralen Rolle wiederkehrender oszillatorischer thalamokortikaler Eigenschaften in der Verwirklichung ‚normaler‘ kortikaler Funktion, schlagen Jeanomonod et al. sogar einen neurochirurgischen Eingriff vor, der ohne Reduktion kortikalen Gewebes und dessen spezifischer

thalamischer Konnektivität ein „reestablishment of normal thalamocortical oscillations“ bewirke:

„It consists of small strategically placed, pallidal and medial thalamic lesions that serve to make subcritical the increased low-frequency thalamocortical recurrent network activity. This result is attained via reduction of both thalamic overinhibition and low-frequency oversynchronization. Thalamic disinhibition is obtained by a lesion in the anterior medial paralimbic pallidum. The medial thalamic lesion is localized in the posterior part of the central lateral nucleus (CLN), where most cells have been shown to be locked in low-frequency production and to have lost their normal activation patterns.”

## **II. 4. Die tiefe Hirnstimulation in der Behandlung von ‚Impulsivität‘ und Aggression**

### **II. 4. 1. *Stimulation of the Posterior Hypothalamus for Medically Intractable Impulsive and Violent Behavior***

Ergebnisse und Rechtfertigung der Anwendung tiefer Hirnstimulation in der Therapie impulsiv-aggressiven Verhaltens bei mentaler Retardierung nach Hirnschädigung publizierten die italienischen Neurochirurgen und Neurologen um Franzini im Sommer 2005 in *Stereotactic and Functional Neurosurgery* unter dem Titel *Stimulation of the Posterior Hypothalamus for Medically Intractable Impulsive and Violent Behavior*.

Ausgangspunkt ihrer Überlegungen war der schon 1970 im *Journal of Neurosurgery* publizierte Artikel von Sano et al. ***Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man***, in dem Sano et al. ihre Konzeption der posterioren Hypothalamotomie als „sedative neurosurgery“ weiterentwickelten.

Nach Aufzeichnung der autonomen und somatomotorischen Reaktionen auf elektrische Stimulation des posterioren Hypothalamus bei 51 Patienten mit gewalttätigem, aggressivem oder ruhelosen Verhalten, hatte Sano ein Gebiet

lokalisiert, das bei Stimulation den höchsten Anstieg von Blutdruck, Tachykardie und maximale Pupillendilatation bewirkte und dieses als „ergotropic triangle“ bezeichnet, da es innerhalb eines vom Mittelpunkt der interkommissuralen Linie, dem rostralen Ende des Aquaeduktes und der anterioren Grenze der Corpora mamillaria gebildeten Dreiecks gelegen habe.

Während elektrischer Stimulation dieses Dreiecks sei es, so berichteten Sano et al., zu einer Desynchronisation im EEG mit hippocampalen Theta-Wellen oder diffusen irregulären Delta-Wellen gekommen. Für die als posteriore Hypothalamie mittels Radiofrequenztechnik gesetzten Läsionen seien die Punkte innerhalb des Dreiecks, die die höchste Affinität zum sympathischen Nervensystem aufwiesen, ausgewählt worden.

Im Rahmen einer Einteilung des Hypothalamus in eine a-parasympathische Zone, eine b-sympathische Zone und c-parasympathische Zone, wobei Stimulation der b-sympathischen Zone Hasen in Rage versetzte, die Zerstörung dieser Zone aber einen ‚seditierten‘ Zustand herbeiführe, vermuteten Sano et al.:

„The area which we have been stimulating and electrocauterizing probably corresponds to the dorsal longitudinal fasciculus of Schütz or the posterior portion of the posterior Hypothalamic nucleus.“

Da nun dieser Fasciculus das wichtigste Faserbündel sei, das die b-sympathische Zone des Hypothalamus mit anderen autonomen Zentren des Hirnstamms etc. verbinde, sei es

„quite probable that destruction of the bundle will result in decrease of sympathicotonia and also decrease of expression of rage which is always accompanied by signs of symphatetic discharge.“

Da desweiteren der Neokortex durch das retikuläre System aktiviert werde, das limbische System aber hauptsächlich durch das ‚hypothalamische aktivierende System‘, der Archikortex durch den posterioren und der Paleokortex durch den anterioren Hypothalamus, und der posteriore Hypothalamus auch durch das retikuläre System auf den Neokortex einwirke, schlussfolgerten Sano et al.:

„Thus, posteromedial hypothalamotomy will result in decrease of activation of the limbic system, especially of the archikortex, and a part of the neokortex. This will exert a profound influence upon emotion, especially upon experience of emotion.”

Gerade in der Dämpfung der emotionalen Empfindungsfähigkeit liegt für Sano et al. daher die Rationale der posterioren Hypothalamotomie bei aggressivem Verhalten, denn es seien schließlich gerade die Emotionen, die zu Handlungen führten – „*Emotion moves us*“:

„Emotion drives us to some affective behavior. If the latter is violent, aggressive, or restless, this will be a serious problem from medical as well as social points of view. To calm down or correct patients with these abnormal behaviors, we have been performing a posteromedial hypothalamotomy by making stereotaxic lesions in the posteromedial part of the hypothalamus.”

Mit Blick auf eine Unterteilung des Zwischenhirns in zwei funktionelle Sektoren, einen ‚ergotropen‘ Sektor und einen ‚trophotropen-endophylaktischen‘ Sektor, erläutern Sano et al., dass zwei Kreisläufe, der ‚prosencephale ergotrope‘ und der ‚prosencephale trophotrope‘ Kreislauf existierten, deren gemeinsame ‚Schlüssel‘-Struktur der Hypothalamus sei:

„The integrated function of ergotropic and the trophotropic circuits is essential not only in autonomic or endocrine activities, but also in expression and experience of emotion. Violent, aggressive, restless behaviors or rage can be regarded as an unbalanced state of these two circuits with dominance of the ergotrophic circuit. To calm down the patients with these behaviors, it would be necessary to produce lesions in the ergotropic circuit to restore balance.”

Die posteriore Hypothalamotomie habe in 95% der Fälle zu bleibenden ‚beruhigenden‘ Effekten geführt.

Erneutes Interesse an Sanos Dreieck, berichten Franzini et al., habe die mit Beginn der 80er Jahre in PET-Studien bemerkte Beteiligung des Hypothalamus an den Attacken chronischen Cluster-Kopfschmerzes geweckt.

Unter dem Titel *Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache* berichtete Franzini zusammen mit Leone 2001 im *New England Journal of Medicine* seine erste Erfahrung mit der Verwendung tiefer Hirnstimulation in Sanos Dreieck, die er in einem 2003 in *Neurosurgery* erschienenen Artikel *Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches* weiterführte.

Da eine erfolgreiche Stimulationsbehandlung des Cluster-Kopfschmerzes mit einer Abnahme metabolischer Aktivität innerhalb des anterioren Gyrus cinguli in PET-Aufnahmen korrelierte, vermuteten Franzini et al. den Wirkungsmechanismus ihrer Behandlung in einer „modulation of the anterior cingulate cortex by deep brain focal inhibition of the posteromedial hypothalamus“.

Genau dies erkläre auch die ursprünglich durch Sano erzielten Ergebnisse und führte Franzini zu der Entscheidung, medikamentös nicht kontrollierbares impulsiv aggressives Verhalten in zwei mental retardierten hirngeschädigten Patienten mit Zustimmung der Eltern, durch Hochfrequenzstimulation von Sanos Dreieck zu behandeln.

Habe im ersten Patienten, einem 36jährigen Mann mit perinataler Anoxie, mentaler und motorischer Retardierung sowie myoklonischer Epilepsie, der eine unkontrollierbare impulsive Gewalttätigkeit, Aggression und Selbstdestruktivität gezeigt habe, bei ‚ruhigerem‘ ‚kooperativerem‘ Verhalten zwei Wochen nach Stimulationsbeginn (185 Hz, 1 V, 60  $\mu$ s) die neuroleptische Medikation beendet werden können, so stellen Franzini et al. ein Jahr später bei Abwesenheit ‚jeglicher‘ Nebeneffekte und Reduktion epileptischer Anfälle fest: „the problem of his disruptive activity was completely resolved.“

Mit Blick auf ihren zweiten Patienten, einem 37 jährigen Mann mit kongenitaler Toxoplasmose, dessen aggressives Verhalten im Alter von 17 Jahren zu einer psychiatrischen, nunmehr Langzeit-Institutionalisierung geführt habe, berichten sie, dass nach vierwöchiger Stimulation (185 Hz, 1 V, 60  $\mu$ s) „the aggressive behavior, including acting out episodes, completely disappeared“.

Neuroleptische Medikation habe reduziert werden können, und nach drei weiteren Monaten Stimulation sei eine Erhöhung der Stimulationsamplitude auf 1,5 V erfolgt, der ‚psychiatrische Zustand‘ sei seitdem stabil.

Gestehen auch Franzini et al. ein, dass der Wirkungsmechanismus der tiefen Hirnstimulation „still remains to be elucidated“, erscheint in ihren Augen „the functional inhibition of target areas by HFS“ als „the most commonly accepted explanation“.

So ähnelten die Effekte der elektrischen Hochfrequenzstimulation des posterioren Hypothalamus jenen von Sano et al. nach Radiofrequenzläsion berichteten, und auch der Versuchung von ‚Modulation‘ bestimmter Kreisläufe zu sprechen, wollen Franzini et al. nicht widerstehen:

„The hypothalamus is a core structure of the limbic system that connects large limbic domains. One is related to the hippocampus (Papez circuit), which is involved in learning and memory, and the other to the amygdala, which is associated with emotions, motivation, affiliative behavior and autonomic and endocrine function. The hypothalamus is also connected via the amygdala and limbic thalamus to the orbitofrontal cortex. The therapeutic effect of chronic HFS in our cases may possibly be due to the modulation of the activities of these regions.“

Unterschreiben Franzini et al. damit Sanos Rationale?

Mit Blick auf das heikle Thema der Kontrolle aggressiv-impulsiven Verhaltens, dessen unüberlegte Propagierung schon einmal der ‚Neurochirurgie für psychiatrische Störungen‘ ein Ende setzte, ist es bedauernd, dass Franzini et al. auf eine Darstellung der vielfältigen Theorien über die neurophysiologischen Grundlagen impulsiven Verhaltens verzichteten, wie auch das *Journal of Stereotactic and Functional Neurosurgery* weder ein Editorial noch Kommentare dem Artikel Franzinis et al. hinzufügte.

Angesichts der ‚klassischen‘ Theorie der Impulsivität, die eine ‚Enthemmung‘ subkortikaler Funktion durch Fehlfunktion des (orbito)-frontalen Kortex postuliert, stellt sich die Frage, inwiefern ein therapeutisches Eingreifen nicht besser der Wiederherstellung der Funktion des orbitofrontalen Kortex dienen sollte, anstelle eine weitere Funktion zu zerstören.

## Diskussion

Drei begriffliche Entwicklungen scheinen die Psychochirurgie ermöglicht zu haben:

1. Ein Arbeitsmodell des Gehirns und seiner Beziehung zu mentalen Fähigkeiten.
2. Die Annahme, dass eine Läsion in einem bestimmten Hirnareal eine bestimmte Form von Verhalten beendet, ohne neues gleich oder sogar schlechter angepasstes Verhalten auszulösen.
3. Die Annahme, dass eine Geisteskrankheit durch mehrere anatomische bzw. physiologische ‚Läsionen‘ entsteht.

Die Ansichten oszillierten während des 19. Jahrhunderts, wie auch während des 20. Jahrhunderts, zwischen Phasen des Lokalisationismus und Phasen des Holismus. Natürlich fand die Psychochirurgie in Phasen des Lokalisationismus ihre glühendsten Verehrer, wenngleich die Annahme, eine Läsion in einem bestimmten Hirnareal beende eine bestimmte Form von Verhalten, ohne neues gleich oder sogar schlechter angepasstes Verhalten auszulösen, auch damals in vielen der neuropsychologischen Gehirnmodellen, wie beispielsweise den hierarchischen Modellen Reynolds, Jacksons, Monakows etc., nicht erfüllt war.

Die weitere Annahme, dass eine Geisteskrankheit durch mehrere anatomische bzw. physiologische Läsionen bedingt sei, bildete die theoretische Rechtfertigung, einzelne spezifische Symptome anzuvisieren, ohne gleich verpflichtet zu sein, die ganze Krankheit behandeln zu müssen.

Dieses Modell der Beziehung von ‚Gehirn und Geistesstörung‘ bildet die Grundlage der Entwicklung der Psychochirurgie durch Shaw, Burckhardt, Moniz und Freeman; Punkte, in denen sie sich unterschieden, sind auf zusätzliche Hypothesen zurückzuführen:

So glaubten Shaw und Cripps, dass erhöhter Hirndruck einen generalisierten Effekt verursache, der verantwortlich sei für die mentalen Symptome, während die motorischen Symptome der ‚Generellen Paralyse‘ aus einer Hirn-degeneration resultierten, und dass eine Trepanation die Drainage verbessere, den Druck verringere und die psychotischen Symptome lindere.

Burckhardt glaubte, durch gezielte Ablation grauer Substanz oder auch durch Unterbrechung spezifischer Faserbahnen psychotische Symptome beheben zu können. Moniz glaubte an die Existenz fehlgeleiteter, perseverativer, vom präfrontalen Kortex ausgehender ‚Bahnen‘ als verantwortlich für die Zwangssymptome, deren Unterbrechung die relevanten Symptome beenden müsse. Freeman und Watts propagierten über Fultons Modell des im Frontalhirn realisierten, sozialen Bewusstseins hinaus die Lokalisation des ‚Selbstbewusstseins‘ im frontalen Kortex – und dessen gezielte Zerstörung: „personality can be cut to measure“<sup>81</sup>.

Die theoretische Grundlage der Psychochirurgie blieb lange Zeit der Lokalisationismus: bestimmte Fähigkeiten sind nicht nur auf bestimmte ‚Module‘ des kognitiven Systems zurückzuführen, die die Funktion haben, diese Fähigkeit bzw. die für sie notwendigen Prozesse zu realisieren, sondern diese funktionellen ‚Module‘ sind auch noch lokal anatomisch lokalisierbar – hängen also von der Aktivierung ganz spezifischer lokal abgrenzbarer Neuronengruppen ab. Historisch bemerkenswert ist, dass es gerade die *Untersuchungen zur Kenntnis der psychomotorischen Bewegungsstörungen bei Geisteskrankheiten* waren, von denen ausgehend der Wernicke Schüler Kleist diese ‚neue Phrenologie‘ auch für das 20. Jahrhundert wieder aufleben lies.

Lurijas Kritik dieses anatomischen Lokalisationismus, wie auch Persauds Kritik früherer psychochirurgischer Verfahren als Ausdruck eines Missverständnisses des Verhältnisses von Hirnsubstanz und mentalen Funktionen bzw. deren Störungen, erweist jedoch eine biologische Forschungsrichtung der Psychiatrie nicht als ‚Hirnmythologie‘ wie Jaspers die durch Wernicke geprägte ‚Biologische Psychiatrie‘ 1922 in seiner *Allgemeinen Psychopathologie* diskreditierte. Die biologische Psychiatrie beruht nicht auf einem anatomischen Lokalisationismus.

---

<sup>81</sup> Auf dem Schutzumschlag der 1942 publizierten Ausgabe von Feemanns und Watts *Psychosurgery* stand nach Pressman, S. 336: „This work reveals how personality can be cut to measure, sounding a note of hope for those who are afflicted with insanity.“

Lurijas und Persauds Kritiken sind Ausdruck der besonderen Schwierigkeit psychiatrischer Theoriebildung, die vor der philosophischen Problematik, das Verhältnis physischer und psychischer Prozesse und Zustände zu verstehen, nicht die Augen schließen kann.

Sicher soll ein Arzt in Jaspers emphatischem Sinne die Erfahrungen seines Patienten verstehen, doch ihm erklären, weshalb er unter diesen psychiatrische Erkrankungen kennzeichnenden Störungen der Wahrnehmung, Gefühle, einer allgemein veränderten Erfahrung, leidet, dazu muss die ‚Brücke‘ zwischen neurologischen und psychischen Zuständen, zwischen ‚Hirn‘ und ‚Psyche‘ beschriftet werden. Wissen um die Bedingungen ‚normalen‘ Erlebens bereitet über ein Verständnis der Ursachen gestörten Erlebens schließlich den Weg dieses therapieren zu können.

Jaspers war wie Kraepelin Dualist: Hirn und Psyche seien nicht das gleiche, die Wissenschaft des einen unabhängig von der des anderen.

Kraepelin hatte sich nach seiner neurowissenschaftlichen Psychiatrie-Ausbildung von den über ihren Mikroskopen gebeugten Vertretern der ersten biologischen Psychiatrie, insbesondere von Flechsig, der seit 1882 Leiter der Universitätspsychiatrie in Leipzig war, abgewandt. Als „Urheber des Seelenmordes“ bezeichnete einer seiner Patienten, der Jurist Schreber, Flechsig später. Und Wagner-Jauregg empörte sich in seinen *Nachgelassenen Lebenserinnerungen* über Hitzig, der seit 1885 Leiter der Universitätspsychiatrie in Halle war, dass es diesem niemals gelungen wäre, in das Kolloquium einer großen psychiatrischen Klinik aufgenommen zu werden, hätten ihn seine wissenschaftlichen Forschungen nicht zum Leiter einer solchen gemacht.

Der Nihilismus der ersten biologischen Psychiatrie gegenüber der klinischen psychiatrischen Versorgung zugunsten anatomischer und physiologischer Hirnforschung hat wesentlich zu ihrem damaligen Niedergang geführt.

Kraepelin sprach der biologischen Psychiatrie nicht ihren Wert ab, er erklärte sich ihr gegenüber zum Agnostiker. Solange man klinisch nicht in der Lage sei,

Krankheiten anhand ihrer Ursachen zu gruppieren und unterschiedliche Ursachen voneinander zu trennen, blieben ätiologische Einschätzungen unklar und widersprüchlich. Kraepelin wandte sich von der symptomatischen Betrachtungsweise psychischer Erkrankungen zu einer klinischen, die Hauptaugenmerk auf Verlauf und Ausgang der Erkrankung richtet, und es erlaubte, Prognosen zustellen. Ursachen der Symptome waren nach seiner Überzeugung bei dem damaligen Wissensstand nicht auffindbar.

Sind sie es heute?

Swerdlow und Koob begründeten mit ihrer Verwendung der kortikal-subkortikalen Kreisläufe durch das ventrale striatal-pallidale System in ihrer Diskussion der Depression, Schizophrenie und Manie die ‚neuronaler Kreislauf – Dysfunktions Theorie‘ psychiatrischer Störungen und damit einen neuen Ansatz einer biologischen Psychiatrie jenseits des Lokalisationismus.

Ermöglicht wurde diese Theorie paralleler Basalganglien-Thalamo-Kortikaler Kreisläufe durch neue neuroanatomische Erkenntnisse über Strukturen des basalen Vorderhirns.

Ihren Ausgangspunkt hatte diese Theorie in der Konzeptualisierung des ventralen striatalen-pallidalen Systems, nach der das ventrale Striatum insbesondere die Nucleus accumbens Region umfasst und das ventrale Pallidum Gebiete einschließt, die klassischerweise der von dem Gründervater der deutschen Psychiatrie, Johann Christian Reil, als die „ungenannte Marksubstanz“, ‚Substantia inominata‘ bezeichneten Region zugerechnet werden. Nach der Erkenntnis, dass das striatopallidale System zum Nucleus mediodorsalis thalami und dieser wiederum zum präfrontalen Kortex projiziert, und sich damit ventrales und dorsales Striatum auch in ihren subkortikalen und kortikalen Projektionen unterscheiden, scheint es nur noch ein kleiner Schritt zur Beschreibung der fünf parallelen/getrennten kortikal-subkortikalen Kreisläufe gewesen zu sein.

Gerade der präfrontale-subkortikale Kreislauf durch das ventrale striatal-pallidale System scheint für die Initiation und Ausführung angemessen angepassten

Verhaltens („reward-guided choice behavior“) in ähnlicher Weise entscheidend zu sein wie der motorische Kreislauf durch die dorsalen Anteile der Basalganglien für Bewegungskontrolle, eine Auffassung, die Rolls und Williams schon 1987 in ihrem Artikel *Sensory and movement-related activity in different regions of the primate striatum* diskutierten und die daraufhin oft zitiert wurde.

Dass die Begriffe ‚parallel‘ oder ‚getrennt‘ im Hinblick auf die Vielzahl neuronaler Vernetzungen und der Überlappung vom Kortex kommender Projektionen gerade im ventralen Striatum nicht streng aufzufassen sind, zeigen Studien wie *Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum* von Haber, Fudge und McFarland. Sie sind Hinweise, wie über die auf jeder Ebene der Kreisläufe – kortikal, striatal, pallidal oder thalamisch – wahrscheinlich mögliche Modulierung dieser Kreisläufe durch Afferenz von verschiedensten Hirnarealen hinaus, eine Integration emotionaler, kognitiver und motorischer Funktionen, die für das ‚gesunde‘ mentale Geschehen entscheidend ist, durch spiralförmige Kreisläufe zwischen limbischem System und präfrontal-kortikalen Regionen und dem motorischen Kortex über ventrale Gebiete der Basalganglien, insbesondere des Nucleus accumbens, oder aber zwischen dem ventralen Striatum und dem Rest des striatalen Komplexes über das mesotelencephale dopaminerge System, erfolgen könnte.

Mit der Verwendung dieser neuen Theorien über die Funktionsweise der Basalganglien in den Überlegungen zur Ätiologie und Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen begann also eines neues Kapitel in der Geschichte der ‚Neuropsychiatrie‘, die eben auf dem Grundsatz beruht, „dass die sogenannten Geisteskranken hirn- und nervenranke Individuen sind“, wie ihn unter anderen Griesinger 1867 im Vorwort des in jenem Jahr von ihm ins Leben gerufenen *Archivs für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* formulierte.

Der in aktuellen Artikeln immer häufiger zu lesende Begriff ‚Neuropsychiatrie‘ ist Erbe eines bemerkenswerten Widerspruches: den Begriff Psychiatrie für die

dritte große Disziplin neben der Inneren Medizin und der Chirurgie hatte Reil in den von ihm und Hoffbauer herausgegebenen *Beyträgen zur Beförderung einer Kurmethode auf psychischem Wege* 1808 geprägt. Reils' ‚Psychiaterie‘ bezeichnete jedoch eine bestimmte Art der Behandlung, eine Sammlung psychotherapeutischer Methoden, wie er sie fünf Jahre zuvor in seinem Lehrbuch *Rhapsodien über die Anwendung der psychischen Kurmethode auf Geisteszerrüttungen* dargestellt und theoretisch begründet hatte.

Mit der im Ausdruck ‚Psychiatrie‘ ursprünglich mitschwingenden ‚psychischen Kurmethode‘ verbindet sich im Wort ‚Neuropsychiatrie‘ in diesem Rahmen ihr Gegenteil: die Anwendung neurochirurgischer Methoden auf „die sogenannten Geisteskrankheiten“; eine Anwendung auf der theoretischen Grundlage, dass diese eben ‚Hirnerkrankungen‘ sind.

Mit dem Ausdruck ‚Neuropsychiatrie‘ bzw. ‚neuropsychiatrische Störungen‘ flammt damit auch ein die Geschichte der Psychiatrie von Beginn an kennzeichnender Widerstreit zwischen einer biologischen, körperlichen und einer psychologischen, sozialen Betrachtungsweise der Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten der ‚Geisteskrankheiten‘ wieder auf – wenngleich Reil als Gründervater der Psychiatrie beide Sichtweisen noch auf bemerkenswerte Weise vereint hatte.

Was wird in diesem Licht der von Martin vorhergesagten ‚Integration von Psychiatrie, Neurologie und Neurowissenschaft im 21. Jahrhundert‘ aus der Psychiatrie? Die Psychiatrie selbst scheint heute eine Disziplin zu sein, die nicht in Bezug zu einem bestimmten Teil des menschlichen Körpers, wie die Kardiologie, oder zu einer bestimmten Gruppe von Menschen, wie die Geriatrie, oder selbst zu einem Krankheitsprozess, wie die Onkologie, definiert ist. Sie scheint ein Gebiet zu bezeichnen, das durch unsere kollektive Hilflosigkeit angesichts von Problemen, die allem Anschein nach durch die medizinische Wissenschaft lösbar sein sollten, doch es bisher nicht sind, geprägt ist: So sind genau in dem Moment, da eine psychiatrische Symptomatik vollständig durch

somatische Ursachen erklärbar wurde, sowohl die Krankheit, wie der an ihr leidende Mensch in den Zustandsbereich einer anderen Fachrichtung, insbesondere der Neurologie, übergegangen. Gerade dank neuer technischer Möglichkeiten und insbesondere durch die dank dieser neuen Methoden gewonnenen Erkenntnisse über die neurophysiologischen Grundlagen psychischer Symptome und Erkrankungen werden sich in Zukunft Psychiater immer öfter vor die Wahl gestellt sehen, Hoffnung in eine neue medizinische Behandlungsmethode jenseits oder in Kombination mit der Psychotherapie zu setzen, wie sich auch Neurochirurgen vor die Wahl gestellt sehen werden, eine solche experimentelle Methode anzuwenden.

Aufmerksamkeit auf die theoretischen Grundlagen der Psychochirurgie sollte nicht die Frage vergessen lassen, warum die Ideen Moniz' und die später auf der Grundlage von Fultons Theorien von Freeman vertretenen Thesen von so vielen in der medizinisch-wissenschaftlichen Gemeinschaft begrüßt wurden, während dagegen Burckhardts gut begründete Theorien und sein vorsichtiges Vorgehen in ihrer Anwendung missachtet worden waren.

Und, wie konnte es geschehen, dass Freemans Theorie, die die Zerstörung der Persönlichkeit ausdrücklich als Rationale beinhaltete, als Rechtfertigung für ein therapeutisches Eingreifen anerkannt wurde?

Mehr als nur einem anderen ‚Zeitgeist‘ scheint die Psychochirurgie als frontale Leukotomie und Lobotomie ihre Entwicklung, sowie weite Anerkennung und Anwendung, zu einem großen Teil dem Forschungsinteresse ihrer renommierten und einflussreichen Protagonisten – Moniz, Fulton und Freeman – zu verdanken, und erfuhr große Unterstützung durch ihre sozialen und wirtschaftlichen Aspekte.

Oder ist vielleicht jede aktive Therapie auf unsicherer theoretischer Grundlage, jede experimentelle Therapie, als unvernünftig zu bezeichnen?

Ist jede Handlung unvernünftig, durch die der Handelnde einen Zustand herbeiführt, den er nicht kennt?

Viele Ärzte und Wissenschaftler werden diese Frage heute verneinen und betonen, dass moderne Technologie und statistische Möglichkeiten im Rahmen der Studien heutige experimentelle Therapie in ein ganz anderes, mit damals nicht vergleichbares Licht tauche.

Doch wie sieht dies vor dem Hintergrund der schon in der Trepanationsbehandlung der ‚Generellen Paralyse‘ formulierten drei Bedingungen der wissenschaftlichen Rechtfertigungsgrundlage neuer Therapien tatsächlich aus?

- a) klare Kenntnis der Pathogenese der Erkrankung
- b) Verfügbarkeit der technischen Mittel
- c) Methodologie zu zeigen, dass die Verbesserung durch die Behandlung verursacht wurde

Scheint der moderne Fortschritt nicht insbesondere die beiden letztgenannten Punkte zu betreffen?

Wie ist es aber mit dem wesentlichsten Problem, der Kenntnis der Pathogenese der zu behandelnden Erkrankung?

Herrscht diesbezüglich in der Psychiatrie und Neurologie noch immer jenes trübe Licht, in dem Shaw, Burckhardt, Moniz und Freeman nach Erklärungen für die Symptome der Psychosen suchten?

Sahen Kritiker eine psychopathologische Modellbildung angesichts der noch immer großen Wissenslücken im Bereich neurophysiologischer Grundlagen mentaler Funktionen für verfrüht, dienten dennoch immer weiter verfeinerte Modelle der Pathophysiologie, insbesondere von Zwangserkrankung und Depression, in den letzten Jahren zur weiteren theoretischen Grundlegung neurochirurgischer Eingriffe in der Behandlung dieser Störungen.

Rechtfertigen die Kreislaufmodelle neuropsychiatrischer Funktionen, die sich innerhalb der letzten 20 Jahre herauskristallisiert haben, mit ihren metaphorischen Beschreibungen ein therapeutisches Eingreifen?

Ist nicht gerade die beliebte Rede von ‚Modulation von Kreisläufen‘ oder ‚Modulation von Netzwerkaktivität‘ eine schöne Metapher, hinter der sich ein weites Feld von Unwissen verbirgt?

Allein mit Blick auf basale neuroanatomische Grundlagen, wie der genaue Aufbau des Striatums und seiner kortikalen Projektionen, zeigten sich Widersprüche.

So rechtfertigte der Neurochirurg Sturm die Hochfrequenzstimulation gerade des ventromedialen Nucleus accumbens für die Behandlung der Zwangsstörung mit Verweis auf Heimers Theorie der ‚Mantel-Kern‘-Dichotomie des Nucleus accumbens.

Nach dieser sei die Mantelzone („shell“) sowohl der an neurochemisch und funktionell besonders charakterisierten Neuronengruppen reiche als eben auch der im ventromedialen Teil des Nucleus accumbens lokalisierte Teil.

Das Dysregulationsmodell der Zwangserkrankung Saxenas und Baxters jedoch sieht die Kernzone („core“) des Nucleus accumbens als Schlüsselstruktur.

Die Kernregion bzw. der ventromediale Teil des Nucleus caudatus ist es in Saxenas und Baxters Augen, die die funktional als so wichtig erachteten ‚Striosomen‘ genannten Neuronengruppen enthalte und so in kortikal-subkortikale Kreisläufe eingebunden sei, dass eine Degeneration dieser kleinen Neuroneninseln den Pathomechanismus der Zwangserkrankung darstellen könnte.

Tatsächlich rechtfertigten Aouizerate et al. die Wahl des Übergangsbereiches von ventromedialem Nucleus caudatus und Kernzone des Nucleus accumbens mit Verweis auf Baxters Theorie der Zwangserkrankung, die auf Graybiels Striosomen-Matrix Konzeptualisierung des ventralen Striatums beruht.

Das ventrale Striatum scheint eine entscheidende Rolle in vielen neuropsychiatrischen Störungen zu spielen. So hatte Heimer gerade eine Degeneration der von ihm ‚interface islands‘ genannten und am Rand des ventralen Striatums, also in der Mantelzone des Nucleus accumbens und auch in

Amygdala und dem Nucleus basalis (Meynert) gelegenen Neuronengruppen, als pathognomische Grundlage, nicht der Zwangserkrankung, sondern der Schizophrenie, gesehen.

Auch der Vergleich der beiden wichtigsten Modelle für Depression und Zwangserkrankung, auf die fast alle späteren Theorien zurückgreifen, das Dysregulations-Modell der Depression von Swerdlow und Koob und das Dysregulations-Modell der Zwangserkrankung von Modell, hält Überraschungen bereit:

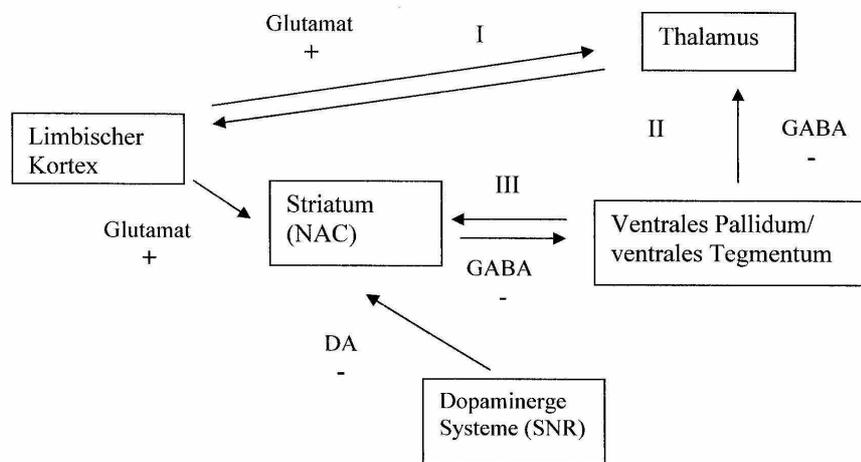


Abbildung 56: Schema des Dysregulations-Modells der Depression von Swerdlow und Koob.

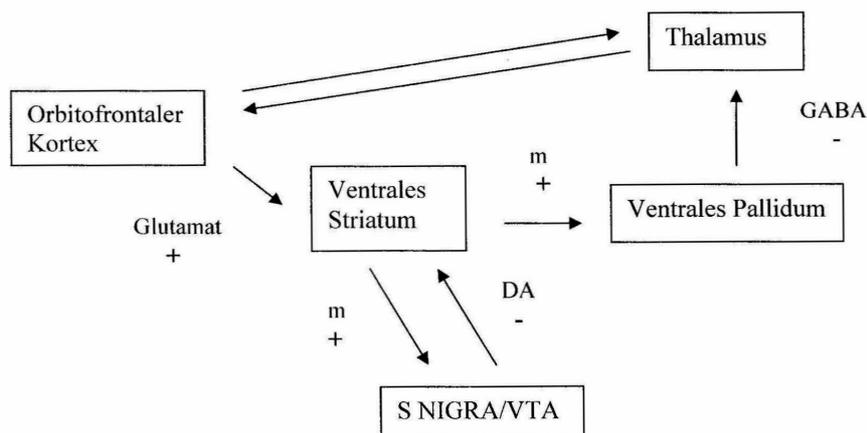


Abbildung 57: Schema des Dysregulations-Modells der Zwangserkrankung von Modell.

Führt eine verstärkte Aktivität des ventralen Striatums in Swerdlows und Koobs Modell über eine damit verstärkte Hemmung des Pallidum zu einer verminderten

pallidalen Hemmung des Thalamus und einer Aktivierung bzw. Disinhibition des Kreislaufes frontaler/limbischer Kortex-Thalamus, also zu einer Perpetuierung fronto-thalamischer Aktivität und somit zur Depression, so führt in Modells Theorie eine Senkung der striatalen Aktivität zu einer verminderten pallidalen Aktivität und damit zur Entthemmung frontothalamischer Aktivität und so zur Zwangserkrankung. Auch nach Saxena führt eine verminderte pallidale Hemmung des Thalamus zur Perpetuierung fronto-thalamischer Kreislaufaktivität und so zur Zwangserkrankung, wenngleich die verminderte Aktivität des Pallidums durch eine erhöhte striatale Hemmung des inneren Pallidums direkt über die Striosomen erfolgt, ein Unterschied, der sich durch Modells Auffassung der striatalen Efferenz als vorwiegend aktivierend begründet.

Perpetuierung fronto-thalamischer Aktivität führt also einmal zu Depression, einmal zu Zwangserkrankung.

Diese Konzeptualisierung könnte Resultat einer impliziten Vorannahme in der Modellbildung der beiden Erkrankungen sein, die einer ‚intellektualistischen‘ Auffassung dieser entspricht: eine Rigidität in der Vorstellung und Auswahl alternativer Handlungsmöglichkeiten wäre so Kern von Depression und Zwangserkrankung, eine Rigidität, die durch eine Entthemmung primitiver Regelkreise entsteht.

Interessanterweise gab es in der Psychiatriegeschichte schon einmal eine Theorie, die Depression und Zwangserkrankung auf den selben Mechanismus zurückführte, auf ein durch ‚Psychasthenie‘ bedingtes Durchbrechen psychologischer Automatismen als Formen einfachster mentaler Reflexweisen: Angedeutet in den Kapiteln *Les anesthésies*, *De la folie impulsive* und *Les idées fixes* in *L'Automatisme Psychologique* von 1889 und für die Zwangserkrankung detaillierter ausgearbeitet in *Les Obsessions et la Psychasthénie* von 1903 und für die Depression ausführlich in *De l'Angoisse à l'Extase* von 1928, hatte P. Janet eine solche Konzeptualisierung impulsiver, depressiver und zwanghafter Symptome vorgeschlagen. Auch D.H. Tuke hatte in seinem 1894 in *Brain*

erschienenen Aufsatz *Imperative Ideas* in Zwangsgedanken und Zwangsverhalten ein enthemmtes primitives Reflexgeschehen gesehen.

Aber es gab und gibt auch andere Auffassungen.

Autoren, die in der Zwangserkrankung gemeinsame Züge mit der Angststörung sehen, wie dies bspw. Kopell mit seiner Formulierung „The impact of the patient’s various obsessions/compulsions on his/her emotional state is the hallmark of the disease“ zum Ausdruck bringt, geben limbischen Anteilen der Kreisläufe besondere Gewichtung, indem sie die Verbindungen anderer Kreislaufstrukturen zum Papez-Kreis durch den dorsomedialen Thalamuskern und dem orbitofrontalen Kortex betonen, wie sie auch die Projektionen vom vorderen Gyrus cinguli zur Nucleus accumbens Region des Striatums hervorheben, da in dieser Sichtweise diese Verbindungen der Angst- bzw. Emotionskomponente der Zwangserkrankung ‚unterliegen‘ könnten.

Und auch in der Geschichte finden sich Konzeptionen der Zwangserkrankung als ‚emotionaler‘ Störung: Morels Artikel von 1866 *Du délire emotif* sieht Zwangsgedanken und Zwangshandlungen ausdrücklich als ‚Erkrankung der Emotionen‘, die aus einem erhöhten gesteigerten affektiven Zustand resultierten, und auch Legrand du Saulle stützte mit seiner Monographie von 1875 *La Folie du Doute (avec délire du toucher)* diese Emotionstheorie der Zwangserkrankung, die eine Alternative zur deutschen, von Westphal geprägten und auch in Griesingers Begriff der ‚Grübelsucht‘ angedeuteten, intellektualistischen Auffassung der Zwangserkrankung, wie auch zu Esquirols und Ribots Deutung dieser als ‚Willensschwäche‘, bot.

Auch Mindus hatte in seinem Artikel *Neurosurgical Treatment for Refractory Obsessive – Compulsive Disorder: Implications for Understanding Frontal Lobe Functions* die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung affektiver Komponenten für Zwangssymptomatik, und damit auch auf eine Problematik gelenkt, die sich hinter den neuroanatomischen Rechtfertigungen der verschiedenen psychochirurgischen Methoden für auf den ersten Blick erst einmal so

unterschiedliche psychiatrische Erkrankungen wie Zwangsstörung, Depression, Angststörungen, zu verbergen scheint: So gibt es Theorien, die im Rahmen der funktionellen Neuroanatomie der Zwangserkrankung zwei Komponenten unterscheiden: den fronto-striato-pallido-thalamo-frontalen Kreislauf, der die Zwangskomponente ‚vermittele‘ und eine weniger spezifische Angstkomponente, ‚vermittelt‘ durch den Papez-Kreislauf, einschließlich des Cingulums als Ziel der Cingulotomie. Andere Theorien schreiben dem vorderen Gyrus cinguli jedoch eine spezifische Rolle in der Vermittlung der Zwangssymptome zu.

Hay, Sachdev, Cummings et al. stellten in ihrem Artikel *Treatment of obsessive-compulsive disorder by psychosurgery* die Frage, inwiefern der positive Effekt psychochirurgischer Verfahren aus einer Reduzierung spezifisch der Zwangssymptomatik folge, oder aber nichtspezifisches Ergebnis einer Verringerung von Angst und/oder Depression, die die Zwangserkrankung begleiteten und verstärkten, sei. Aber gerade ihre Beobachtungen einer geringen Wirksamkeit der Gingulektomie bei gleich guter Wertigkeit von anteriorer Capsulotomie und orbitofrontalen Läsionen, beides Verfahren mit denen sich die Zwangssymptome unabhängig von den diese ‚begleitenden‘ depressiven Symptomen und Angstzuständen verbessert hätten, werteten sie nun als Beleg für die Spezifität dieser Methoden im Hinblick auf die Zwangserkrankung und setzten damit voraus, dass die Zwangserkrankung ihrer Natur nach eben keine Angsterkrankung ist, dass Angstentwicklung nicht eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Zwangssymptome spielt.

Jenike, Bear und Ballantine hatten dagegen in Anschluss an Chioccas und Martuzas Spekulationen über die pathophysiologische Grundlage der Zwangserkrankung und damit der Rationale, gerade Cingulotomie in ihrer Behandlung zu verwenden, Angst- und Zwangssymptome als wesentlich verbunden gesehen, so dass ihre Beobachtung einer gleichzeitigen Verbesserung dieser Symptome nach Cingulotomie auch nur ihrer Erwartung entsprach.

In Rosenfelds und Lloyds *Contemporary psychosurgery* von 1999 fand sich dann der bezeichnende Vorschlag, das Wort ‚Psychochirurgie‘ durch ‚Neurosurgery for Mental Disorder‘, oder, was nur eine alternative Formulierung sei, durch ‚Limbic System Surgery‘ zu ersetzen, da alle wichtigen Zielgebiete psychochirurgischer Methoden auf eine Unterbrechung oder Schädigung limbisch-frontaler Verbindungen zielten und über eine ‚Unterbindung emotionaler Einflüsse auf den frontalen Kortex‘ wirkten.

Auch Feldman, Alterman und Goodrich betonen eine mit Blick auf die mit ihr begründeten Verfahren ‚unspezifische‘ Rolle des ‚limbischen Systems‘ in ihrem 2001 publizierten Artikel *Contemporary psychosurgery and a look to the future*: Ziel aller dieser Verfahren sei eine Unterbrechung limbischer Efferenz zu den Frontallappen und dadurch eine Milderung psychiatrischer Symptome „by affecting one of the primary functions of the frontal lobes, namely cognition.”

An die Theorien Freemans und Watts‘ erinnern die Ausführungen Rosenfelds und Lloyds, dass es daher auch vor allem „the level of torment and stress, and the degree of incapacity communicated by the patient” sei, „that will impact on the process of selection for surgery” und es daher auch, wenngleich Schizophrenie keine Indikation für psychochirurgische Verfahren sei, schizophrene Erkrankte gebe, die, gequält durch persistierende auditorische Halluzinationen und Wahngedanken, „stand to gain a measure of relief with surgery for the affective component”.

Schwartz‘ Analyse der Zwangserkrankung, auf die sich u.a. Aouizerate in seinem Fallbericht einer tiefen Hirnstimulationsbehandlung dieser Störung bezieht, hatte dem vorderen Gyrus cinguli eine über eine allgemeine affektive Komponente weit hinausgehende Rolle in der Genese der Zwangssymptomatik zugesprochen. Die Wahl des Nucleus caudatus als Zielstruktur der Stimulation begründete sich gerade daraus, dass dieser die Funktion des Gyrus cinguli, eine Art ‚Fehlererkennungsmechanismus‘, moduliere.

Die Beliebtheit des Nucleus accumbens in der Behandlung von Zwangs- und Angsterkrankung und zugleich nun auch der Depression, wie die Studien der Arbeitsgruppe des Kölner Neurochirurgen Sturm zeigen, legen zum anderen den Verdacht nahe, dass hinter dem Mantel dieser neurophysiologischen Theorien und ihrer Kreislauf-Dysregulationsmodelle sich letztlich das alte Konzept der ‚Einheitspsychose‘ verbirgt: alle phänomenologisch verschiedenen psychiatrischen Symptome seien letztlich Ausdruck der gleichen Störung.

An den Studien Sturms irritiert jedoch eine andere theoretische Grundlage: therapeutisches Ziel ist jedesmal die Verstärkung frontothalamischer Aktivität. Eine Verstärkung, die, nach Sturm unter der Voraussetzung einer Inhibitionswirkung der Hochfrequenzstimulation für Nervenkerne und einer erregenden Wirkung auf Nervenfasern, zum einen über funktionelle Blockade durch tiefe Hirnstimulation von Kernen des Nucleus accumbens oder über wiederum durch tiefe Hirnstimulation vermittelte Erregung direkter efferenter Faserbahnen des Nucleus accumbens zum orbitofrontalen Kortex geschehe.

Alle im Rahmen der Dissertation besprochenen Theorien sehen jedoch gerade in einer übersteigerten, enthemmten, frontothalamischen Aktivität das Korrelat der Depression bzw. der Zwangserkrankung.

Weisen damit die guten Ergebnisse der Studien Sturms zur tiefen Hirnstimulation des Nucleus accumbens in der Behandlung von Zwangserkrankung und Depression auf die Ungültigkeit der bisherigen Kreislauf-Modelle psychiatrischer Erkrankungen oder auf eine fehlerhafte Konzeptualisierung der Wirkungen der tiefen Hirnstimulation?

Eine erfolgreiche Therapie lässt nur sehr begrenzte Rückschlüsse auf die Gültigkeit der ihr zugrundeliegenden theoretischen Annahmen zu.

Wernickes Leitsatz: „Die klinische Methode der Psychiatrie besteht darin, das Endergebnis zu studieren, um auf den Vorgang, aus dem es resultiert, zurückzuschließen“ hat bis heute viele Ärzte zu fragwürdigen Theorien geführt.

Swerdlow und Koob hatten in ihrem maßgeblichen Aufsatz *Dopamin, schizophrenia, mania and depression: Toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function* sehr genau gesehen, dass der Rückschluss vom Erfolg einer Therapie auf den pathologischen Mechanismus der behandelten Störung nicht gültig ist: „In medicine, many therapeutic agents are used to reverse the clinical presentation of an illness that do not themselves act on the mechanism that causes the illness.“

Die Wahl derselben Zielstrukturen zur funktionellen Beeinflussung kortikothalamischer Kreisläufe lässt sich also innerhalb verschiedener theoretischer Rahmen rechtfertigen. Angesichts nicht-lokalisationalistischer Modelle der funktionellen Hirnorganisation ist zudem grundsätzlich fraglich, inwiefern auch die lokalisierteste Läsion nicht immer Ursprung einer Konstellation oder Syndroms von Effekten sein wird, als nur zur Veränderung in einem vereinzelt Symptom zu führen.

Scheuen fast alle der funktionellen Neurochirurgie psychiatrischer Störungen gewidmeten neueren Artikel mit der Ausnahme von *Neuropsychiatric thalamocortical dysrhythmia* vor einer Besprechung der Schizophrenie zurück, oder betonen ausdrücklich, dass die funktionelle Neurochirurgie keinen Platz in der Behandlung der Symptome von Wahn, Halluzinationen etc. einnehme, so stellt sich die Frage, warum das als so klar erscheint.

Die Theorie der Funktion des basalen Vorderhirns, die Bedeutung der mikronatomisch-funktionellen Zelleinheiten des Nucleus accumbens und anderer Bereiche des ventralen Striatums, alle diese für die Modelle der Zwangserkrankung und Depression als so bedeutend erachteten Elemente, kommen aus den pathoneuroanatomischen und pathoneurophysiologischen Überlegungen zur Schizophrenie.

So hatte Weinberger schon ab 1991 mit Aufsätzen wie *Anteromedial Temporal-Prefrontal Connectivity: A Functional Neuroanatomical System implicated in Schizophrenia* und *Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and*

*schizophrenia: a search for a common ground* eine kortikale Kreislauf-Dysfunktions Theorie der Schizophrenie im Sinne eines Dyskonnektions-syndroms temporolimbischer präfrontaler kortikaler Areale vertreten, welches antipsychotische Medikation in ihrer Wirkung auf den Nucleus accumbens, der Afferenzen von beiden kortikalen Gebieten erhält, indirekt kompensieren könne.

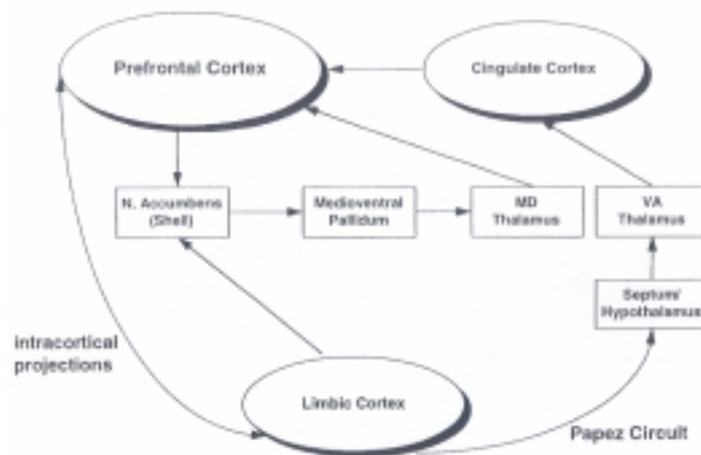


Abbildung 58: Für die Schizophrenie relevante temporo-präfrontale kortikale Verbindungen nach Weinberger.

Betonten Bunney und Bunney in ihrem Artikel *Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia* die Bedeutung eines anderen Kreislaufes, so scheint das Konzept der Dysregulation oder Dysfunktion kortiko-kortikaler bzw. kortiko-subkortikaler Kreisläufe als Grundlage einer Vielzahl psychotischer schizophrener Symptome allgemein anerkannt.

So argumentierte Gray in seinem Artikel *A Model of the Limbic System and Basal Ganglia: Applications to Anxiety and Schizophrenia* dafür, dass, während die Angststörung eine ‚Dysregulation‘ des dem von ihm beschriebenen ‚Verhaltens-Hemmungssystem‘ zugrundeliegenden kortikal-subkortikalen Kreislaufes darstelle, die neuronale Grundlage der Schizophrenie einer ‚Unterbrechung‘ subiculo-accumbens Projektionen sei. Bernes spricht noch 2000 von *Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia* und West und Grace beleuchten in ihrem Beitrag *The role of frontal-subcortical circuits in the pathophysiology of schizophrenia* unter besonderer Berücksichtigung des

Nucleus accumbens die Rolle des Kreislaufes zwischen präfrontalem Kortex und Thalamus in der Ätiologie und Psychopathologie der Schizophrenie.

Der schon 2000 in *Clinical Neuropharmacology* publizierte Artikel *Visual hallucinations induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease*, der einen Fall von bilateraler Stimulation des Nucleus subthalamicus berichtet, der zu Clozapin sensiblen visuellen Halluzinationen führte, ebenso wie die von Funkieweiz et al. in *Behavioral and mood changes associated with bilateral stimulation of the subthalamic nucleus* 2001 und die von Herzog et al. in *Manic Episode With Psychotic Symptoms Induced by Subthalamic Nucleus Stimulation in a Patient With Parkinson's Disease* 2003 berichteten psychotischen wahnhaften Symptome, deuten in diese Richtung.

Kortikal-subkortikale Kreisläufe realisieren vielfältige Aspekte mentaler Funktionen und Zustände und können dadurch gestört zu vielfältigen psychiatrischen Symptomen führen.

Wie dies genau geschieht, scheint jedoch weiterhin eine offene Frage zu sein.

Natürlich ist in vielen Bereichen der Medizin eine heilende oder helfende Behandlung dem Verständnis der Erkrankung zuvorgekommen.

Die Psychopharmakotherapie ist nur ein bedenkenswertes Beispiel.

Unter der Definition einer experimentellen Therapie, als eine Behandlung, deren Wirksamkeit noch fraglich und insbesondere deren Wirkungsmechanismus noch ungeklärt ist, erscheint letztlich die in ihrer Wirksamkeit etablierte Psychopharmakotherapie noch als experimentell.

Nur wer möchte ihre Errungenschaften, die das Gesicht der Psychiatrie und die Auffassung von ‚Geisteskrankheit‘ vor einem halben Jahrhundert von Grund auf wandelten, heute missen?

Zudem handelt es sich hier um Spekulationen über Kreisläufe, die im Rahmen jetziger technischer Einschränkungen wie Größe der Stimulationskontakte und Stimulationsparameter, noch nicht differenziell beeinflussbar sind.

Doch deuten nicht vielleicht schon Arbeiten wie *Neuropsychiatric thalamocortical dysrhythmia* auf eine sehr viel komplexere neuronale Realisation mentaler Eigenschaften und Funktionen, als die insgesamt noch recht ‚mechanistischen‘ Konzeptionen der Kreisläufe und ihrer Wechselwirkungen erahnen lassen?

Selbst im Rahmen einer ‚mechanistischen‘ Konzeption sollten mehr noch als die physiologischen und anatomischen Verbindungen als solcher, schon allein den ‚Gewichtungen‘ dieser Verbindungen entscheidende Bedeutung zukommen. Letztlich ist es schließlich das gleiche neuronale System, das gestört zu Symptomen der Depression, der Manie, der Zwangserkrankung oder der Schizophrenie in ihren vielfältigen Übergängen führt, wie überhaupt bestimmte Weisen der Informationsverarbeitung, die sich dann als ‚Persönlichkeitszüge‘ wie Neurotizismus, Extraversion etc., unter denen einige als eine Art ‚Vulnerabilität‘ für psychiatrische Erkrankung erscheinen, ausprägen kann.

Die Rede von einem Kreislaufmodell der Zwangserkrankung, neben einem Kreislaufmodell Affektiver Störungen etc., ist daher an sich irreführend: es gibt nur ein komplexes System, das an verschiedenen Stellen gestört werden kann.

Die tiefe Hirnstimulation ist eine investigative, experimentelle Behandlung.

Ohne genaue Kenntnis der Wirkungsmechanismen der tiefen Hirnstimulation ist es jedoch unwahrscheinlich, dass die Möglichkeit, subkortikale Regionen und Kreisläufe zu treffen, die als wesentlich in der Pathophysiologie neuropsychiatrischer Erkrankungen bzw. neuropsychiatrischer Symptome erscheinen, zu einem besseren Verständnis letzterer führen kann.

Vertraten die Mehrzahl der Neurochirurgen, die die tiefe Hirnstimulation zur Behandlung von Zwangserkrankung, Depression oder impulsiv aggressiven Verhaltens verwendeten, eine ‚Inhibitions‘-Theorie der Hochfrequenzstimulation, so weisen neurophysiologische Grundlagenstudien immer mehr in die entgegengesetzte Richtung einer ‚Aktivierungs‘-Theorie, mit zusätzlich unterschiedlichen Wirkungen auf subkortikale Gebiete und jeweilige kortikale

Projektionsareale. Wie sollte eine Schlussfolgerung aus einer Symptom-milderung nach Stimulationsbehandlung einen Rückschluss auf die neuronalen Grundlagen des behandelten Symptoms erlauben, wenn nicht einmal verstanden ist, ob die stimulierte Struktur gehemmt oder aktiviert wurde?

Die tiefe Hirnstimulation bietet eine Perspektive für die weitere Erforschung der neuronalen Grundlagen mentalen Geschehens und seiner Störungen und somit in der Entwicklung der chirurgischen Behandlung mentaler Erkrankungen.

Die theoretischen und in dieser Dissertation nicht beleuchteten praktischen Probleme, die mit der Anwendung der tiefen Hirnstimulation in der Psychochirurgie verbunden sind, sollten jedoch nicht unterschätzt werden.

Auch die Psychopharmakotherapie wirkt auf und verändert neuronale Strukturen – und hat mitunter kaum zumutbare ‚Neben‘-Wirkungen.

Vielleicht werden sich beide Ansätze, der neurochirurgische und der medikamentöse, in diesem sicherlich rasch wachsenden Gebiet der ‚Neuromodulation‘ gegenseitig informieren können.

Studien, die diese Möglichkeiten realisieren wollen, werden einen sehr hohen Einsatz finanzieller Ressourcen, Energie und Zeit über die Grenzen der Disziplinen Psychiatrie, Neurochirurgie, Neurologie, Neuropsychologie, und Medizinethik erfordern.

## **Zusammenfassung**

Die Thematik der Neurochirurgie für psychiatrische Störungen beschäftigte psychiatrische, neurologische und neurochirurgische Ärzte während des ganzen letzten Jahrhunderts. Kaum eine andere Therapie war Mittelpunkt solcher Kontroverse, Misskonzeption und, mitunter, solchen Missbrauchs.

Die Theorie paralleler Basalganglien-Thalamo-Kortikaler Kreisläufe als Ergebnis neuer neuroanatomischer Erkenntnisse über Strukturen des basalen Vorderhirns entwickelte sich schnell zur führenden Theorie für die Erklärung neuropsychiatrischer Störungen.

Seit Swerdlow und Koob die kortikal-subkortikalen Kreisläufe durch das ventrale striatal-pallidale System in ihrer Diskussion der Depression, Schizophrenie und Manie verwendeten und damit die ‚neuronaler Kreislauf – Dysfunktions-Theorie‘ psychiatrischer Störungen begründeten, richteten viele Neurologen und Psychiater ihr Augenmerk auf die funktionalen und klinischen Korrelate der kortikal-subkortikalen Kreisläufe, deren ‚Dysregulation‘ zur ‚Lieblingstheorie‘ für Angst- und Zwangserkrankung, sowie Depression im wachsenden Bereich der ‚Neuropsychiatrie‘ werden sollte.

Die technische Verfeinerung der tiefen Hirnstimulation in der Behandlung der Bewegungsstörungen hat zu einer Renaissance auf dem Gebiet der funktionellen Neurochirurgie geführt.

Natürlich existieren Parallelen zwischen der anerkannten Anwendung der tiefen Hirnstimulation für neurologische Erkrankungen und ihrem potentiellen Nutzen in dem nun gern als ‚Neuropsychiatrie‘ bezeichneten Bereich, aber es gibt auch Unterschiede. Einer dieser Unterschiede rührt aus der historischen Erfahrung.

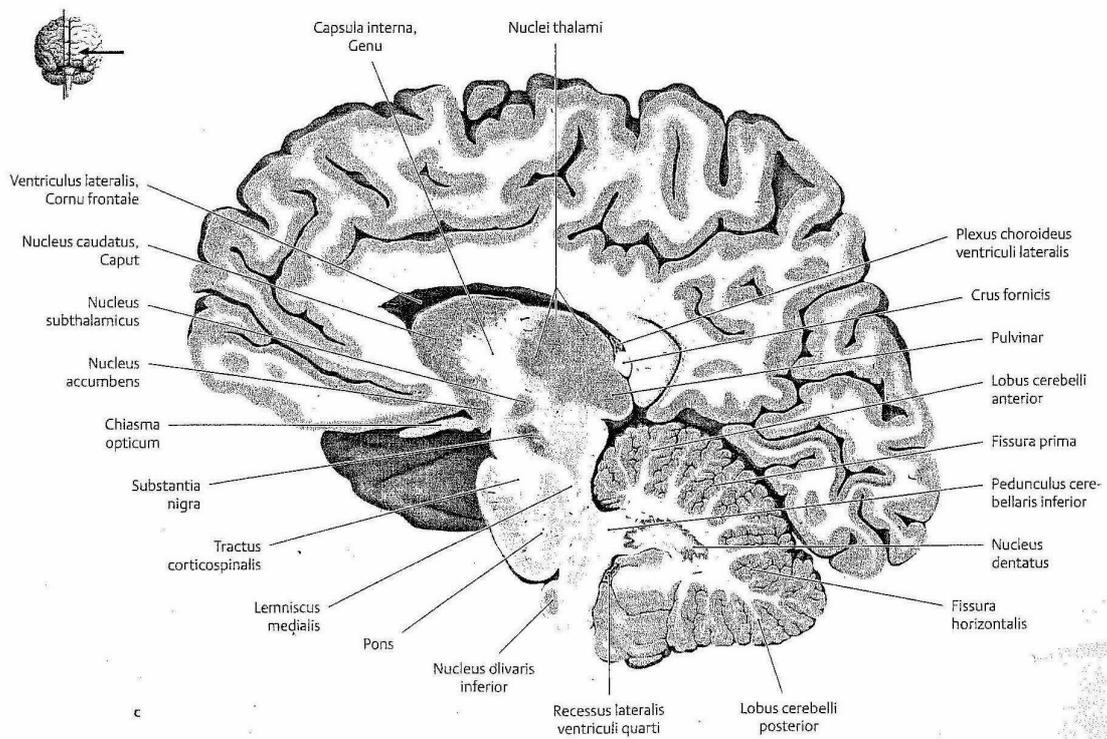
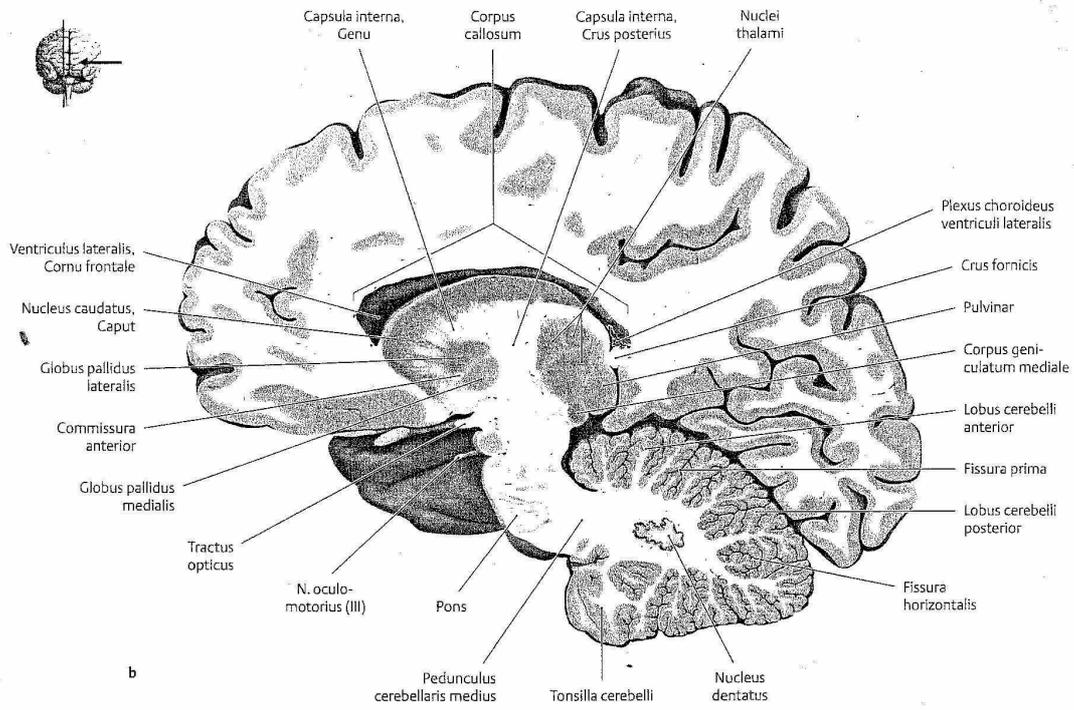
Die weitverbreitete Anwendung früher destruktiver Verfahren, insbesondere der frontalen Lobotomie Mitte des 20. Jahrhunderts auf der Grundlage unverständener Theorien über die Pathophysiologie psychiatrischer Krankheiten, bleiben Mahnmal für Vorsicht im Bereich der neurochirurgischen Behandlung psychiatrischer Störungen.

Die Kreislaufmodelle neuropsychiatrischer Funktionen, die sich innerhalb der letzten 20 Jahre herauskristallisiert haben, bilden einen hilfreichen Rahmen für weitere Grundlagenstudien, dennoch scheint sich hinter Metaphern wie ‚Modulation von Kreisläufen‘ oder ‚Modulation von Netzwerkaktivität‘ noch ein weites Feld von Unwissen zu verbergen.

Die Entwicklung der tiefen Hirnstimulation, die Hochfrequenzstimulation subkortikaler Gebiete, hat jedoch einen neuen Weg für die Erforschung und Behandlung neuropsychiatrischer Störungen eröffnet.

Die tiefe Hirnstimulation ist mehr als eine investigative, experimentelle Behandlung für schwerste neuropsychiatrische Störungen, sie ist eine Perspektive und Herausforderung für die weitere Erforschung der neuronalen Grundlagen mentalen Geschehens und seiner Störungen und somit in der Entwicklung der chirurgischen Behandlung mentaler Erkrankungen.

# Anatomischer Sagittalschnitt



Ansicht von links, oberer Schnitt (b) lateraler als unterer Schnitt (c). Aus: Prometheus, LernAtlas Anatomie: Kopf und Neuroanatomie, hrsg. von Schünke, M. Schulte, E. Schumacher, U. Stuttgart: Thieme Verlag 2006, S. 313.

## **Verzeichnis französischer Titel und Zitate**

### **Französische Titel des Inhaltsverzeichnisses:**

*Sur la chirurgie cérébrale dans les aliénations mentales*  
Über die Hirnchirurgie in den Geisteskrankheiten

*La Chirurgie des aliénés*  
Die Chirurgie der Geisteskranken

*Tentatives opératoires dans le traitement de certaines psychoses*  
Operative Versuche in der Behandlung einiger Psychosen

### **Französische Titel innerhalb der Dissertation:**

*Étude critique et clinique de la doctrine des localisations motrices dans l'écorce des hémisphères cérébraux de l'homme*  
Kritische Studie und Klinik der Lehre von den motorischen Lokalisationen in den menschlichen Hirnhemisphären

*De la démence mélancolique: Contributions à l'étude de la périencéphalite localisée, et à l'étude des localisations cérébrales d'ordre psychique*  
Über die melancholische Demenz : Beiträge zur Studie der Hirnanatomie und zur Studie der zerebralen Lokalisationen psychischer Zustände

*Traité des maladies mentales*  
Abhandlung über die Geisteskrankheiten

*Les anesthésies*  
Die Anästhesien

*De la folie impulsive*  
Über die impulsive Verrücktheit

*Les idées fixes*  
Die Zwangsideen

*L'Automatisme Psychologique*  
Der Psychologische Automatismus

*Les Obsessions et la Psychasthénie*  
Die Zwänge und die Psychasthenie

*De l'Angoisse à l'Extase*  
Von der Angst zur Extase

*Du délire emotif*

Über einen emotionalen Wahn

*La Folie du Doute (avec délire du toucher)*

Die Zweifelverrücktheit (mit Berührungswahn)

**Französisches Zitat aus *La Chirurgie des aliénés***

„Nous avons cité ces cas pour prouver non seulement le mal fondé, mais encore le grand danger de ces expériences. Nous ne pouvons nous expliquer comment l’auteur, muni d’un diplôme de médecin, a pu s’y décider. Pour nous servir de l’excellente comparaison de Broca et Maubrac, ce sont des tentatives dans le genre de celles de Roland de Parme qui cherchait au moyen-âge un échappement aux vapeurs cérébrales.“

„Wir haben diese Fälle zitiert um nicht nur die schlechte Rechtfertigung, sondern auch die große Gefahr dieser Unternehmungen zu belegen. Wir können uns nicht erklären, wie der Autor, Inhaber eines medizinischen Dokortitels, sich zu ihnen hat durchringen können. Um uns des ausgezeichneten Vergleichs von Broca und Maubrac zu bedienen: das sind Versuche aus dem Genre wie die des Roland de Parme, der im Mittelalter nach einer Befreiung von Hirndämpfen suchte.“

## Abkürzungsverzeichnis

AC/ ACC	Anteriores Cingulum/ Anteriorer Gyrus Cinguli
ac	commissura anterior
Acb	Nucleus Accumbens
AId	dorsaler Agranularer Inselkortex
AIv	ventraler Agranularer Inselkortex
Am/amyg	Amygdala
AN	Ncll. Anteriores
Ant	Anterior
ARAS	Aufsteigendes Retikulares Aktivierendes System
B	Bilateral
BAC	Basaler AmygdalaKomplex
BG	BasalGanglien
bstem	brainstem
CA1	Cornu Ammonis Feld 1
CAUD	Nucleus CAUDatus
Cd	Nucleus caudatus
Cg25	subgenuales (infralimbisches) Cingulum
CM	Nucleus CentroMedialis
cx	cortex
CBT	Cognitive Behavioral Therapy
DA	Dopamin
D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub>	Dopaminrezeptoren
DBS	Deep Brain Stimulation
dCg	dorsales vorderes Cingulum
dFr	dorsolateral präFrontal
DLPF	DorsoLateraler PräFrontaler Kortex
FSPTFL	Fronto-Striato-Pallido-Thalamic-Feedback-Loop

GABA	Gamma-AminoButyric Acid/ $\gamma$ -Amino-n-buttersäure
Glu	Glutamat
GPe	Globus Pallidus externus
GPi	Globus Pallidus internus
Hc	Hippocampus
HFS	High Frequency Stimulation
5-Ht	5-Hydroxytryptamin/Serotonin
Hth	Hypothalamus
IL	IntraLaminar
IL	InfraLimbischer Kortex
IMD	Nucleus InterMedioDorsalis
inf Par	inferior Parietal
ins	insula
L	Left
lat	lateral
LDM	Lateral DorsoMedial
LPFC	Lateral PreFrontal Cortex
M	Matrix des Striatums
m	mixed
MB	Mammillary Bodies
mb-p	midbrain-pons
mc	pars magnocellularis
MD	Nucleus MedioDorsalis
MD	Major Depression
MDD	Major Depressive Disorder
MDM	Medial DorsoMedial
med	medial
mF	medialer Frontaler Kortex
mOF	medialer OrbitoFrontaler Kortex

MR	Magnet Resonanz
NA	Nucleus Accumbens
NAC	Nucleus Accumbens
NAcc	Nucleus Accumbens
NSTS	Nicht-Spezifisches Thalamisches System
OC	Obsessive Compulsive
OCD	Obsessive Compulsive Disorder
OFC	OrbitoFrontaler Kortex
par	parietal
PC	Posteriores Cingulum
pc	pars parvocellularis
pCg	Posteriores Cingulum
PD	Parkinsons' Disease
PET	PositronenEmissionsTomographie
PHG	ParaHippocampaler Gyrus
PLd	dorsaler PräLimbischer Kortex
PLv	ventraler PräLimbischer Kortex
Pm	Posteromedial
pmF	prämotorischer Frontaler Kortex
PTI / ITP	Pedunculus thalami inferior
PUT	PUTamen
PV	Nucleus ParaVentricularis
PVa	Nucleus ParaVentricularis anterior
PVp	Nucleus ParaVentricularis posterior
R	Right
rCg	rostrales vorderes Cingulum
S	Striosomen des Striatums
SMA	Supplementary Motor Area
SNC / SNpc	Substantia Nigra pars Compacta

SNR / SNpr	Substantia Nigra pars Reticularis
Th	Thalamus
STN/Sth N	Nucleus SubThalamicus
Sub	Subiculum
TAN	Tonisch Aktive Neurone
Th-Of	Thalamisch-Orbitofrontales System
UD	UnDetermined
VA	Nucleus Ventralis Anterior
vFr	ventral Frontal
vIns	ventrale vordere Insel
VLPFC	VentrolateralerPräfrontaler Kortex
VP	Ventrales Pallidum
VPdl	dorsolaterales Ventrales Pallidum
VPvl	ventrolaterales Ventrales Pallidum
VPvm	ventromediales Ventrales Pallidum
VRL	Ventral und RostroLateral
VTA	Ventral Tegmental Area
WM	White Matter

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Pieter Bruegel, Das Herausschneiden des Steins der Tollheit (S. 3) Die Geschichte der Medizin im Spiegel der Kunst. Dumont Verlag, S. 354.
- Abbildung 2: Photo eines Mannes mit Neurosyphilis (S. 9) Shorter, S. 89.
- Abbildung 3: Portrait von Gottlieb Burckhardt (S. 16) Feldman, Goodrich, S. 649. (National Library of Medicine)
- Abbildung 4: Photo Wasserkur (S. 26) Shorter, S. 187.
- Abbildung 5: Photo Ruhekur (S. 26) Shorter, S. 205.
- Abbildung 6: Photo Insulinkomatherapie (S. 27) Shorter, S. 321.
- Abbildung 7: Photo Elektrokrampftherapie (S. 27) Shorter, S. 331.
- Abbildung 8: Portrait Egas Moniz (S. 29) Feldman, Goodrich, S. 650. (National Library of Medicine)
- Abbildung 9: Portrait Almeida Lima (S. 30) Feldman, Goodrich, S. 651. (National Library of Medicine)
- Abbildung 10: Zeichnung Moniz' Leukotom (S. 31) Feldman, Goodrich, S. 651. (Valenstein, S. 106.)
- Abbildung 11: Portrait Walter Freeman (S. 34) Feldman, Goodrich, S. 652. (National Library of Medicine)
- Abbildung 12: Portrait James Watts (S. 35) Feldman, Goodrich, S. 652. (National Library of Medicine)
- Abbildung 13: Standardlobotomie (S. 35) Feldman, Goodrich, S. 652. (National Library of Medicine)
- Abbildung 14: Transorbitale Lobotomie (S. 39) Feldman, Goodrich, S. 653. (Freeman, W., Watts, J.)

*Psychosurgery. In the Treatment of Mental Disorders and Intractable Pain.* Springfield, Charles C. Thomas, 1950. S. 52.)

- Abbildung 15: Walter Freeman bei der Durchführung der transorbitalen Lobotomie (S. 39) Shorter, S. 341.
- Abbildung 16: Papez-Kreis (S. 45) Mega, et al. S. 316.
- Abbildung 17: Verschiedene psychochirurgische Verfahren (S. 47) O'Callaghan und Carrol, S. 23.
- Abbildung 18: Allgemeiner Aufbau eines frontal-subkortikalen Kreislaufes (S. 60) Cummings, S. 874, Fig. 1.
- Abbildung 19: Schema der allgemeinen neurochemischen Organisation der frontal-subkortikalen Kreisläufe (S. 61)
- Abbildung 20: Direkter versus indirekter Kreislauf nach Baxter (S. 62) Baxter, S. 541.
- Abbildung 21: Struktur der drei präfrontalen Kreisläufe (S. 62) Cummings, S. 875, Fig. 2.
- Abbildung 22: Schema eines Sagitalschnittes durch das menschliche Gehirn und Detailansicht (S. 68)
- Abbildung 23: Das Dysregulations-Modell von Swerdlow und Koob (S. 70) Swerdlow und Koob, S. 203.
- Abbildung 24: Schema des Kreislaufmodells von Swerdlow und Koob (S. 70)
- Abbildung 25: Anatomisches Schema des Kreislaufmodells von Swerdlow und Koob (S. 71)
- Abbildung 26: Der der Zwangserkrankung zugrundeliegende Kreislauf nach Modell (S. 75) Modell et al., S. 30, Fig 1.

- Abbildung 27: Wechselseitige Beziehungen innerhalb des frontal-subkortikalen Kreislaufes nach Modell (S. 76) Modell et al., S. 30, Fig. 2.
- Abbildung 28: Schema des Kreislaufmodells von Modell (S. 77)
- Abbildung 29: Anatomisches Schema des Kreislaufmodells von Modell (S. 78)
- Abbildung 30: Psychiatrists' basal ganglia nach Stahl (S. 79) Stahl, S. 371, Fig. 1.
- Abbildung 31: Neurologists' basal ganglia nach Stahl (S. 80) Stahl, S. 372, Fig. 3.
- Abbildung 32: ‚Klassische‘ Konzeptualisierung der Basalganglien-Kreisläufe nach Saxena et al. (S. 83) Saxena et al. S. 33.
- Abbildung 33: Anatomisches Schema der ‚klassischen‘ Konzeptualisierung der Basalganglien-Kreisläufe nach Saxena et al. (S. 83)
- Abbildung 34: ‚Aktuelle‘ Konzeptualisierung der frontal-subkortikalen Kreisläufe nach Saxena et al. (S. 84) Saxena et al. S. 33.
- Abbildung 35: Kortikale Projektionen des Striatums (S. 84) Saxena et al., S. 34.
- Abbildung 36: Konzeptualisierung des Aufbaues des Striatums nach Baxter (S. 85) Baxter, S. 542.
- Abbildung 37: Schema des Kreislaufmodells nach Saxena et al. (S. 86)
- Abbildung 38: Anatomisches Schema des Kreislaufmodells nach Saxena et al. (S. 86)
- Abbildung 39: Dysregulationsmodell der Zwangserkrankung nach Saxena et al. (S. 87) Saxena et al., S. 35.

- Abbildung 40: Anatomisches Schema des  
Dysregulations-Modell der Zwangs-  
erkrankung nach Saxena et al. (S. 87)
- Abbildung 41: Schema des Dysregulations-Modells  
der Depression nach Brody et al.  
(S. 88) Vgl. Brody et al., S. 108.
- Abbildung 42: Anatomisches Schema des  
Dysregulations-Modells der  
Depression nach Brody et al. (S. 89)
- Abbildung 43: Maybergs Dysregulations-Model der  
Depression (S. 90) Mayberg (1997), S. 473.
- Abbildung 44: Maybergs Dysregulations-Modell der  
Depression (S. 98) Mayberg (2003), S. 208.
- Abbildung 45: Neuronale Grundlagen des Decision-  
Making nach Rahman et al. (S. 99) Rahman et al., S. 273.
- Abbildung 46: Basalganglien-Kreisläufe und  
adaptive Kontrolle von Verhalten  
nach Graybiel (S. 101) Graybiel (1997), S.461.
- Abbildung 47: Spezieller Kreislauf des ‚striosomalen  
Systems‘ des Striatums nach Graybiel  
(S. 103) Graybiel (1997), S. 463.
- Abbildung 48: Tonisch Aktive Neurone (TANs) und  
der Striosomen - Matrix Komplex des  
Striatums nach Schwartz (S. 104) Schwartz, S. 118.
- Abbildung 49: Projektionswege von der Mantelzone  
(shell) zur Kernregion (core) des  
Ncl. accumbens nach Zahm (S. 108) Zahm, S. 117.
- Abbildung 50: Schema der Afferenz-Efferenz  
Beziehungen von Neuronengruppen in  
der Mantelzone (shell) des Ncl.  
accumbens nach Groenewegen et al.  
(S. 109f) Groenewegen et al., S. 59.

- Abbildung 51: Unterteilung der Mantelregion (shell) des Ncl. accumbens sowie eine grobe Topographie der wichtigsten Afferenzen und der Efferenzen zu ventralem Pallidum von Kern und medialen sowie lateralen Anteilen des Ncl. accumbens nach Groenewegen et al. (S. 113) Groenewegen et al., S. 56.
- Abbildung 52: Kreislaufmodell der Zwangserkrankung nach Kopell, Greenberg und Rezai (S. 127) Kopell et al., S. 55.
- Abbildung 53: Alexanders kortikal-subkortikale Kreisläufe nach Aouizerate et al. (S. 138) Aouizerate et al., S. 106.
- Abbildung 54: Das Dysregulations-Modell der Zwangserkrankung nach Aouizerate et al. (S. 139) Aouizerate et al., S. 112.
- Abbildung 55: Das Kreislauf-Modell ‚Affektiver Störungen‘ von Kopell, Greenberg, Rezai (S. 153) Kopell et al., S. 57.
- Abbildung 56: Schema des Dysregulations-Modells der Depression nach Swerdlow und Koob (S. 178) Vgl. Abbildung 24.
- Abbildung 57: Schema des Dysregulations-Modells der Zwangserkrankung nach Modell (S. 178) Vgl. Abbildung 28.
- Abbildung 58: Für die Schizophrenie relevante temporo-präfrontale kortikale Verbindungen nach Weinberger (S. 184) Weinberger, S. 100.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Burckhardts Fälle (S. 19)	modifiziert nach Berrios, S. 70.
Tabelle 2: Moniz' Fälle (S. 32)	modifiziert nach Berrios, S. 75.
Tabelle 3: Psychochirurgische Verfahren in Hinblick auf Zielstrukturen, neuroanatomische Rationale und Indikation/Anwendung (S.48 )	Binder, S. 11.
Tabelle 4: Ergebnisse ausgewählter psycho- chirurgischer Studien (S. 55/56)	Binder, S. 12.
Tabelle 5: Neuropsychiatrische Veränderungen in Assoziation mit Schädigung spezifischer frontal-subkortikaler Kreisläufe (S. 63)	Cummings, S. 876, Table 1.
Tabelle 6: Korrelationen von Schädigungs- lokalisation und neuropsychiatrischer Symptomatik (S. 64)	Mega et al., S. 320 und S. 326.
Tabelle 7: Dysregulation verschiedener Ebenen des von Swerdlow und Koob vorgeschlagenen Kreislafes in Psychosen und Depression (S. 73)	Swerdlow und Koob, S. 204.
Tabelle 8: Verteilung einer kleinen Auswahl an neurochemischen Substanzen und Neurotransmitterrezeptoren nach Groenewegen et al. (S. 112)	Groenewegen et al. S.52.

## Literatur

- Abelson, J.L. Curtis, G.C. Sagher, O. Albuher, R.C. Harrigan, M. Tayler, S.F. Martis, B. Giordani, B.  
*Deep Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder*. Biological Psychiatry 57 (2005), S. 510-516.
- Adams, J. *Is general paralysis of the insane a cureable disease?*  
British Medical Journal (1889) II, S. 1187.
- Albrecht, B. *Rückkehr der Psychochirurgie*  
Deutsches Ärzteblatt Jg. 101, Heft 39 (2004), S. A2594-2596.
- Aldenhoff, J. *Überlegungen zur Psychobiologie der Depression*.  
Nervenarzt 68 (1997), S. 379-389.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., Strick, P.L.  
*Parallel organization of functional segregated circuits linking basal ganglia and cortex*.  
Annual Review Neurosciences 9 (1986), S. 357-381.
- Anderson, D. Ahmed, A. *Treatments of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation*.  
Journal of Neurosurgery 98 (2003), S. 1104-1108.
- Aosaki, T. Kimura, M. Graybiel, A.M.  
*Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate striatum*.  
Journal of Neurophysiology 73 (1995), S. 1234-1252.
- Aouizerate, B. Guehl, D. Cuny, E. Rougier, A. Bioulac B. Tignol, J. Burbaud P.  
*Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology*. Progress in Neurobiology 72 (2004), S. 195-221.
- Aouizerate, B. Cuny, E. Guehl, D. Amieva, H. Benazzouz, A. Fabrigoule, C. Allard, M. Rougier, A. Bioulac, B. Tignol, J. Burbaud P.  
*Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression: Case report*. Journal of Neurosurgery 101 (2004), S. 682-686.
- Ballantine, H.T. Levy, B.S. Dagi, T. F. Giriunas, I.B.  
*Cingulotomy for psychiatric illness: Report of 13 years' experience*  
In: Sweet, W.H. Obrador, S. Martin-Rodriguez, J.G. (eds.)  
*Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain and Epilepsy*.  
Balitmore, MD: University Park Press 1977.

- Bar-Gad, I. Bergman, H. *Stepping out of the box: information processing in the neural networks of the basal ganglia.*  
Current Opinion in Neurobiology 11 (2001), S. 689-695.
- Baxter, L.R. *Functional imaging of brain systems mediating obsessive-compulsive disorder: clinical studies.* In: Charney, D.S. Nestler, E.J. Bunney, B.S. eds. *Neurobiology of Mental Illness.*  
New York: Oxford University Press 1999.
- Beart, P.M. *Roles for glutamate and norepinephrine in limbic circuitry and psychopathology.* Open Peer Commentary.  
Behavioral Brain Sciences 10 (1987), S. 208-209.
- Bechara, A. Damasio, H. Damasio, A.R. Lee, G.P.  
*Different Contributions of the Human Amygdala and Ventromedial Prefrontal Cortex to Decision-Making.*  
Journal of Neuroscience 19 (1999), S. 5473-5481.
- Bechara, A. Damasio, H. Damasio, A.R.  
*Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex*  
Cerebral Cortex 10 (2000), S. 293-307.
- Bechara, A. Tranel, D. Damasio, H. *Characterisation of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions.*  
Brain 123 (2000), S. 2189-2202.
- Bechterew, W. Puuseppe, M. *La Chirurgie des aliénés.*  
Archives de neurologie 34 (1912), S. 1-17; 69-89.
- Bejerot, S. *Psychosurgery for obsessive-compulsive disorder – concerns remain.*  
(Editorial) Acta Psychiatrica Scandinavica 107 (2003), S. 241-243.
- Bejjani, B-P. Damier, P. Arnulf, I. Thivard, L. Bonnet, A.-M. Dormont, D.  
Cornu, P. Pidoux, B. Samson, Y. Agid, Y.  
*Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation.*  
New England Journal of Medicine 340 (1999), S. 1476-1480.
- Benabid, A.L. Pollak, P. Louveau, A. Henry, S. de Rougement, J.  
*Combined (thalamotomy, stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease.* Applied  
Neurophysiology 50 (1987), S. 344-346.
- Benabid, A.L. Pollak, P. Gervason, C. Hoffmann, D. Gao, D.M. Hommel, M.  
Perret, J.E. de Rougement, J. *Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus.*  
Lancet 337 (1991), S. 403-406.
- Benabid, A.L. Benazzous, A. Pollak, P. *Mechanisms of deep brain stimulation.*  
Movement Disorders 17, suppl. 3 (2002), S. S73-S74.

- Benabid, A.L. *Long-Term Electrical Capsular Stimulation in Patients with obsessive-compulsive disorder – Comment.*  
Neurosurgery 52 (2003), S. 1273-1274.
- Berganza, C.A. Mezzich, J.E. Pouncey, C. *Concepts of Disease: Their Relevance for Psychiatric Diagnosis and Classification.*  
Psychopathology 38 (2005), S. 166-170.
- Bernes, F.M. *Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia.*  
Brain Research Reviews 31 (2000), S. 251-269.
- Berrios, G.E. Beer, D. *The notion of unitary psychosis: a conceptual history.*  
History of Psychiatry 5 (1994), S. 13-36.
- Berrios, G.E. Porter, R. (ed.) *A History of Clinical Psychiatry – The Origin and History of Psychiatric Disorders.* London: Athlone Press 1995.
- Berrios, G.E. Gili, M. *Will and its disorders: a conceptual history.*  
History of Psychiatry 6 (1995), S. 87-104.
- Berrios, G.E. *The origins of psychosurgery: Shaw, Burckhardt and Moniz.*  
History of Psychiatry 8 (1997), S. 61-81.
- Berrios, G.E., Markova, I.S. *The concept of neuropsychiatry.*  
Journal of Psychosomatic Research 53 (2002), S. 629-638.
- Beurrier, C. Bioulac, B. Audin, J. Hammond, C.  
*High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons.*  
Journal of Neurophysiology 85 (2001), S. 1351-1356.
- Binder, D.K. Iskandar, B.J. *Modern neurosurgery for psychiatric disorders.*  
Neurosurgery 47 (2000), S. 9-23.
- Bolwing, T.G. *Putative Common Pathways in Therapeutic Brain Stimulation for Affective Disorders.* CNS Spectrums 8 (2003), S. 490-495.
- Boyle, M. *Schizophrenia – A scientific delusion?* London Routledge 1990.
- Brody, A.L. Barsom, M.W. Bota, R.G. Saxena, S. *Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder.*  
Seminars in Clinical Neuropsychiatry 6 (2001), S. 102-112.
- Bunney, W.E. Bunney, B. G. *Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia.*  
Brain Research Reviews 31 (2000), S. 138-146.
- Burckhardt, G. *Ueber Rindenexcisionen als Beitrag zur operativen Therapie der Psychosen*  
Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie 47 (1891), S. 463-548.
- Burkhard, P.R. Vingerhoets, F.J. Berney, A. Bogousslavsky, J. Villemure, J.G. Ghika, J. *Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders.* Neurology 63 (2004), S. 2170-2172.

- Byrum, C.E. Ahearn, E.P. Krishnan, R.R.  
*A Neuroanatomic Model for Depression.* Progress in Neuro-  
 Psychopharmacology & Biological Psychiatry 23 (1999), S. 175-193.
- Canterbury, R.J. *Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder.*(Editorial).  
 Journal of Neurosurgery 98 (2003), S. 941-942.
- Charcot, J.M. Pitrés, A. *Étude critique et clinique de la doctrine des localisations motrices dans l'écorce des hémisphères cérébraux de l'homme.* Paris : Alcan 1883.
- Christmas, D. Morrison, C. Eljamel, M.S. Matthews, K.  
*Neurosurgery for mental disorder.*  
 Advances in Psychiatric Treatment 10 (2004), S. 189-199.
- Cosgrove, G.R. *Deep brain stimulation and psychosurgery.* (Editorial).  
 Journal of Neurosurgery 101 (2004), S. 574-576.
- Cosgrove, G.R. *Surgical Intervention in the Thalamic Peduncle for Depression – Comment.* Neurosurgery 57 (2005), S. 447-448.
- Cosyns, P. *Psychosurgery and personality disorder.*  
 Acta Neurochirurgica 44, Suppl. (1988), S. 121-124.
- Coubes, P. Roubertie, A. Vayssiere, N. Hemm, S. Echenne, B.  
*Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus.* Lancet 355 (2000), S. 2220-2221.
- Cox, A.W. Brown, M.H. *Results of multi-target limbic surgery in the treatment of schizophrenia and aggressive states:*  
 In: Sweet, W.H. Obrador, S. Martin-Rodriguez, J.G. (eds.)  
*Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain and Epilepsy.*  
 Balitmore, MD: University Park Press 1977.
- Cripps, H. *The surgical treatment of general paralysis.*  
 British Medical Journal (1889) II, S. 1215f-1216.
- Cummings, J.L. *Frontal-subcortical circuits and human behavior.*  
 Archives of Neurology 50 (1993), S. 873-880.
- Cummings, J.L. *The Neuroanatomy of Depression.*  
 Journal of Clinical Psychiatry 54, Suppl. (1993), S. 14-20.
- Cummings, J.L. Frankel M. *Gilles de la Tourette syndrome and the neurological basis of obsessions and compulsions.*  
 Biological Psychiatry 20 (1985), S. 1117-1126.
- Dagi, T.F. *Psychiatric surgery and the ethics of uncertainty.*  
 In: Sweet, W.H. Obrador, S. Martin-Rodriguez, J.G. (eds.)  
*Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain and Epilepsy.*  
 Balitmore, MD: University Park Press 1977.

- Dalgleish, T. Yiend, J. Bramhan, J. Teasdale, J.D. Ogilvie, A.D. Malhi, G. Howard, R. *Neuropsychological Processing Associated With Recovery From Depression After Stereotactic Subcaudate Tractotomy*. *American Journal of Psychiatry* 161 (2004), S. 1913-1916.
- Damasio, A.R. *Descartes' Error*. HarperCollinsPublishers 1994.
- Daniele, A. Albanese, A. Contarino, M.F. Zinzi, P. Barbier, A. Gasparini, F. Romito, L.M.A. Bentivoglio, A.R. Scerrati, M. *Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease*. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 74 (2003), S. 175-182.
- Diederich, N.J. Alesch, F. Goetz, C.G. *Visual hallucinations induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease*. *Clinical Neuropharmacology* 23 (2000), S. 287-289.
- Doshi, P.K. Chhaya, N. Bhatt, M.H. *Depression leading to attempted suicide after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's Disease*. *Movement Disorders* 17 (2002), S. 1084-1085.
- Dotrovsky, J.O. Levy, R. Wu, J.P. Hutchison, W.D. Tasker, R.R. Lozano, A. M. *Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus*. *Journal of Neurophysiology* 84 (2000), S. 570-574.
- Dotrovsky, J.O. Lozano, A.M. *Mechanisms of deep brain stimulation*. *Movement Disorders* 17, suppl. 3 (2002), S. S63-S68.
- Dougherty, D.D. Baer, L. Cosgrove, R.G. Cassem, E.H. Price, B.H. Nierenberg, A.A. Jenike, M.A. Rauch, S.L. *Prospective Long-Term Follow-Up of 44 Patients Who Received Cingulotomy for Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder*. *American Journal of Psychiatry* 159 (2002), S. 505-515.
- Drevets, W.C. Price, J.L. Simpson, J.R. Todd, R.D. Reich, T. Vannier, M. Raichle, M.E. *Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders*. *Nature* 386 (1997), S. 824-827.
- Drevets, W.C. *Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders*. *Current Opinion in Neurobiology* 11 (2001), S. 240-249.
- Esquirol, J.E.D. *Des Maladies Mentales Considérées sous les Rapports Médical, Hygienique et Médico-legal*. Paris : Baillière 1838.
- Falret, J.P. *Obsessions intellectuelles et emotives*. *Archives of Neurology* 2 (1889), S. 274-293.

- Farah, J.M. *Neuropsychological inference with an interactive brain: A critique of the „locality“ assumption. Open Peer Commentary.* Behavioral and Brain Sciences 17 (1994), S. 43-104.
- Feldman, R.P., Alterman, R.L., Goodrich, J.T.  
*Contemporary psychosurgery and a look to the future.* Journal of Neurosurgery 95 (2001), S. 944-956.
- Feldman, R.P., Goodrich, J.T. *Psychosurgery: A Historical Overview* Neurosurgery 48, 3 (2001), S. 647-659.
- Ferrier, D. *The Functions of the Brain.* London: Smith, Elder & Co 1876.
- Fibiger, H.C. *Neural circuit models of psychopathology: Dancing on the precipice of neuromythology. Open Peer Commentary.* Behavioral Brain Sciences 10 (1987), S. 212-213.
- Fins, J.J. *From psychosurgery to neuromodulation and palliation : history's lessons for the ethical conduct and regulation of neuro-psychiatric research.* Neurosurgery Clinics of North America 14 (2003), S. 303-319.
- Fodor, J. *The Modularity of Mind.* Cambridge: MIT Press 1983.
- Franzini, A. Ferroli, P. Leone, M. Broggi, G.  
*Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches. First reported series.* Neurosurgery 52 (2003), S. 1095-1099.
- Franzini, A. Marras, C. Ferroli, P. Bugiani, O. Broggi, G.  
*Stimulation of the Posterior Hypothalamus for Medically Intractable Impulsive and Violent Behavior.* Stereotactic and Functional Neurosurgery 83 (2005), S. 63-66.
- Freeman, W. Watts, J. *Psychochirurgie.* dt. Ausgabe von A. von Braunmühl von *Psychosurgery: Intelligence, Emotion and Social Behavior Following Prefrontal Lobotomy for Mental Disorders.* Springfield, Charles C Thomas, 1942.
- Freeman, W. Watts, J. *Prefrontal lobotomy: the problem of schizophrenia.* American Journal of Psychiatry 101 (1945), S. 739-748.
- Freeman, W. Watts, J. *Pain and organic disease relieved by prefrontal lobotomy.* Lancet 1 (1946), S. 953-955.
- Freeman, W. Davis, H.W. East, IC, Tait, H.S. Johnson, S.O., Rogers, W.B.  
*West Virginia lobotomy project.* Journal of the American Medical Association 156 (1954), S. 939-943.
- Freud, S. *Bemerkungen über einen Fall von Zwangsneurose.* Gesammelte Werke, Band VII: Werke aus den Jahren 1906-1909, Frankfurt a. M.: Fischer Verlag 1999.

- Fritsch, G. Hitzig E. *Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns.*  
Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche  
Medicin 37 (1870), S. 300-332.
- Fulton, J.F. *Functional Localisation in Relation to Frontal Lobotomy.*  
(*William Withering Lectures*) New York: Oxford Univ. Press 1949.
- Funkieweiz, A. Caputo, E. Ardouin, C. Krack, P. Fraix, V. Benabid, A. Pollak, P.  
*Behavioral and mood changes associated with bilateral stimulation  
of the subthalamic nucleus: a consecutive series of 98 Parkinsonian  
patients.* Neurology 56, Suppl. 3 (2001), S. 274.
- Gabriels, L. Cosyns, P. Nuttin, B. Demeulemeester, H. Gybels, J.  
*Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-  
compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological  
outcome in three cases.*  
Acta Psychiatrica Scandinavica 107 (2003), S. 275-282.
- Gildenberg, P.L. *Evolution of Neuromodulation.*  
Stereotactic and Functional Neurosurgery 83 (2005), S. 71-79.
- Goldapple, K. Segal, Z. Garson, C. Lau, M. Bieling, P. Kennedy, S. Mayberg, H.  
*Modulation of cortical-limbic pathways in major depression:  
Treatment-Specific Effects of Cognitive Behavior Therapy.*  
Archives of General Psychiatry 61 (2004), S. 34-41.
- Gorman, J.M. *New Methods of Brain Stimulation: What they Tell Us About the  
Old Methods and About the Brain. (Editorial).*  
CNS Spectrums 8 (2003), S. 475.
- Gray, J.A. *A Model of the Limbic System and Basal Ganglia: Applications to  
Anxiety and Schizophrenia.* In: *The Cognitive Neurosciences* (1995)  
MIT Press: A Bradford book.
- Graybiel, A.M. Aosaki, T. Flaherty, A. Kimura, M. *The Basal Ganglia and  
Adaptive Motor Control.* Science 265 (1994), S. 1826-1831.
- Graybiel, A.M. *Building action repertoires: memory and learning functions of  
the basal ganglia.*  
Current Opinion in Neurobiology 5 (1995), S. 733-741.
- Graybiel, A.M. *The Basal Ganglia and Cognitive Pattern Generators.*  
Schizophrenia Bulletin 23 (1997), S. 459-469.
- Greenberg, B.D. *Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder  
and depression: critical issues.*  
Neurosurgery Clinics of North America 14 (2003), S. 199-212.
- Greenberg, B.D. Rezai, A.R.  
*Mechanisms and the current state of deep brain stimulation in  
neuropsychiatry.* CNS Spectrums 8 (2003), S. 522-526.

- Greenberg, B.D. Murphy, D.L. Rasmussen, S.A.  
*Neuroanatomically based approaches to obsessive-compulsive disorder. Neurosurgery and transcranial magnetic stimulation.*  
 Psychiatry Clinics of North America 23 (2000), S. 671-686.
- Greenblatt, S.H. Hrsg. *The History of Neurosurgery.* Park Ride, AANS 1997.  
 darin: Valenstein, E.S. *History of psychosurgery.*
- Griesinger, W. *Über einen wenig bekannten psychopathischen Zustand.* Archiv  
 für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 1 (1868), S. 626-635.
- Groenewegen, H.J. Wright, C.I. Beijer, A.V.J. Voorn, P. *Convergence and  
 Segregation of Ventral Striatal Inputs and Outputs.* Annals  
 New York Academy of Sciences 877 (1999), S. 49-63.
- Haber, S.N. Fudge, J.L. McFarland, N.R.  
*Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral  
 from the shell to the dorsolateral striatum.*  
 Journal of Neuroscience 20 (2000), S. 2369-2382.
- Gross, R.E. Lozano, A.M. *Advances in neurostimulation for movement disorders.*  
 Neurological Research 22 (2000), S. 247-258
- Harrison, P.J. *The neuropathology of schizophrenia – A critical review of the  
 data and their interpretation.* Brain 122 (1999), S. 593-624.
- Hashimoto, T. Elder, C.M. Okun, M.S. Patrick, S.K. Vitek, J.L.  
*Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of  
 pallidal neurons.* Journal of Neurosciences 23 (2003), S. 1916-1923.
- Haslinger, B. Boecker, H. Büchel, C. Vesper, J. Tronnier, V.M. Pfister, R.  
 Alesch, F. Moringlane, J.R. Krauss, J.K. Conrad, B. Schwaiger, M.  
 Ceballos-Baumann, A.O.  
*Differential modulation of subcortical target and cortex during  
 deep brain stimulation.* Neuroimage 18 (2003), S. 517-524.
- Hay, P. Sachdev, P. Cumming, S. Cumming, S. Smith, J.S. Lee, T. Kitchener, P.  
 Matheson, J. *Treatment of obsessive-compulsive disorder by  
 psychosurgery.* Acta Psychiatrica Scandinavica 87 (1993), S. 197-207.
- Heimer, L. Alheid, G.F. de Olmos, J.S. Groenewegen, H.J. Haber, S.N. Harlan,  
 R.E. Zahm, D.S.  
*The accumbens: beyond the core-shell dichotomy.* Journal of  
 Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience 9 (1997), S. 354-381.
- Heimer, L. *Basal forebrain in the context of schizophrenia.*  
 Brain Research Reviews 31 (2000), S. 205-235.
- Heimer, L. *A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and  
 drug abuse.* American Journal of Psychiatry 160 (2003), S. 1726-1739.

- Herzog, J. Reiff, J. Krack, P. Witt, K. Schrader, B. Müller, D. Deuschl, G.  
*Manic Episode With Psychotic Symptoms Induced by Subthalamic Nucleus Stimulation in a Patient With Parkinson's Disease.*  
Movement Disorders 18 (2003), S. 1382-1384.
- Higginson, C.I. Fields, J.A., Tröster, A.I. *Which symptoms of anxiety diminish after surgical interventions for Parkinson's disease?*  
Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology 14 (2001), S. 117-121.
- Hilker, R. Voges, J. Weisenbach, S. Kalbe, E. Burghaus, L. Ghaemi, M. Lehrke, R. Koulousakis, A. Herholz, K. Sturm, V. Heiss, W-D.  
*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.*  
Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 24 (2003), S. 7-16.
- Hitchcock, E.R., Ballantine, H.T., Meyerson, B.A. eds.  
*Modern concepts in psychiatric surgery.* New York: Elsevier 1979.
- Hodaie, M. Wennberg, R.A. Dostrovsky, J.O. Lozano, A.M.  
*Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy.*  
Epilepsia 43 (2002), S. 603-608.
- Hoffman, J.L. *Clinical Observations concerning schizophrenic patients treated by prefrontal leukotomy.*  
New England Journal of Medicine 241 (1949), S. 233-236.
- Horsley, V. Clarke, R.H. *The structure and functions of the cerebellum examined by a new method.* Brain 31 (1908), S. 45-124.
- Houeto, J. Mesnage, V. Mallet, L. Pillon, B. Gargiulo, M. Tezenas du Moncel, S. Bonnet, A.M. Pidoux, B. Dormont, D. Cornu, P. Agid, Y.  
*Behavioral disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation.* Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 72 (2002), S. 701-707.
- Husted, D.S. Shapira, N.A. *A review of the treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: from medicine to deep brain stimulation.*  
CNS Spectrums 9 (2004), S. 833-847.
- Hutton, E.L. *Personality changes after leucotomy.*  
Journal of Mental Science 93 (1947), S. 31-42.
- Insel, T.R. *Toward a neuroanatomy of OCD.*  
Archives of General Psychiatry 49 (1992), S. 739-744.
- Ireland, W.W. *Operative treatment of insanity.*  
Journal of Mental Science 37 (1891), S. 613-618.

- Jackim, L.W. *Revolution in neurosurgery marches in refractory psychiatric illness*. Behavioral Healthcare Tomorrow 14 (2005), S. 23-25.
- Janet, P. *L'Automatisme Psychologique*. Paris : F. Alcan 1889.
- Janet, P. *Les Obsessions et la Psychasthénie*. Paris : Alcan 1903.
- Janet, P. *De l'Angoisse à l'Extase*. Paris : F. Alcan 1928.
- Jasper, H.H. *A historical perspective: The rise and fall of prefrontal lobotomy*. Advances in Neurology 66 (1995), S. 97-114.
- Jaspers, K. *Allgemeine Psychopathologie*. 3. Auflage Berlin Springer 1922.
- Jeanmonod, D. Schulman, J. Ramirez, R. Cancro, R. Lanz, M. Morel, A. Magnin, M. Siegemund, M. Kronenberg, E. Ribary, U. Llinas, R. *Neuropsychiatric thalamocortical dysrhythmia: surgical implications*. Neurosurgery Clinics of North America 14 (2003), S. 251-265.
- Jenike, M. *Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder*. British Journal Psychiatry 35, Suppl. (1998), S. 79-90.
- Jenike, M. Baer L. Ballantine T. Martuza, R.L. Tynes, S. Giriunas, I. Buttolph, M.L. Cassem, N.H. *Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. A long-term follow-up of 33 patients*. Archives of General Psychiatry 48 (1991), S 548-555.
- Jiménez, F. Velasco, F. Salin-Pascual, R. Hernández, J.A. Velasco, M. Criales, J.L. Nicolini, H. *A patient with a Resistant Major Depression Disorder Treated with Deep Brain Stimulation in the Inferior Thalamic Peduncle*. Neurosurgery 57 (2005), S. 585-593.
- Joanette, Y. Stemmer, B. Assal, G. Whitaker, H. *From theory to practice: The unconventional contribution of Gottlieb Burckhardt to psychosurgery*. Brain and Language 45 (1993), S. 572-587.
- Kelly, P.J. *Modern Neurosurgery for Psychiatric Disorders – Comment*. Neurosurgery 47 (2000), S. 21.
- Kelly, P.J. *Deep Brain Stimulation for Depression – Comment*. Neurosurgery 57 (2005), S. 593.
- Kim, C.-H. Chang, J.W., Koo, M.-S. Kim, J.W., Suh, H.S. Park, I.H. Lee, H.S. *Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder*. Acta Psychiatrica Scandinavica 107 (2003), S. 283-290.
- Kopell, B.H., Greenberg, B., Rezai, A.R. *Deep Brain Stimulation for Psychiatric Disorders*. Journal of Clinical Neurophysiology 21 (2004), S. 51-67.
- Kopper, F. Volkman, J. Müller, D. Mehdorn, M. Deuschl, G. *Die tiefe Hirnstimulation zur Behandlung von M. Parkinson, Tremor und Dystonie*. Nervenarzt 74 (2003), S. 709-725.

- Krack, P. Kumar, R. Ardouin, C. Dowsey P.L. McVicker, J.M. Benabid, A.L. Pollak, P. *Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation.* *Movement Disorders* 16 (2001), S. 867-875.
- Kraepelin, E. *Psychiatrie. Ein kurzes Lehrbuch für Studierende und Aerzte.* 5. Auflage, Leipzig, J.A. Barth 1896.
- Kraepelin, E. *Lebenserinnerungen.* Springer 1983.
- Kulisevsky, J. Berthier, M.L. Gironell, A. Pascual-Sedano, B. Molet, J. Parés, P. *Secondary mania following subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease.* *Neurology* 56, Suppl. 3 (2001), S. 49.
- Kumar, R. Krack, P. Pollak, P. *Transient acute depression induced by high-frequency deep- brain stimulation.* *New England Journal of Medicine* 341 (1999), S. 1003-1004.
- Lang, A.E. *Subthalamic Stimulation for Parkinson's Disease – Living Better Electrically?* *New England Journal of Medicine* 349 (2003), S. 1888-1890.
- LeDoux, J.E. *Emotions circuits in the brain.* *Annual Reviews Neuroscience* 23 (2000), S. 155-184.
- Legrand du Saulle, H. *La Folie du Doute (avec délire du toucher).* Paris : Adrien Delahaye 1875.
- Lichter, D.G. Cummings, J.C. (eds.) *Frontal-Subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders.* New York: Guilford 2001.
- Lozano, A.M. Hamani, C. *The Future of Deep Brain Stimulation.* *Journal of Clinical Neurophysiology* 21 (2004), S. 68-69.
- Lurija, A.R. *Die höheren kortikalen Funktionen des Menschen und ihre Störungen bei örtlichen Hirnschädigungen.* Berlin (DDR) 1970.
- Malhi, G.S. Barlett, J.R. *Depression: a role for neurosurgery?* *British Journal Neurosurgery* 14 (2000), S. 415-422.
- Marcotte, E.R. Pearson, D.M. Srivastava, L.K. *Animal models of schizophrenia: a critical review.* *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 26 (2001), S. 395-410.
- Marino, J.R. Crosgrave, G.R. *Neurosurgical treatment of neuropsychiatric illness.* *Psychiatry Clinics of North America* 20 (1997), S. 933-943.
- Martin, J.B. *The Integration of Neurology, Psychiatry, and Neuroscience in the 21<sup>st</sup> Century.* *American Journal of Psychiatry* 159 (2002), S. 695-704.
- Mashour, G.A. Walker, E.E. Martuza, R.L. *Psychosurgery: past, present, and future.* *Brain Research Reviews* 48 (2005), S. 409-419.

- Mathew, S.J. Yudofsky, S.C., McCullough, L.B. Teasdale, T.a. Jankovic, J.  
*Attitudes toward neurosurgical procedures for Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder.* Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 11 (1999), S. 259-267.
- Mayberg, H.S. *Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression.* Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience 9 (1997), S. 471-481.
- Mayberg, H.S. *Modulating limbic-cortical circuits in depression: targets of antidepressant treatments.* Seminars Clinical Neuropsychiatry 7 (2002), S. 255-268.
- Mayberg, H.S. *Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment.* British Medical Bulletin 65 (2003), S. 193-207.
- Mayberg, H.S. Lozano, A.M. Voon, V. McNeely H.E. Seminowicz, D. Hamani, C. Schwalb, J.M. Kennedy S.H.  
*Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression.* Neuron 45 (2005), S. 651-660.
- McIntyre, C.C. Savasta, M. Walter, B.L. Vitek, J.L.  
*How Does Deep Brain Stimulation Work ? Present Understanding and Future Questions.* Journal of Clinical Neurophysiology 21 (2004), S. 40-50.
- McKenzie, K.G. Kaczanowski, G. *Prefrontal lobotomy: A five year controlled study.* Journal of the Canadian Medical Association 91 (1964), S. 1193-1196.
- McKenzie, K.G. , Kaczanowski, G *Standard lobotomy: The end of an era.* Journal of the Canadian Medical Association 91 (1964), S. 1228-1229.
- Mechler, A. *Das Wort "Psychiatrie".* Der Nervenarzt 34 (1963), S. 405-406.
- Mega, M.S. Cummings, J.L. *Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders.* Journal of Neuropsychiatry 6 (1994), S. 358-370.
- Mega, M.S. Cummings, J.L. Salloway, S. Malloy, P. *The limbic system: an anatomic, phylogenic, and clinical perspective.* Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience 9 (1997), S. 315-330.
- Meyerson, B.A. *Neurosurgical treatment of mental disorders: introduction and indications.* In: Gildenberg, P.L. Tasker, R.R. eds. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery.* New York: McGraw Hill, S. 1953-1963.
- Meyerson, B.A. *Modern Neurosurgery for Psychiatric Disorders – Comment.* Neurosurgery 47 (2000), S. 22-23.

- Meyerson, B.A. *Deep Brain Stimulation for Depression – Comment.*  
Neurosurgery 57 (2005), S. 593.
- Meynert, T. *Über die Nothwendigkeit und Tragweite einer anatomischen Richtung in der Psychiatrie.*  
Wiener Medizinische Wochenschrift 18 (1868), S. 573-576.
- Middleton, F.A. Strick, P.L.  
*Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits.*  
Brain Research Reviews 31 (2000), S. 236-250.
- Mindus, P. Rasmussen, S.A. Lindquist C. *Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder.* Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience 6 (1994), S. 467-477.
- Miyawaki, E. Perlmutter, J.S. Troster, A.I. Videen, T.O. Koller, W.C.  
*The behavioral complications of pallidal stimulation: A case report.*  
Brain and Cognition 42 (2000), S. 417-434.
- Modell, J.G. Mountz, J.M. Curtis, G.C. Greden, J.F. *Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder.* Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience 1 (1989), S. 27-36.
- Molnar, G.F. Sailer, A. Gunraj, C.A. Cunic, D.I. Lang, A.E. Lozano, A.M. Moro, E. Chen, R. *Changes in cortical excitability with thalamic deep brain stimulation.* Neurology 64 (2005), S. 1913-1919.
- Moniz, E. *Tentatives opératoires dans le traitement de certaines psychoses.*  
Paris : Masson 1936.
- Moniz, E. *Prefrontal Leucotomy in the Treatment of Mental Disorders.*  
American Journal of Psychiatry 93 ( 1937), S. 1379-1385.
- Moniz, E. *Mein Weg zur Leukotomie.*  
Deutsche Medizinische Wochenschrift 73 (1948), S. 581-583.
- Montgomery, E.B. Baker, K.B.  
*Mechanisms of deep brain stimulation and future developments.*  
Neurological Research 22 (2000), S. 259-266.
- Montoya, A. Weiss, A.P. Price, B.H. Cassem, E.H. Dougherty, D.D. Nierenberg, A.A. Rauch, S.L. Cosgrove, G.E. *Magnetic Resonance Imaging-guided Stereotactic Limbic Leukotomy for Treatment of Intractable Psychiatric Disease.* Neurosurgery 50 (2002), S. 1043-1052.
- Morel, B.A. *Du délire emotif.* Archives Générales de Médecine 7 (1866), S. 385-402 ; 530-551; 700-707.
- Müller, C. *Gottlieb Burckhardt, the Father of Topectomy.*  
American Journal of Psychiatry 117 (1960), S. 461-463.

- Nauta, W.J.H. *The problem of the frontal lobe : A reinterpretation.*  
Journal of Psychiatric Research 8 ( 1971), S. 167-187.
- Nestler, E.J. Barrot, M. DiLeone, R.J. Eisch, A.J. Gold, S.J. Monteggia, L.M.  
*Neurobiology of Depression.* Neuron 34 (2002), S. 13-25.
- Nuttin, B. Coyns, P. Demeulemeester, H. Gybels, J. Meyerson, B.  
*Electrical stimulation in the anterior limbs of the internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder.*  
Lancet 354 (1999), S. 1526.
- Nuttin, B. Gybels, J. Coyns, P. Gabriels, L. Meyerson, B. Andreewitch, S. Rasmussen, S. Greenberg, B. Friehs, G. Rezai, A. R. Montgomery, E. Malone, D. Fins, J. *Deep brain stimulation for psychiatric disorders.* Neurosurgery 51 (2002), S. 519.
- Nuttin, B. Gabriels, L. Coyns, P. Meyerson, B. Andreewitch, S. Sunaert, S. Maes, A. Dupont, P. Gybels, J. Gielen, F. Demeulemeester, H. *Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder.* Neurosurgery 52 (2003), S. 1263-1274.
- Nuttin, B. *Deep Brain Stimulation for Depression – Comment.* Neurosurgery 57 (2005), S. 592-593.
- Obeso, J.A. Olanow, C.W. Rodriguez-Oroz, M.C. Krack, P. Kumar, R. *Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease.* New England Journal of Medicine 345 (2001), S. 956-963.
- O'Callaghan, M.A.J. Carroll, D. *Psychosurgery – A scientific Analysis.* MTP Press 1982.
- OCD-DBS Collaborative Group. *Deep brain stimulation for psychiatric disorders.* Neurosurgery 51 (2002), S. 519.
- Okun, M.S. Green, J. Saben, R. Gross, R. Foote, K.D. Vitek, J.L. *Mood changes with deep brain stimulation of STN and Gpi: results of a pilot study.* Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 74 (2003), S. 1584-1586.
- Okun, M.S. Raju, D.V. Water, B.L. Juncos, J.L. DeLong, M.R. Heilman, K. McDonald, W.M. Vitek, J.L. *Pseudobulbar crying induced by stimulation in the region of the subthalamic nucleus.* Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 75 (2004), S. 921-923.
- de Olmos, J.S. Heimer, L. *The Concepts of the Ventral Striatopallidal System and Extended Amygdala.* New York Academy of Sciences 877 (1999), S. 1-32.
- Papez, J.W. *A proposed mechanism of emotion.* Archives of Neurology and Psychiatry 38 (1937), S. 725-744.

- Payoux, P. Remy, P. Damier, P. Miloudi, M. Loubinoux, I. Pidoux, B. Gaura, V. Rascol, O. Samson, Y. Agid, Y. *Subthalamic Nucleus Stimulation Reduces Abnormal Motor Cortical Overactivity in Parkinson Disease*. Archives of Neurology 61 (2004), S. 1307-1313.
- Persaud, R. , Crossley, D., Freeman, C.  
*Should neurosurgery for mental disorder be allowed to die out?*  
British Journal of Psychiatry 183 (2003), S. 195-196.
- Pressman, J.D. *Sufficient Promise: John F. Fulton and the Origins of Lobotomy*.  
In: *Last Resort – Psychosurgery and the Limits of Medicine*.  
Cambridge Univ. Press 1998.
- Rahman, S. Sahakian, B.J. Cardinal, R.N. Rogers, R.D. Robbins, T.W.  
*Decision making and neuropsychiatry*.  
Trends in Cognitive Sciences 5 (2001), S. 271-277.
- Rapoport, J. *Obsessive-compulsive disorder and basal ganglia dysfunction*.  
(Editorial) Psychological Medicine 20 (1990), S. 465-469.
- Rauch, S.L. *Neuroimaging and neurocircuitry models pertaining to the neurosurgical treatment of psychiatric disorders*.  
Neurosurgery Clinics of North America 14 (2003), S. 213-223.
- Rauch, S.L. Jenike, M.A. *Neurobiological models of obsessive-compulsive disorders*. Psychosomatics 34 (1993), S. 20-32.
- Reil, J.C. *Rhapsodien über die Anwendung der psychischen Kurmethode auf Geisteszerrüttungen*. Halle 1803.
- Reil, J.C. *Über den Begriff der Medicin und ihre Verzweigungen, besonders in Beziehung auf die Berichtigung der Topik der Psychiaterie*.  
In: Reil, J.C. Hoffbauer, J.C. *Beyträge zur Beförderung einer Curmethode auf psychischem Wege*. Band I 1808.
- Revington, G. *Is general paralysis of the insane a cureable disease?*  
British Medical Journal (1889) II, S. 1187.
- Revington, G. *The surgical treatment of general paralysis of the insane*.  
British Medical Journal (1890) I, S.749.
- Rezai, A.R. *Surgical Intervention in the Thalamic Peduncle for Depression – Comment*. Neurosurgery 57 (2005), S. 447.
- Ribot, Th. *Les Maladies de la Volonté*. Paris : Alcan 1904.
- Roberts, L.W. *Ethics and mental illness research*.  
Psychiatry Clinics of North America 25 (2002), S. 525-545.
- Roberts, D.W. *Modern Neurosurgery for Psychiatric Disorders – Comment*.  
Neurosurgery 47 (2000), S. 23.
- Roberts, D.W. *Deep brain stimulation (Editorial)*.  
Journal of Neurosurgery 103 (2005), S. 399.

- Roberts, L.W. *Informed Consent and the Capacity for Voluntarism*.  
American Journal of Psychiatry 159 (2002), S. 705-712.
- Rodriguez, R.L. Miller, K. Browers, D. Crucian, G. Wint, D. Fernandez, H. Foote, K.D. Okun, M.S. *Mood and cognitive changes with deep brain stimulation. What we know and where we should go*.  
Minerva Medicine 96 (2005), S. 125-144.
- Rolls, E.T. Williams, G.V. *Sensory and movement-related activity in different regions of the primate striatum*. In: Schneider, J.S. Lidsky, T.I. eds. *Basal Ganglia and Behavior: Sensory Aspects of Motor Functioning*. Toronto: Hans Huber Publishers 1987, S. 37-59.
- Rolls, E.T. *A Theory of Emotion and Consciousness, and Its Application to Understanding the Neural Basis of Emotion*. In: *The Cognitive Neurosciences* (1995) MIT Press A Bradford book.
- Rolls, E.T. *The Orbitofrontal Cortex*. Philosophical Transactions of the Royal Society London 351 (1996), S. 1433-1444.
- Rolls, E.T. *Emotion Explained*. Oxford University Press 2005.
- Romito, L. Raja, M. Daniele, A. Contarino, M.F. Bentivoglio, A.R. Barbier, A. Scerrati, M. Albanese, A. *Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease*.  
Movement Disorders 17 (2002), S. 371-374.
- Rosenfeld, J.V. Lloyd, J.H. *Contemporary psychosurgery*.  
Journal of Clinical Neuroscience 6 (1999), S. 106-112.
- Royal College of Psychiatrists *Neurosurgery for Mental Disorder. Report from the Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists* (Council Report CR89). London: Royal College of Psychiatrists (2000)
- Rück, C. Andreewitch, S. Flyckt, K. Edman, G. Nyman, H. Meyerson, B.A. Lippitz, B.E. Hindmarsh, T. Svanborg, P. Mindus, P. Asberg, M. *Capsulotomy for Refractory Anxiety Disorders: Long-Term Follow-Up of 26 Patients*. American Journal of Psychiatry 160 (2003), S. 513-521.
- Rushworth, M.F.S. Walton, M.E. Kennerley, S.W. Bannerman, D.M. *Action sets and decisions in the medial frontal cortex*.  
Trends in Cognitive Sciences 9 (2004), S. 410-417.
- Sachdev, P. Hay P. *Does neurosurgery for obsessive-compulsive disorder produce personality change?* Journal of Nervous and Mental Disease 183 (1995), S. 408-413.
- Saint-Cyr, J.A. Trépanier, L.L. Kumar, R. Lozano, A.M. Lang, A.E. *Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease*.  
Brain 123 (2000), S. 2991-2108.

- Salloway, S. Cummings, J. *Subcortical disease and neuro-psychiatric illness.*  
Journal of Neuropsychiatry and Clinical  
Neuroscience 6 (1994), S. 93-99.
- Sander, W. *Ueber eine spezielle Form der primären Verrücktheit.*  
Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 1 (1868), S. 387-419.
- Sano, K. Mayanagi, Y. Sekino, H. Ogashiwa, M. Ishijima, B.  
*Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in  
man.* Journal of Neurosurgery 33 (1970), S. 689-707.
- Saxena, S. Brody, A.L. Schwartz, J.M. Baxter, L.R. *Neuroimaging and  
frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder.*  
British Journal of Psychiatry 35, Suppl. (1998), S. 26-38.
- Schall, J.D. *Neural basis of deciding, choosing and acting.*  
Nature Reviews Neurosciences 2 (2001), S. 33-42.
- Schlaepfer, T.E. Lieb, K. *Deep brain stimulation for treatment of refractory  
depression.* Lancet 366 (2005), S. 1420-1422.
- Schreber, D.P. *Denkwürdigkeiten eines Nervenkranken.* Leipzig 1903.
- Schmahl, C.G. *Neurobiological correlates of borderline personality  
disorder.* Psychopharmacology Bulletin 36 (2002) S. 69-87.
- Schneider, F. Habel, U. Volkmann, J. Regel, S. Kornischka, J. Sturm, V. Freund  
H-J. *Deep brain stimulation of the Subthalamic Nucleus Enhances  
Emotional Processing in Parkinson's Disease.*  
Archives of General Psychiatry 60 (2003), S. 296-302.
- Schultz, W. Tremblay, L. Hollerman, J.R. *Reward processing in primate  
orbitofrontal cortex and basal ganglia.*  
Cerebral Cortex 10 (2000), S. 272-284.
- Schwartz, J.M. *A role of volition and attention in the generation of new  
brain circuitry. Toward a neurobiology of mental force.*  
Journal of Consciousness Studies 6 (1999), S. 115-142.
- Scoville, W.B. *Psychosurgery and other lesions of the brain affecting human  
behavior.* In: Hitchcock, E. Laitinen, L. Vaernet, K. (eds.)  
*Psychosurgery.* Springfield, IL: Charles C Thomas) 1972
- Semelaigne, R. *Sur la chirurgie cérébrale dans les aliénations mentales.*  
Annales Médico-Psychologiques 1 (1895), S. 394-420.
- Seminowicz, D.A. Mayberg, H.S. McIntosh, A.R. Goldapple, K.K. Kennedy, S.  
Segal, Z. Rafi-Tari, S. *Limbic-Frontal Circuitry in  
Major Depression: A Path Modeling Metaanalysis.*  
Neuroimage 22 (2004) S. 409-418.
- Shaw, C. *The surgical treatment of insanity.*  
British Medical Journal (1889) II, S.1090-1091.

- Shaw, T.C. Cripps, H. *On the surgical treatment of general paralysis.*  
British Medical Journal (1890) I, S. 1364.
- Shaw, T.C. *Surgical treatment of general paralysis of the insane.*  
British Medical Journal (1891) II, S. 581-583.
- Shorter, E. *Geschichte der Psychiatrie* rororo 2003.  
(dt. Übersetzung von *A History of Psychiatry. From the Era of the Asylum to the Age of Prozac.* John Wiley & Sons New York 1997)
- Smith, P. *The surgical treatment of general paralysis.*  
British Medical Journal (1890) I, S. 11-12.
- Soares, J.C. Mann, J.J. *The anatomy of mood disorders: review of structural neuroimaging studies.* Biological Psychiatry 41 (1997), S. 86-106.
- Spiegel, E.A. Wycis, H.T. Marks, M. Lee, A.S. *Stereotactic apparatus for operations on the human brain.* Science 106 (1947), S. 349-350.
- Stahl, S.M. *Basal ganglia neuropharmacology and obsessive-compulsive disorder: the obsessive-compulsive disorder hypothesis of basal ganglia dysfunction.*  
Psychopharmacology Bulletin 24 (1988), S. 370-374.
- Sturm, V. Lenartz, D. Koulousakis, A. Treuer, H. Herholz, K. Klein, J.C., Klosterkötter, J. *The nucleus accumbens : a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders.*  
Journal of Chemical Neuroanatomy 26 (2003), S. 293-299.
- Swayze, W. *Frontal Leukotomy and Related Psychosurgical Procedures in the Era Before Antipsychotics 1935 – 1954: A Historical Overview.*  
American Journal of Psychiatry 152 (1995), S. 505-515.
- Swerdlow, N.R. Koob, G.F. *Dopamine, schizophrenia, mania and depression: towards a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function.*  
Behavioral Brain Sciences 10 (1987), S. 197-245.
- Takeshita, S. Kurisu, K. Trop, L. Arita, K. Akimitsu, T. Verhoeff, N.P.  
*Effect of subthalamic stimulation on mood state in Parkinson's disease: evaluation of previous facts and problems.*  
Neurosurgery Review 28 (2005), S. 179-186.
- Tekin, S. Cummings, J.L. *Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update.*  
Journal of Psychosomatic Research 53 (2002), S. 647-654
- Teuber, H.L. Cortin, S.H. Twitchell, T.E.  
*Study of Cingulotomy in man: A summary.*  
In Sweet, W.H. Obrador, S. Martin-Rodriguez, J.G. (eds.)  
*Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain and Epilepsy.*  
Balitimore, MD: University Park Press 1977.

- Tronnier, V.M. Fogel, W. *Pallidal stimulation for generalized dystonia. Report of three cases.*  
Journal of Neurosurgery 92 (2000), S. 453-456.
- Tuke, J.B. *The surgical treatment of intracranial fluid pressure.*  
British Medical Journal (1890) I, S. 8-11.
- Tuke, D.H. *Imperative Ideas.* Brain 17 (1894), S. 179-197.
- Urbano, F.J. Leznik, E. Llinas, R.R.  
*Cortical activation patterns evoked by afferent axons stimuli at different frequencies: an in vitro voltage-sensitive dye imaging study.*  
Thalamus Related Systems 1 (2002), S. 371-378.
- Valenstein, E. *Great and desperate Cures: The Rise and Decline of Psychosurgery and other Radical Treatments for Mental Illness.*  
New York 1986.
- Valenstein, E. Hrsg. *The Psychosurgery Debate: Scientific, Legal and Ethical Perspectives.* San Francisco, W.H. Freeman, 1980.
- Van Orden, G.C. Paap, K.R. *Functional Neuroimages Fail to Discover Pieces of Mind in the Parts of the Brain.*  
Philosophy of Science 64 (1997), S. S85-S94.
- Vaughan, H.G. *Psychosurgery and Brain Stimulation in Historical Perspective.*  
In: Gaylin, W.M. Meister, J.S. Neville, R.C. (eds.)  
*Operating on the Mind*, S. 24-72.
- Velasco, F. *Long-Term Electrical Capsular Stimulation in Patients with obsessive -compulsive disorder – Comment.*  
Neurosurgery 52 (2003), S. 1272-1273.
- Velasco, F. Velasco, M. Jiménez, F. Velasco, A.L. Salin-Pascual, R.  
*Neurobiological Background for Performing Surgical Intervention in the Inferior Thalamic Peduncle for Treatment of Major Depression Disorders.* Neurosurgery 57 (2005), S. 439-448.
- Vercueil, L. Pollak, P. Fraix, V. *Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia.* Journal of Neurology 248 (2001), S. 695-700.
- Vilansky, J.A. Gilman, S. *Horsley was the first to use electrical stimulation of the human cerebral cortex intraoperatively.*  
Surgical Neurology 58 (2002), S. 425-426.
- Vitek, J.L. *Mechanisms of Deep brain stimulation:excitation or inhibition (comment).* Movement Disorders 17 , Suppl. 3 (2002), S. S69-S72.
- Wagner-Jauregg, J. *Nachgelassene Lebenserinnerungen.* Springer 1950.
- Walser, H. Hrsg. *August Forel, Briefe/Correspondance, 1864-1927.* Bern 1968.

- Ward, A.A. *The anterior cingular gyrus and personality*. Research Publications Association Nervous Mental Disease 27 (1948), S. 438-445.
- Weinberger, D.R. *Anteromedial Temporal-Prefrontal Connectivity: A Functional Neuroanatomical System implicated in Schizophrenia*. In: Carroll, B.J. Barret, J.E. (ed.) *Psychopathology and the Brain*. New York: Raven Press 1991.
- Weinberger, D.R. Lipska, B. K. *Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for a common ground*. Schizophrenia Research 16 (1995), S.87-110.
- West, A.R. Grace, A.A. *The role of frontal-subcortical circuits in the pathophysiology of schizophrenia*. In: Lichter, D.G. Cummings J.L. (eds.) *Frontal-Subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders*. New York: Guilford 2001.
- Westphal, K. *Über Zwangsvorstellungen*. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 8 (1877), S. 734-750.
- Whitaker, H.A. Stemmer, B. Joannette, Y. *A psychosurgical chapter in the history of cerebral localisation: the six cases of Gottlieb Burckhardt*. In: Code, C. Walesch, C.- W. Joannette, Y. Roch, A. eds. *Classical Cases in Neuropsychology*. Hove: Erlbaum, S. 275-304.
- Whitty, C.W.M. Duffield, J.E. Tow, P.M. Cairns, H. *Anterior cingulectomy in the treatment of mental disease*. Lancet (1952),1, S. 475-481.
- Wilkins, R. H. *Neurosurgical classic XXVI (translation of Moniz'original article)* Journal of Neurosurgery 21(1964), S. 1108-1114.
- Woods, S.P., Fields, J.A., Tröster A.I. *Neuropsychological sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a critical review*. Neuropsychology Review 12 (2002), S. 111-126.
- Worcester, W.L. *Surgery of the central nervous system (Account of the Berlin meeting)*. American Journal of Insanity (1891), S. 410-413.
- Yakolev, P.I. *Discussion of : Cassidy, W.L. Ballantine, H.T. and Flanagan, N.B. Frontal cingulotomy for affective disorders*. Recent Advances in Biological Psychiatry 8 (1965), S. 269-275.
- Zahm, D.S. *Functional-anatomical Implications of the Nucleus Accumbens Core and Shell Subterritories*. New York Academy of Sciences 877 (1999), S. 113-128.



## **Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Tatagiba, für seine Offenheit gegenüber einer Dissertation im Grenzbereich von Natur- und Geisteswissenschaften und für seine herzliche und anregende Unterstützung während ihrer Niederschrift.

Dr. Gharabaghi danke ich für seine vielfältigen inhaltlichen, strukturellen und graphischen Anregungen während der Verfassung der Dissertation. Sein Interesse an einer ideengeschichtlichen, philosophisch-theoretischen Auseinandersetzung mit dem Thema waren Grundvoraussetzung der Dissertation.

Mein Dank geht insbesondere auch an Prof. Dr. Stevens, dessen Betreuung und Lehre seit meinem Krankenpflegepraktikum über viele Famulaturen und Visiten in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen mir während meines ganzen Studiums einen Blick in und eine Auseinandersetzung mit der Psychiatrie ermöglichte. Die Diskussionen gerade über philosophische Grundlagen der Psychiatrie, über Problematiken psychiatrischer Nosologie und Klassifikation, sowie über neurobiologische Studien psychiatrischer Erkrankungen, seine unerschöpflichen Anregungen und Literaturverweise, bilden die psychiatrische Grundlage dieser Dissertation, ohne die eine Bearbeitung dieses Themas nie möglich gewesen wäre.

Mein Dank geht auch an Prof. Dr. Tignol, der mich herzlich in Bordeaux betreute und mir über einen Einblick in die Studien von Dr. Aouizerate zur tiefen Hirnstimulation in der Therapie von Zwangserkrankung und Depression anregende und klärende Diskussionen der diesen Studien zugrunde liegenden psychiatrischen Auffassungen gewährte.

Für Diskussion im Rahmen des Seminars zur tiefen Hirnstimulation in der Therapie psychiatrischer Störungen auf dem DGPPN-Kongress 2005 möchte ich mich auch bei Prof. Dr. Sturm bedanken.

Prof. Dr. Frank verdanke ich die Anregung und kontinuierliche Unterstützung, neben dem Studium der Philosophie, ein Studium der Medizin zu absolvieren. Ich danke ihm herzlichst, so viele Jahre an seinem Lehrstuhl als wissenschaftliche Hilfskraft tätig gewesen sein zu dürfen.



## **Lebenslauf**

Lara Rzesnitzek, geboren am 10.05.1979 in Halle/Saale

Tochter von Dr. oec. Franz-Jürgen Rzesnitzek und Monika Rzesnitzek, Dipl. Hist.

### **Schulbildung**

1985-1995 Heinrich von Trebra Schule Marienberg und Gymnasium Marienberg

1995-1997 Johann Wolfgang von Goethe Gymnasium Chemnitz

Sprachen: Russisch, Englisch, Französisch

### **Studium der Humanmedizin**

2000-2007 Eberhard-Karls-Universität Tübingen

2002 Ärztliche Vorprüfung / Physikum

2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2006 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10.05.2007 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

15.05.2007 Approbation als Ärztin

Krankenpflegepraktikum und Famulaturen u.a.

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen, Akutstation

und Poliklinik; Neurologische Klinik Tübingen, Neuroonkologie; Service

Universitaire de Psychiatrie; Université Victor Segalen, Bordeaux II

Praktisches Jahr

Neurologische Klinik Tübingen, Abteilung Neurodegenerative

Erkrankungen; Service de Neurochirurgie et Institut Bergonié, Université

Victor Segalen, Bordeaux II; Medizinische Klinik, Tübingen

### **Studium der Philosophie**

1997 Studienbeginn an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen in den Fächern  
Philosophie, Romanistik und Vergleichende Literaturwissenschaft

1999 Græcum

2006 Magistra artium

Magisterarbeit: „200 Jahre Selbstbewusstseinstheorien in der Psychiatrie  
Von der Depersonalisation zur Ich-Störung“

### **Wissenschaftliche Arbeit**

2001-2005: Wissenschaftliche Hilfskraft am Lehrstuhl Prof. Dr. Manfred Frank,  
Philosophisches Seminar der Eberhard-Karls-Universität Tübingen