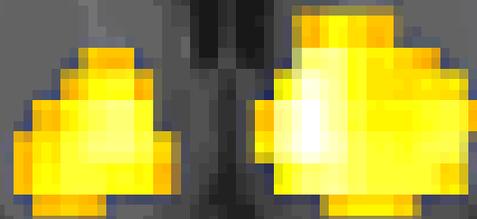


# Neurobiologische Korrelate der Spielsucht

## aktuelle Forschungsergebnisse

2. Spielsucht-Tagung  
Bad Aussee 2009



Tobias Sommer-Blöchl  
Institut für Systemische Neurowissenschaften  
NeuroImage Nord  
UKE Hamburg



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

# Pathologisches Spielen

- i) Zwangsstörung?
- ii) Verhaltens-Sucht bzw. Nicht-stoffgebundene Sucht?

## Übersicht

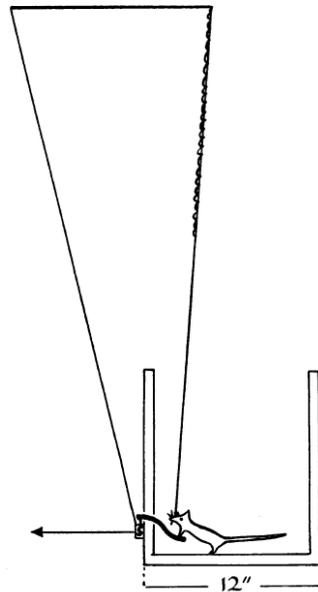
- Einleitung: Belohnungen und Belohnungsverarbeitung
- “Normale” Belohnungsverarbeitung
- “Anomale” Belohnungsverarbeitung – Spielsucht
- Individuelle Unterschiede in der Belohnungsverarbeitung
- Zusammenfassung
- Kontrafaktisches Denken und Belohnungsverarbeitung
  - Abwägen zwischen kurz- und langfristigen Belohnungen
  - Lernen aus dem Bedauern über falsche Entscheidungen

# Anatomie des Belohnungssystems

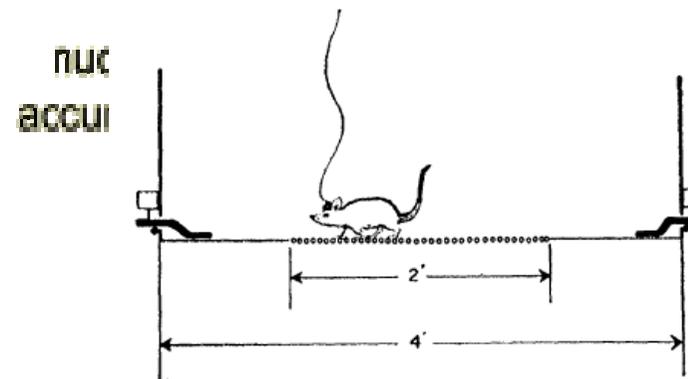
## Self-Stimulation of the Brain

Its Use To Study Local Effects of  
Hunger, Sex, and Drugs

James Olds



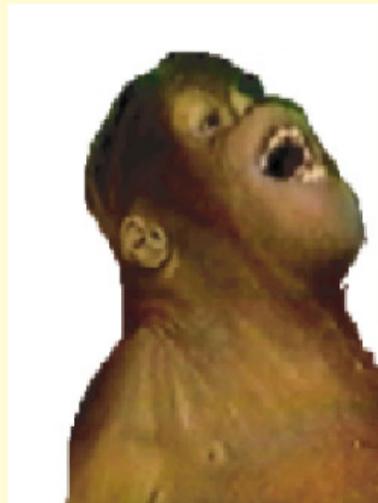
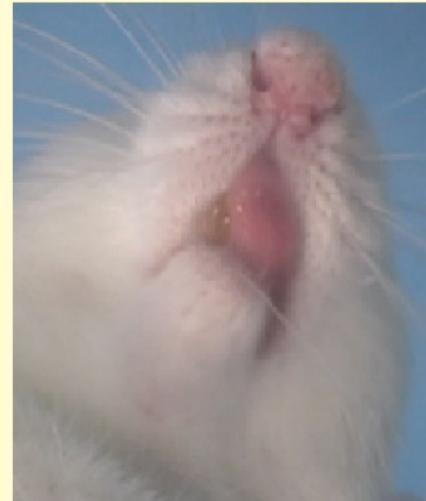
Olds and Milner, 1954



# Angeborene Verstärker – Zucker vs. Chinin

⇒ primäre Verstärker/Belohnungen:

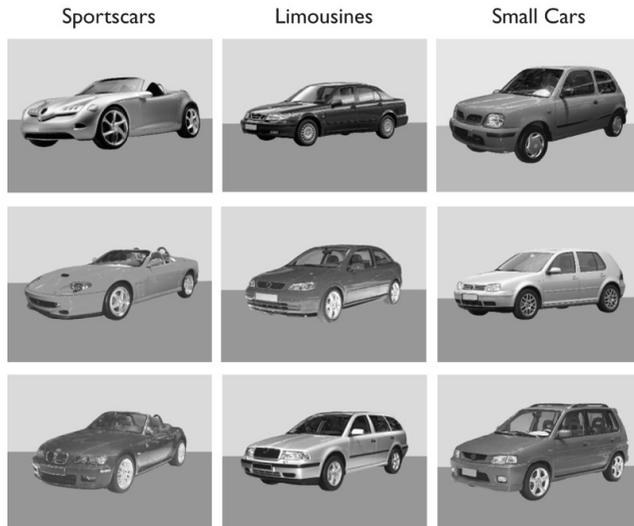
solche die für das Überleben notwendig sind (Nahrung, Sexualität)



Adaptiert von Berridge

# Erlernte, konditionierte Verstärker

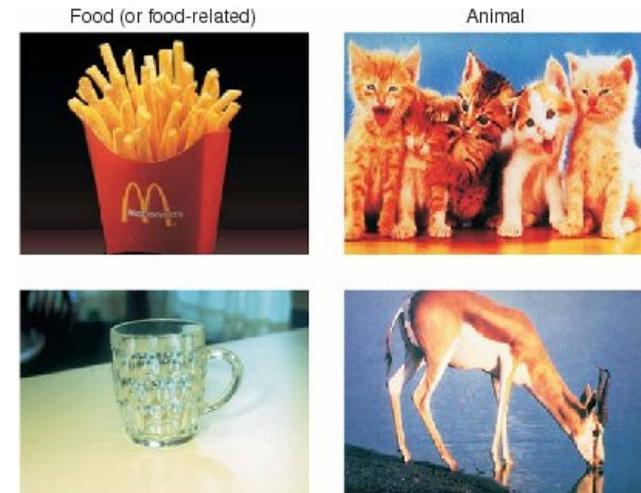




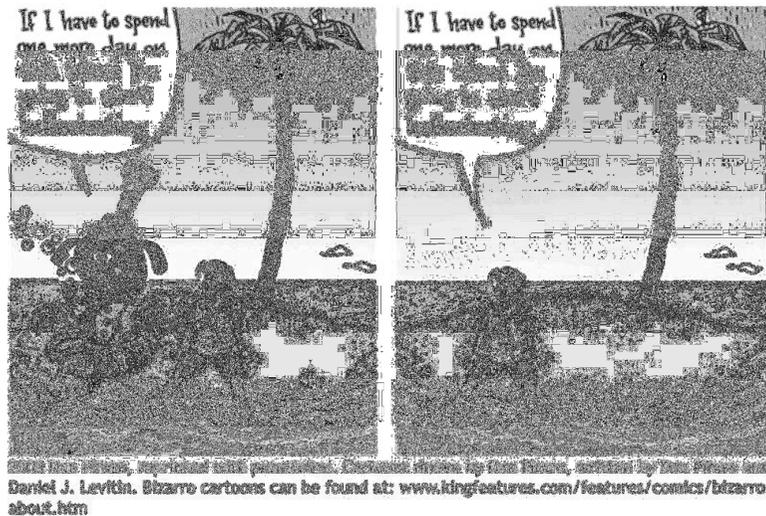
Erk et al., 2003



Kampe et al. 2003



James et al., 2004

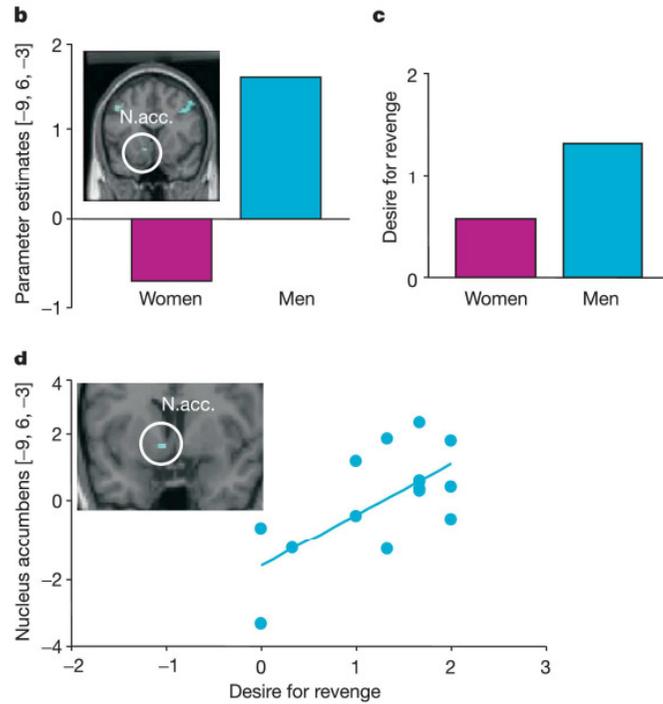


Mobbs et al., 2003

Stimulus Types		Identity	
		Own Infant	Unknown Infant
Affect	Happy	OH	UH
	Neutral	ON	UN
	Sad	OS	US

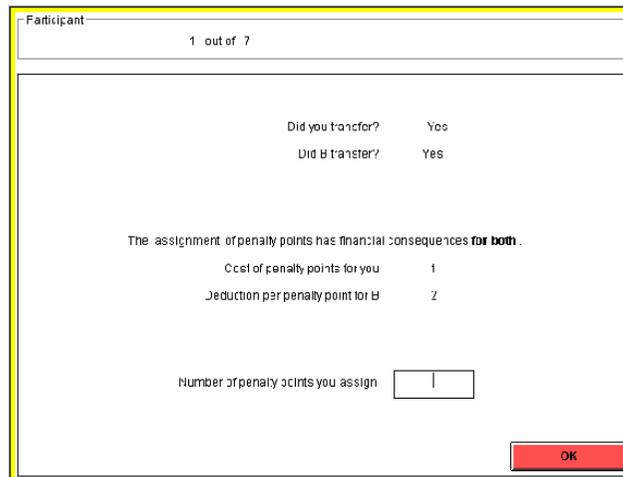
Strathearn et al., 2008

# Rache (nur bei Männern)



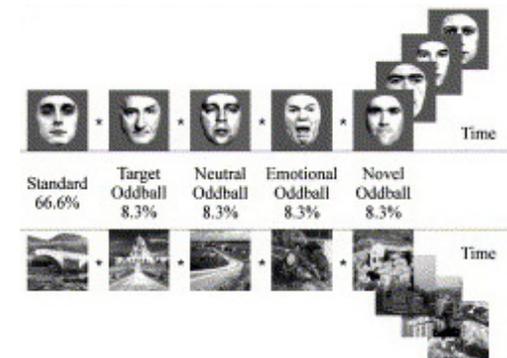
Singer et al., 2006

# altruistische Bestrafung

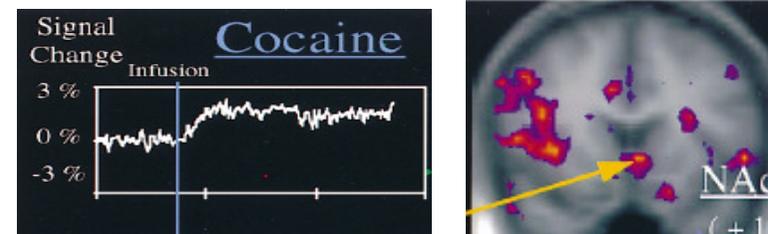
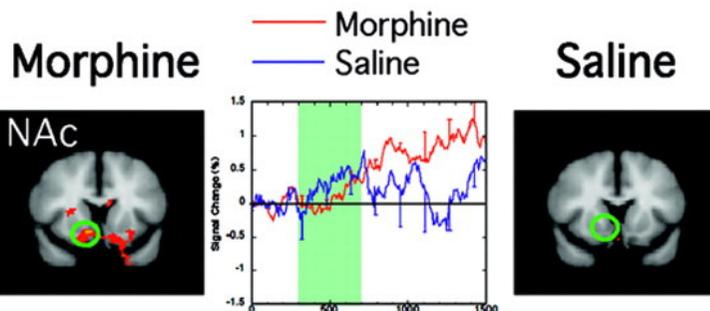


De Quervain et al., 2004

# Neuigkeit



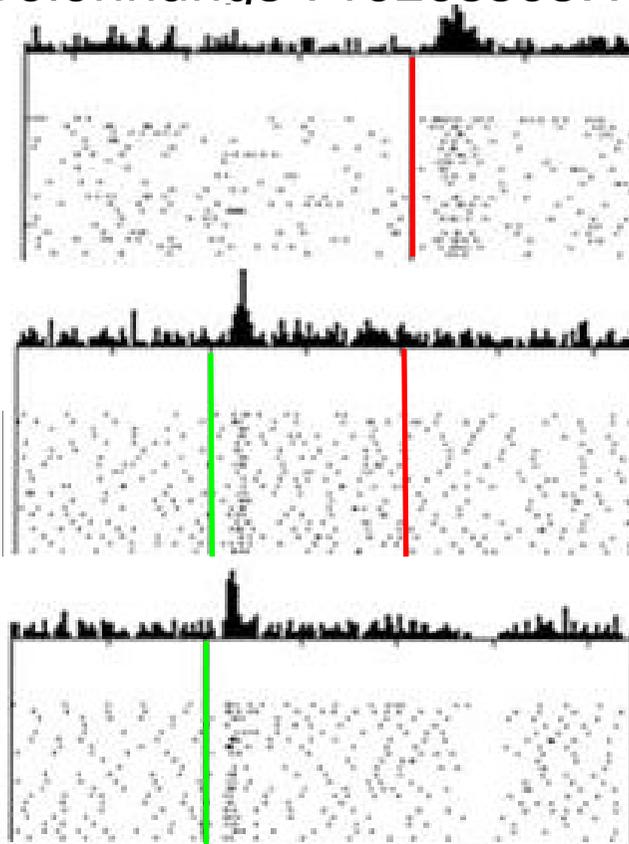
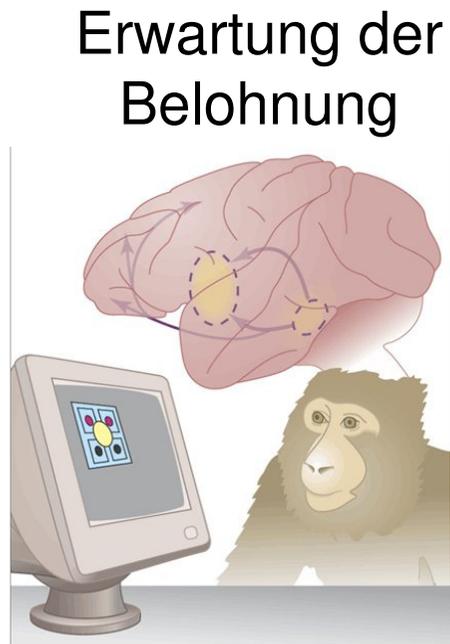
Bunzeck et al., 2006



Beccera et al. 2006; Breiter et al., 1997

# Eigenschaften der Belohnungsverarbeitung

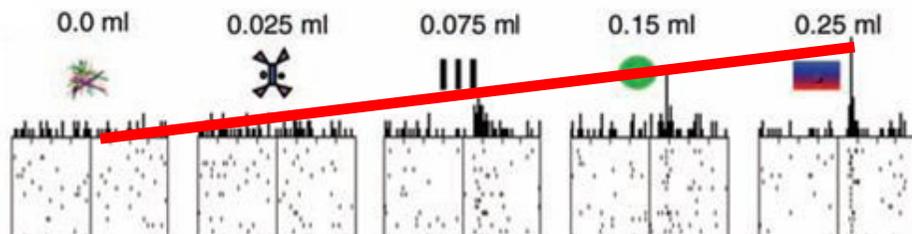
- dopaminerge Neurone in der VTA
- Belohnungs-Erwartung/-Vorhersage
- Vorhersagefehler: positiv und negativ
- Phasen des Belohnungs-Prozesses: Antizipation und Ergebnis



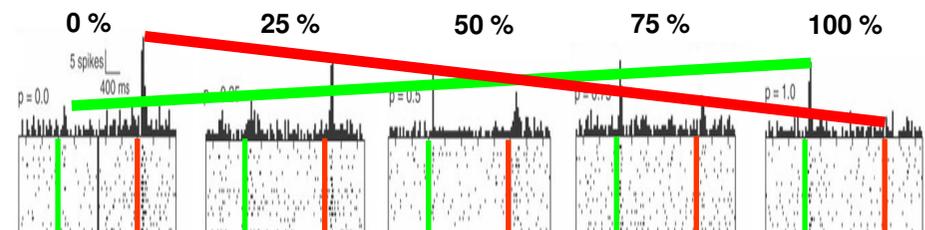
Schultz et al., 1997

- unerwartete Belohnung
- positive Überraschung
- positiver Vorhersagefehler
- erwartete Belohnung
- keine Überraschung
- kein Vorhersagefehler
- erwartete Belohnung
- negative Überraschung
- negativer Vorhersagefehler

- Quantität der Belohnung:
- Wahrscheinlichkeit einer Belohnung
  - ⇒ desto größer die positive Vorhersagefehler
  - ⇒ desto weniger dopaminerge Aktivität bei VTA Ankündigung
  - ⇒ desto größer der Vorhersagefehler
  - ⇒ desto mehr dopaminerge Aktivität bei der relativ unerwarteten Belohnung
- ⇒ Erwartung und Vorhersagefehler und dopaminerge Aktivität in der VTA hängen von Größe und Wahrscheinlichkeit einer Belohnung ab

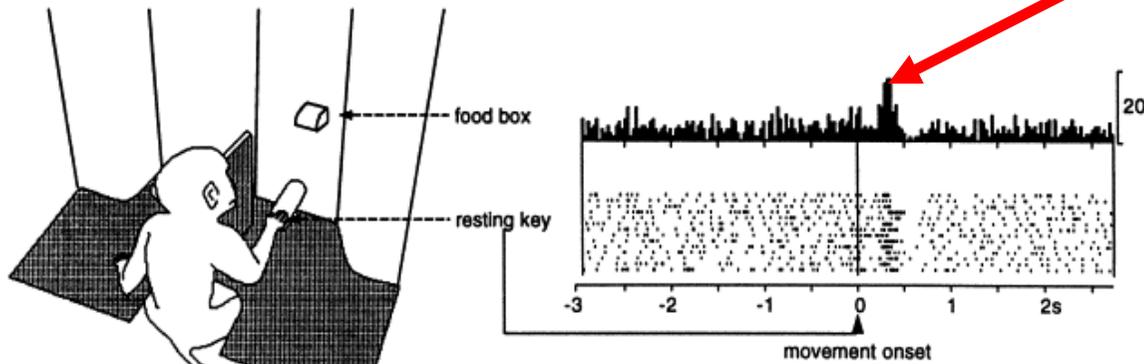


Tobler et al., 2005

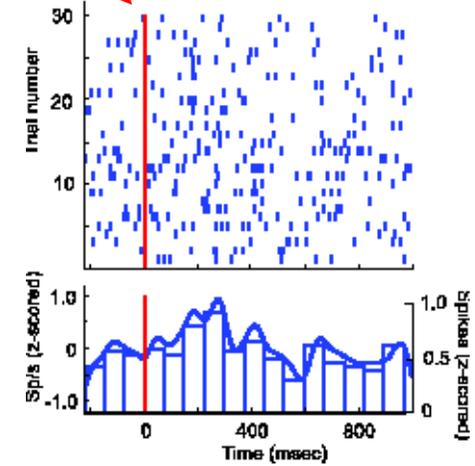


Fiorillo et al., 2003

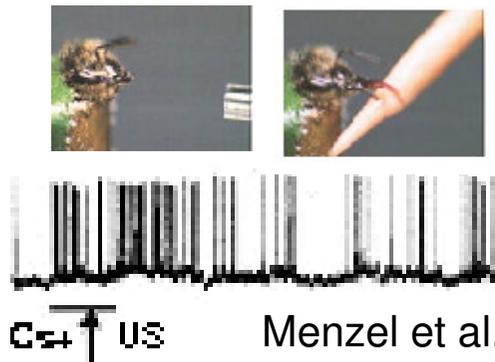
⇒ dopaminerge Neurone in der VTA feuern bei Belohnung



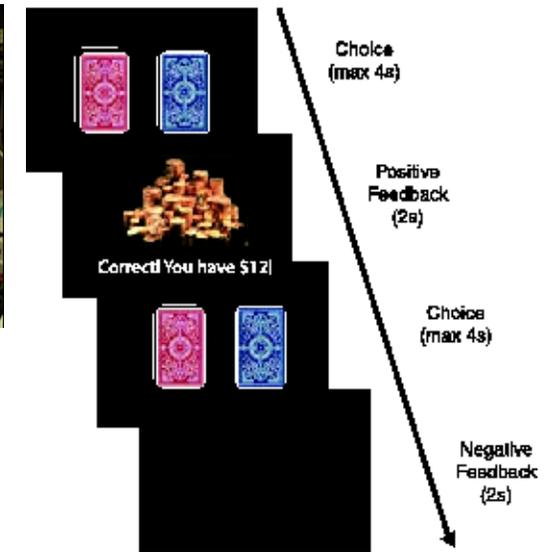
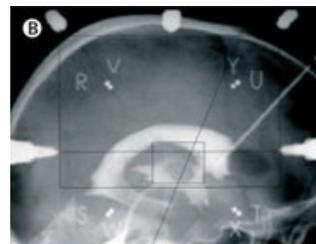
Schultz et al., 1997



Honigbiene  
Octopamin

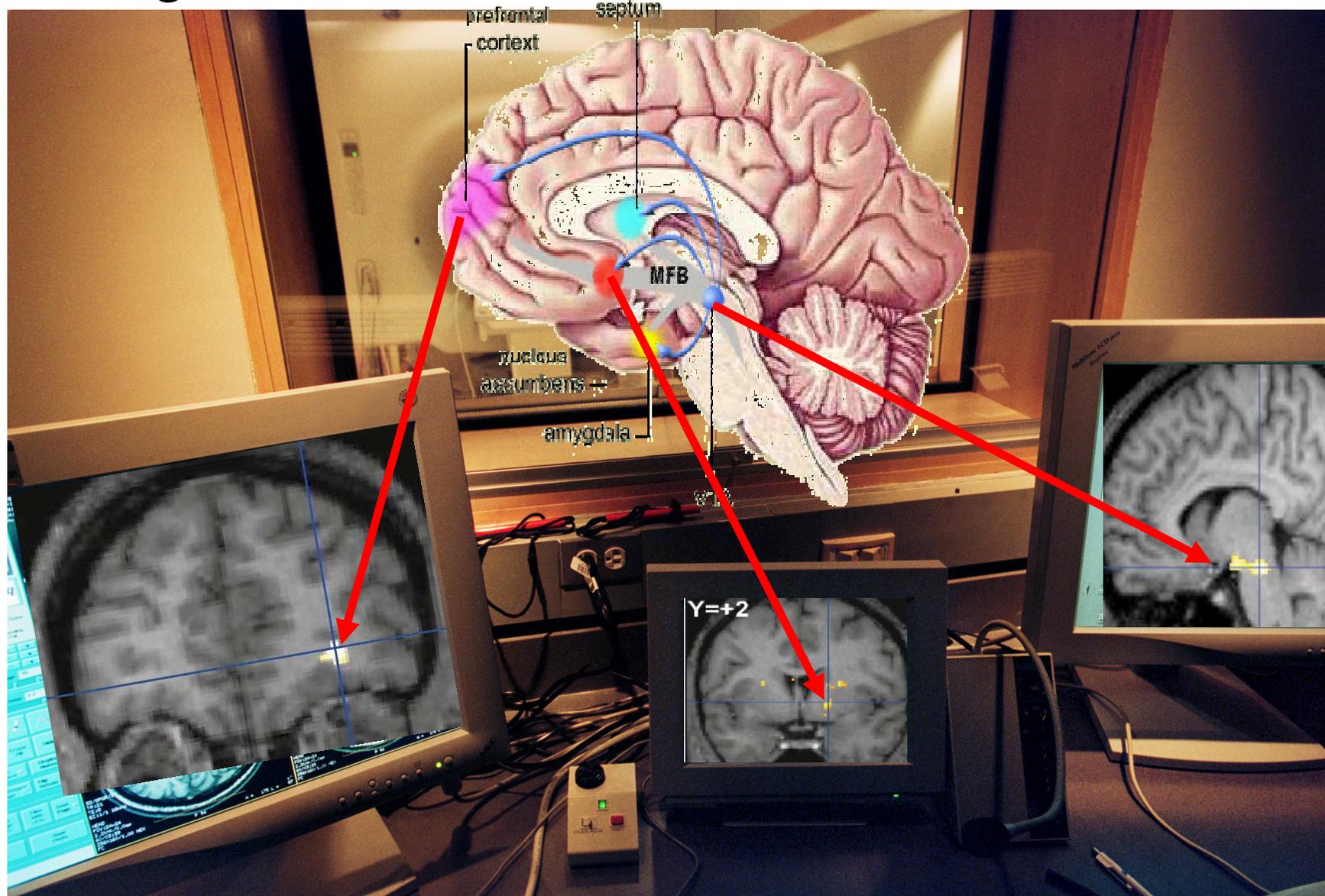


Menzel et al., 2001



Zaghloul et al., 2009

# Angeborene Verstärker – Zucker vs. Salz

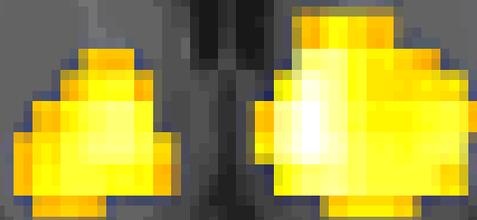


# Erlernte, konditionierte Verstärker

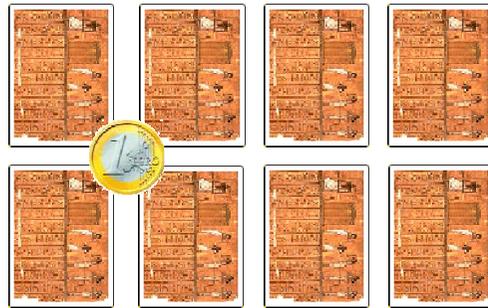


# Erlernete, konditionierte Verstärker

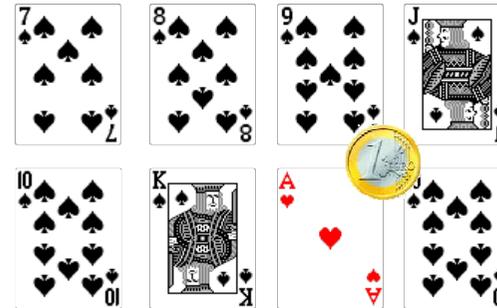
Nucleus accumbens ventrales Striatum



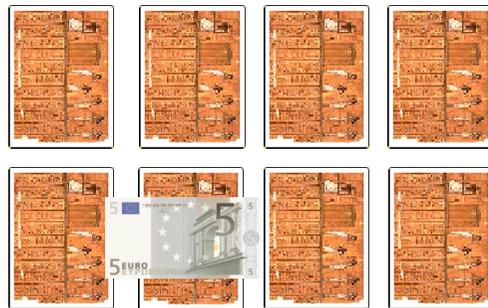
# Neuronale Korrelate der Belohnungsverarbeitung



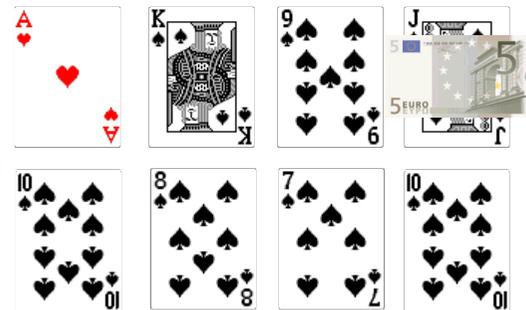
20 €



21€

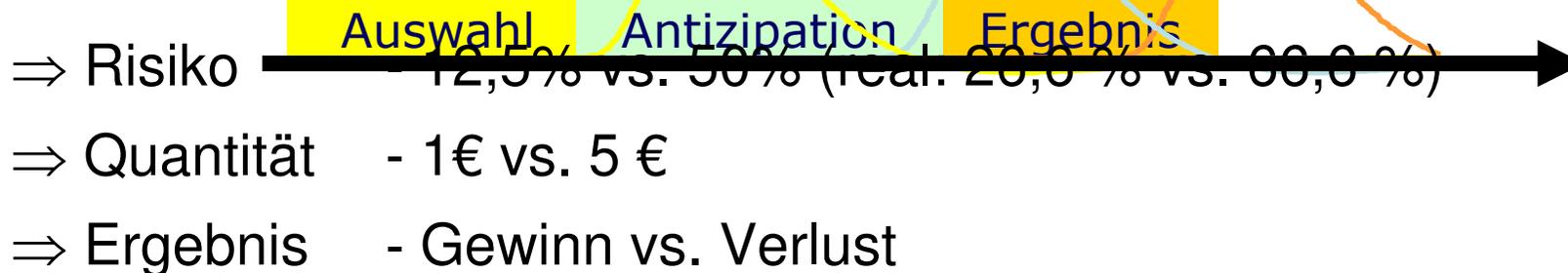


20 €



15 €

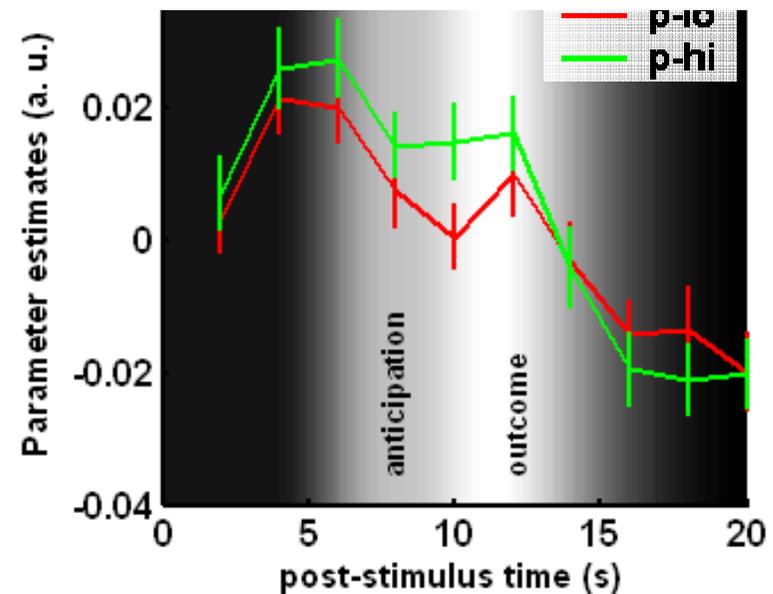
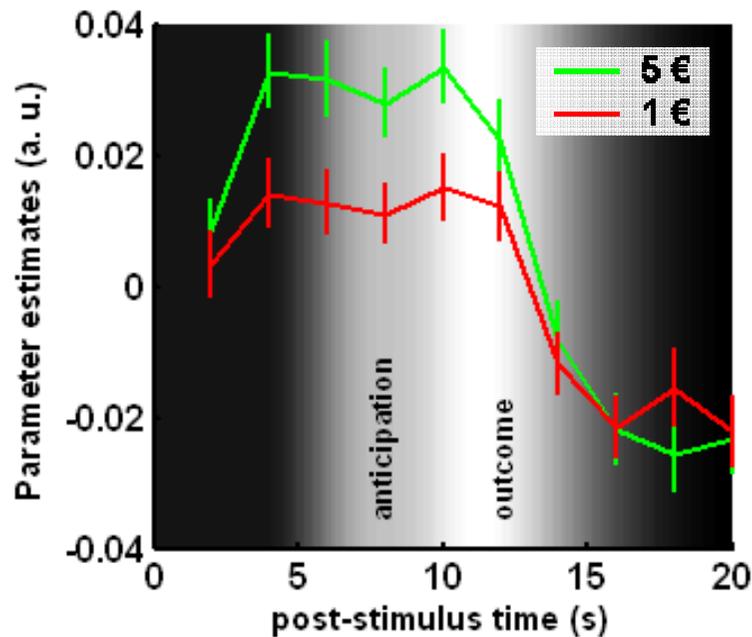
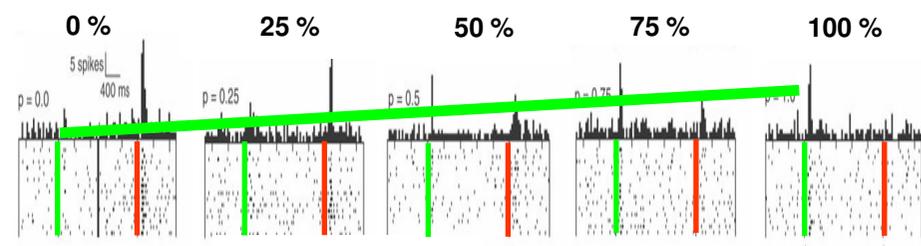
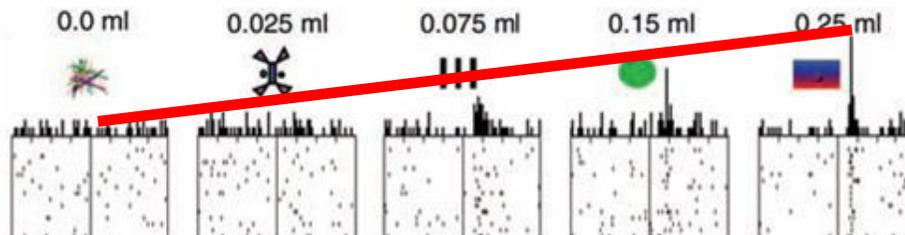
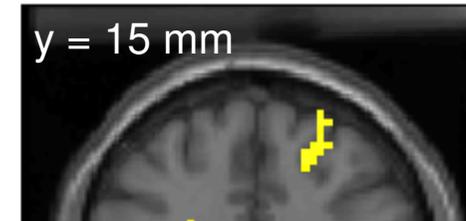
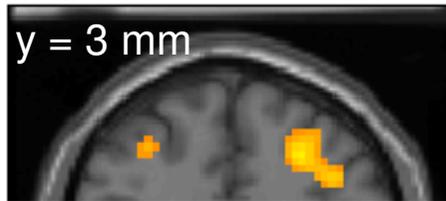
3 Faktoren:



# Antizipationsphase

Quantität 5€ > 1€

Wahrscheinlichkeit hoch > niedrig

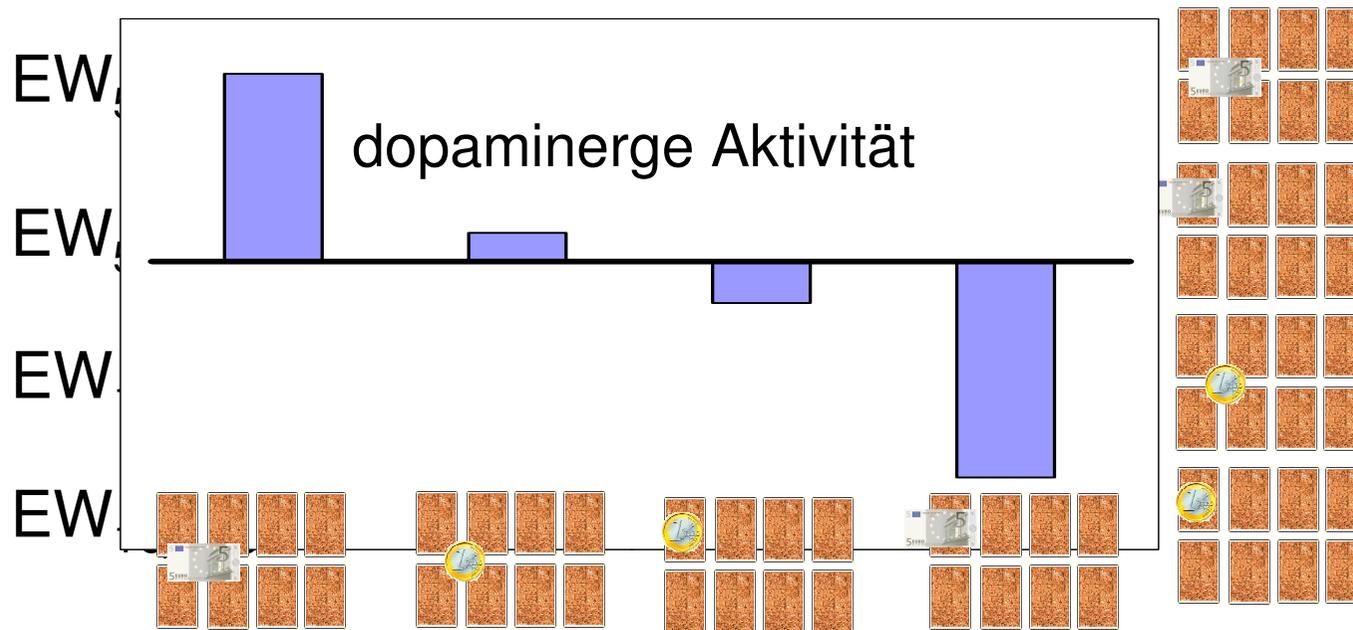


⇒ Erwartungswert = Wahrscheinlichkeit \* Größe einer Belohnung

$EW^{POSITIV} =$  Gewinngröße X Wahrscheinlichkeit, zu gewinnen

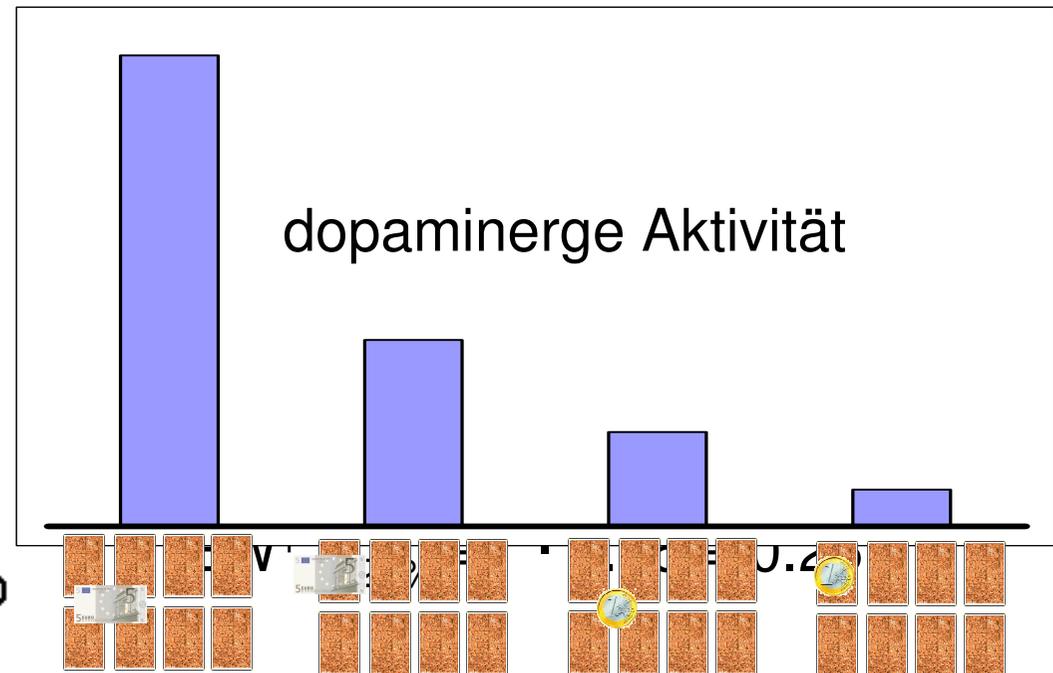
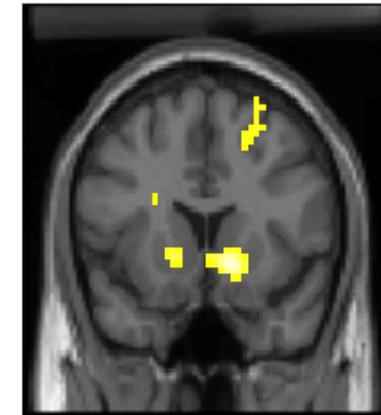
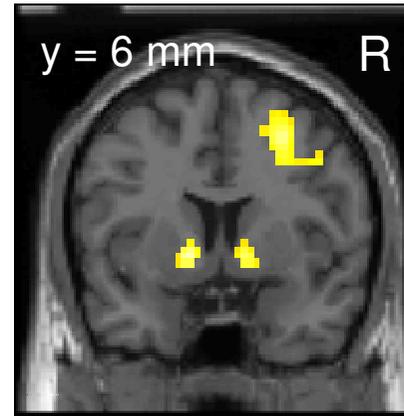
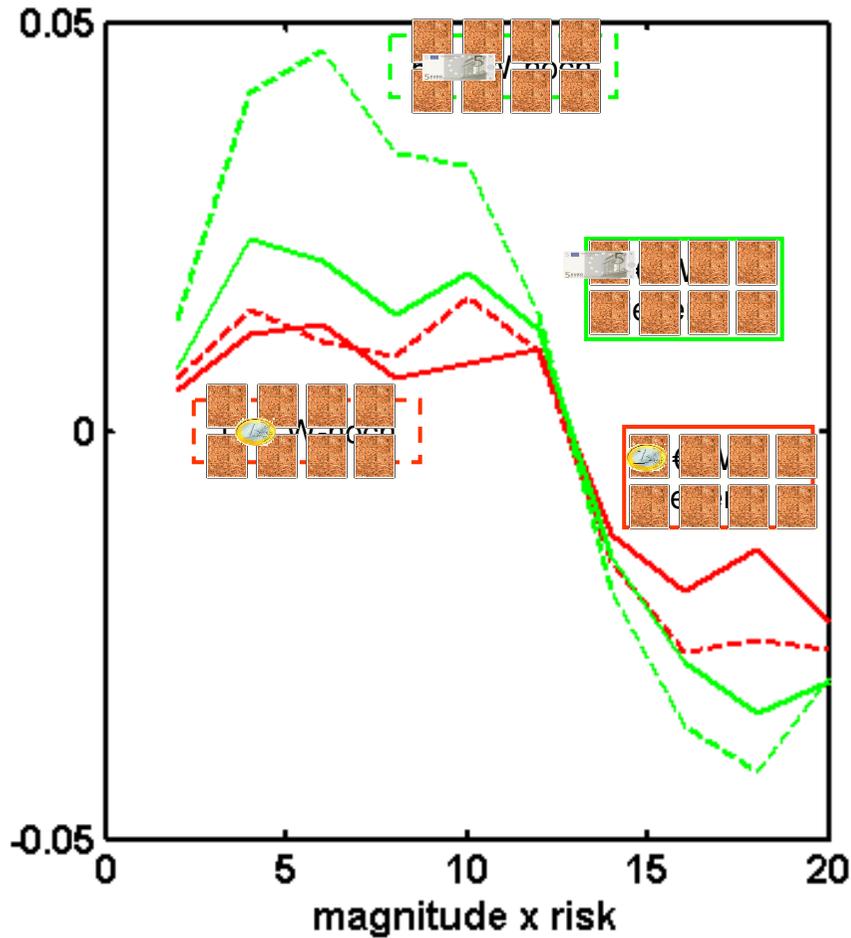
$EW^{NEGATIV} =$  Verlustgröße X Wahrscheinlichkeit, zu verlieren

$$EW = EW^{POSITIV} + EW^{NEGATIV}$$



Neuronale Korrelate der Belohnungsverarbeitung  
Antizipationsphase

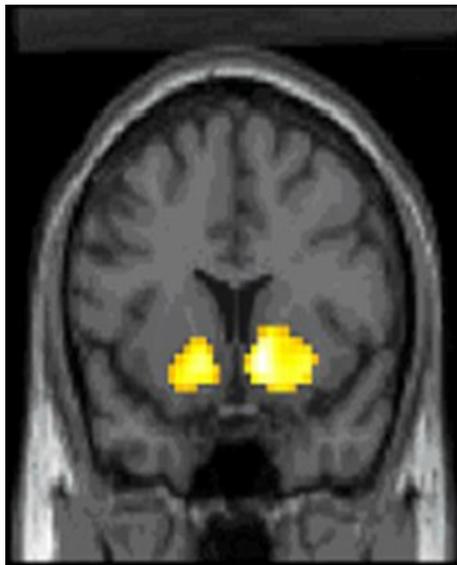
normale Belohnungsverarbeitung



⇒ Striatum: Positiver Erwartungswert –  $EW^{positiv}$

# Ergebnisphase

Gewinnen > Verlieren



Ventrales Striatum

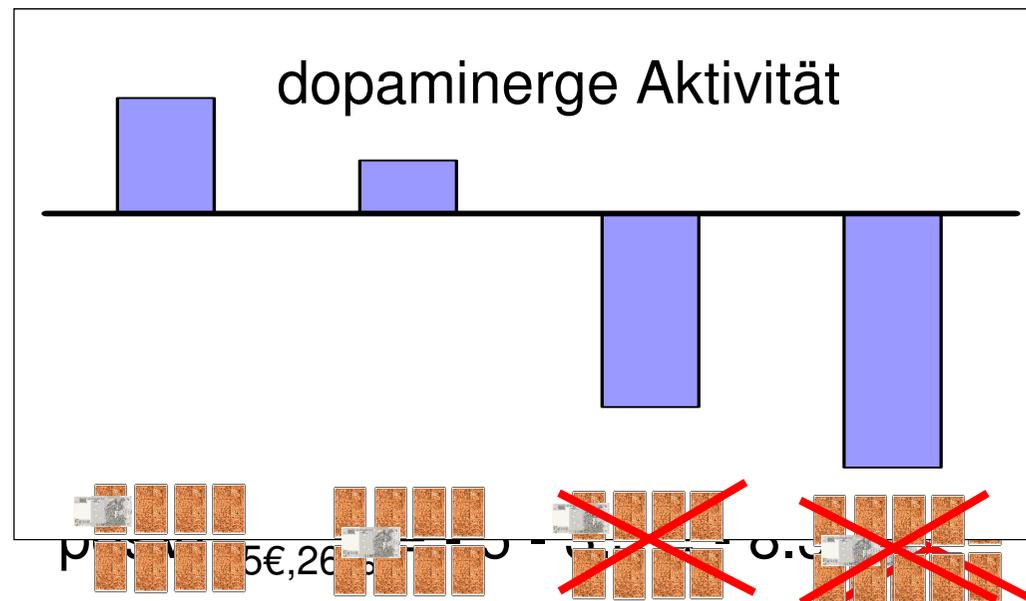


Ventrales Striatum:

⇒ Antizipationsphase spezifisch  $EW^{\text{positiv}}$

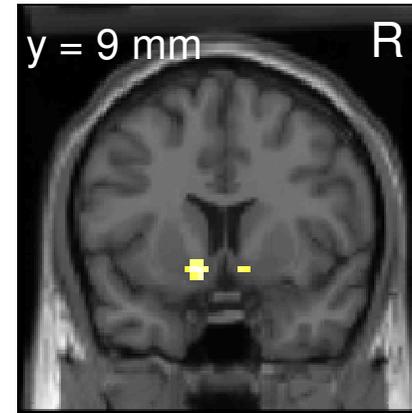
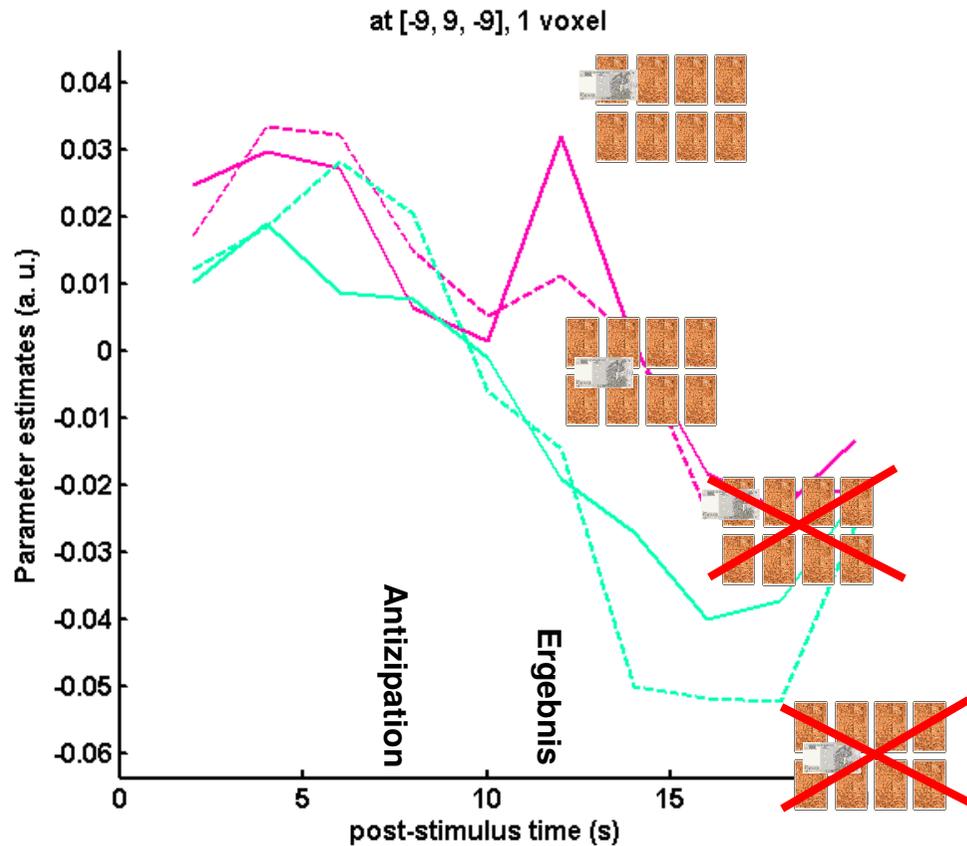
⇒ Ergebnisphase: Vorhersagefehler spezifisch für *Ergebnis* –  $EW^{\text{positiv}}$ ?

⇒ positiver VF = Ergebnis -  $EW^{\text{positiv}}$



# Neuronale Korrelate der Belohnungsverarbeitung Ergebnisphase

normale Belohnungsverarbeitung



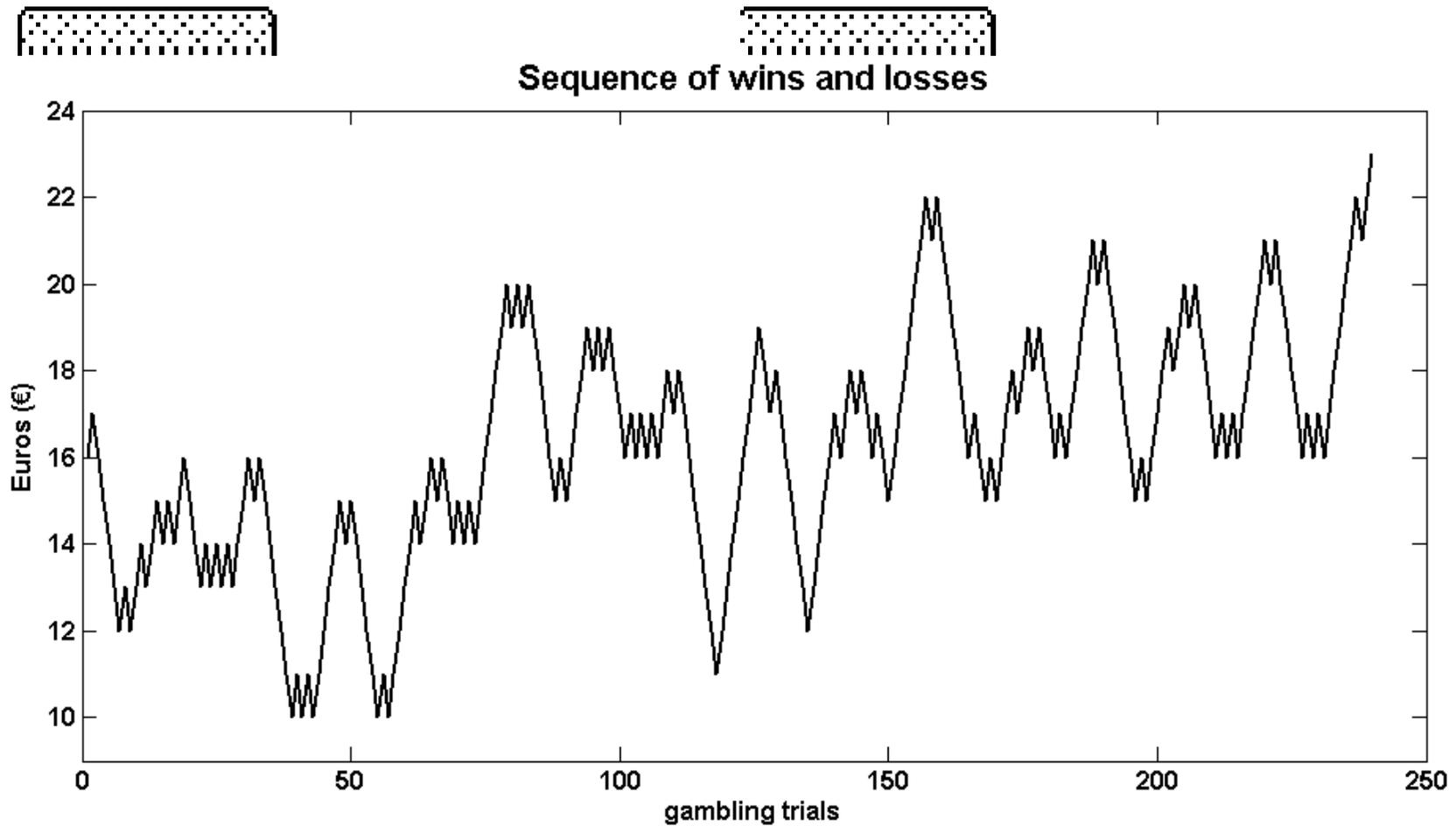
Ventrales Striatum

⇒ der unwahrscheinliche, große Gewinn führt zu dem steilsten und stärksten Anstieg in dopaminergem Aktivität

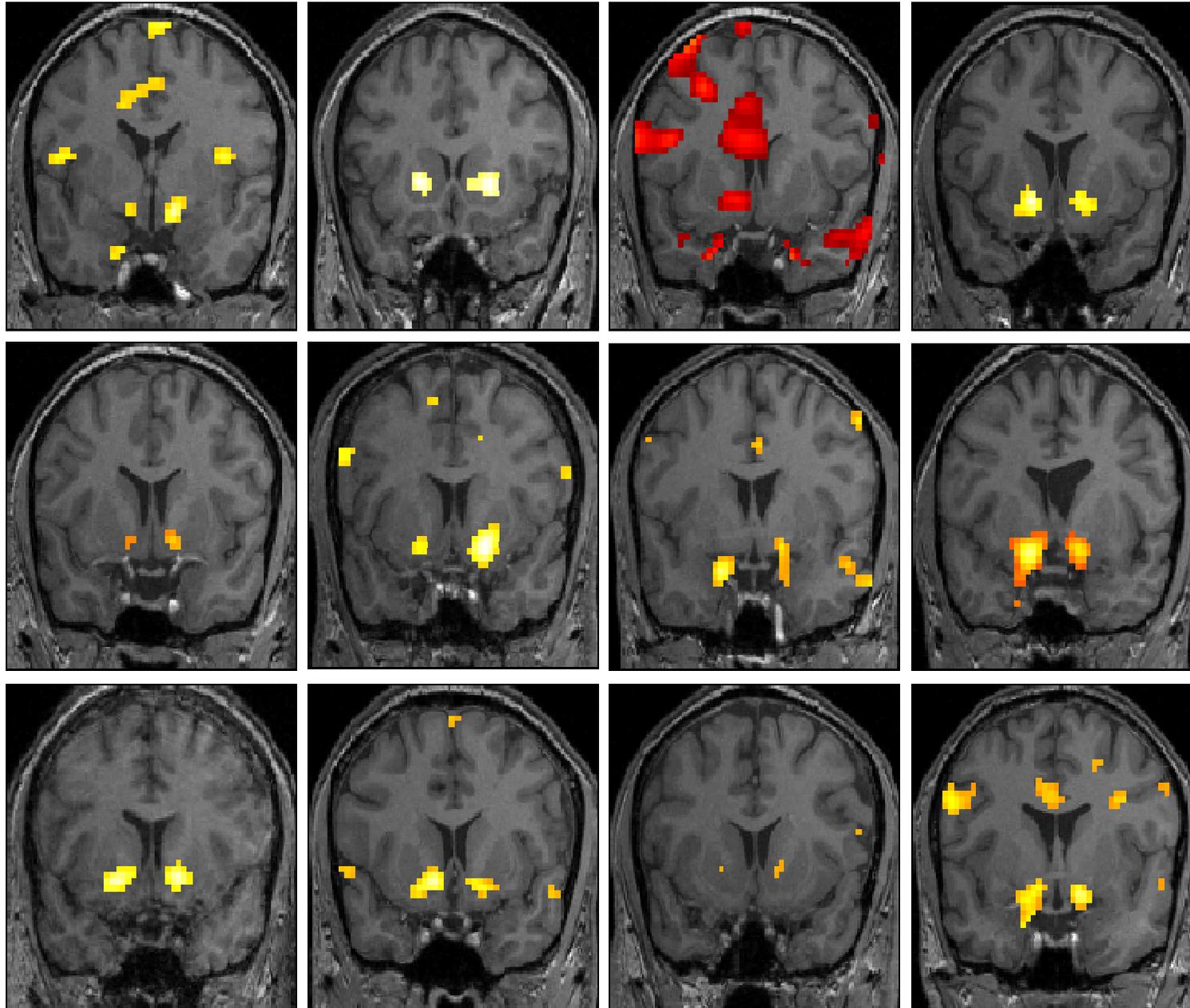
## Pathologische Spieler

- 12 männliche Spielsüchtige (DSM IV), ( $37.3 \pm 7.4$  yrs)
  - Dauer der Spielsucht  $13.4 \pm 6.8$  Jahre
  - Schwere der Spielsucht erfasst mit Fragebogen (KFG)
    - 20 Items, 4-Punkt Likert-Skala; Schwelle bei 16 Punkten
  - KFG: 21 - 53 Punkte ( $35.6 \pm 9.7$ )
  - signifikante Depression bei 4 Süchtigen (Beck  $11.5 \pm 7.5$ )
- 13 alters-gleiche, gesunde, männliche Kontrollen ( $33 \pm 4.6$  Jahre)
  - KFG: 0 - 9 Punkte ( $3 \pm 2.9$ )
  - Beck:  $2.2 \pm 2.4$
- alle Analysen berücksichtigen die höheren Depressionswerte der Spieler durch eine ANCOVA

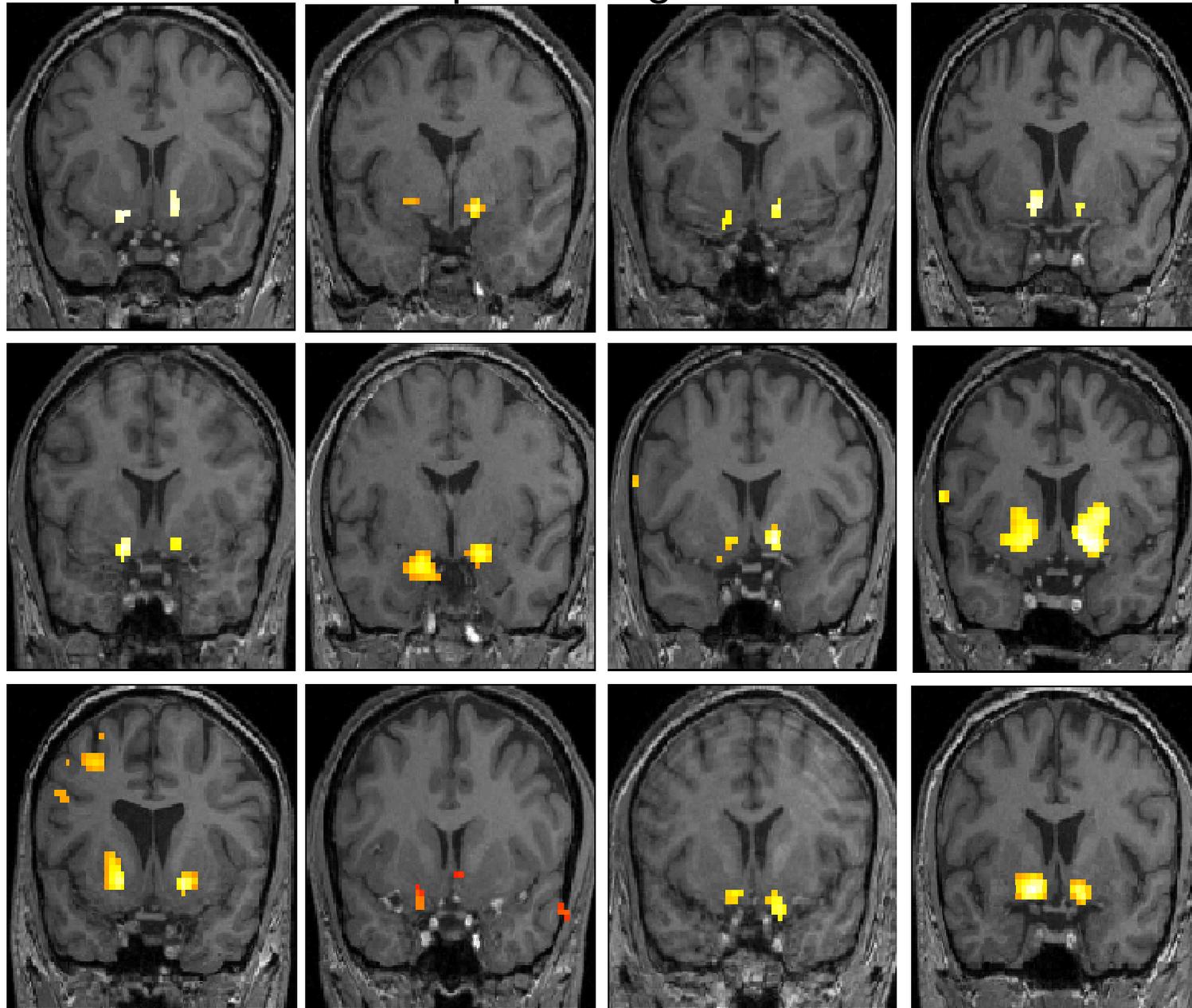
# Spielaufgabe



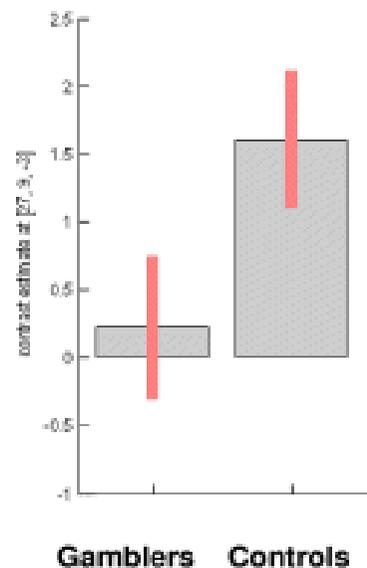
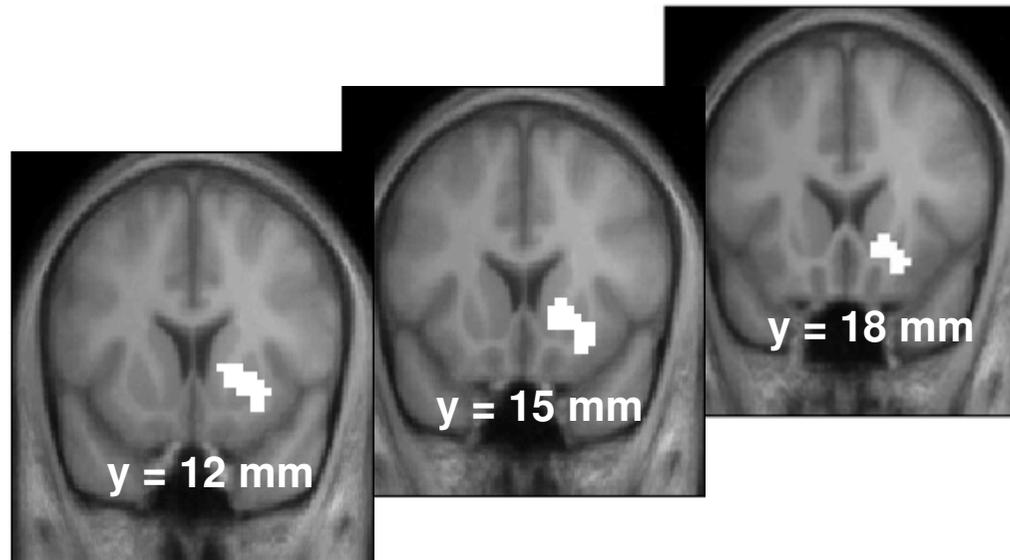
Gewinnen > Verlieren: Kontrollen



Gewinnen > Verlieren: Spielsüchtige



# Gruppenvergleich

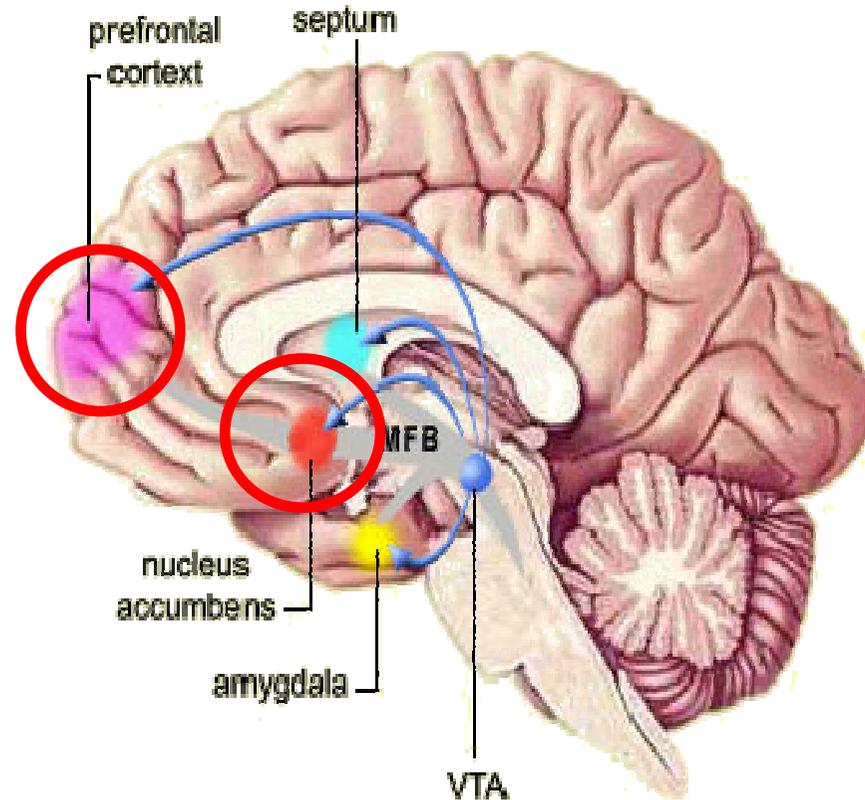
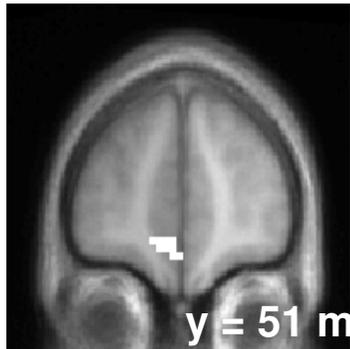


Reuter et al., 2005

⇒ verminderte Aktivierung des ventralen Striatums bei Spielsüchtigen

# Gruppenvergleich

⇒ verminderte ventromedialen PFC Aktivierung bei Spielesüchtigen



⇒ Belohnungs-Defizienz-Syndrom Hypothese Blum et al., 2004

- Defizit in der Aktivierung der dopaminergen Belohnungsareale durch Nicht-Drogen-Belohnungen
- nur die Droge kann Dopamin-Spiegel normalisieren

⇒ verminderte striatäre und vmPFC Aktivierung bei **Spielsüchtigen**

während Gewinn de Ruiter et al., 2008

⇒ ähnliche „präfrontale kognitive Defizite“ bei Spielsüchtigen und

**Methamphetamin-Abhängigen** Kalechstein et al., 2007

⇒ reduzierte präfrontale Aktivierung von **Spielsüchtigen** beim Iowa

Gambling- und Stroop-Task Potenza et al., 2003; Tanabe et al., 2007

⇒ **Kokainabhängige**: reduzierte striatäre Aktivierung bei Antizipation

von Gewinn Pearlston et al., 2007

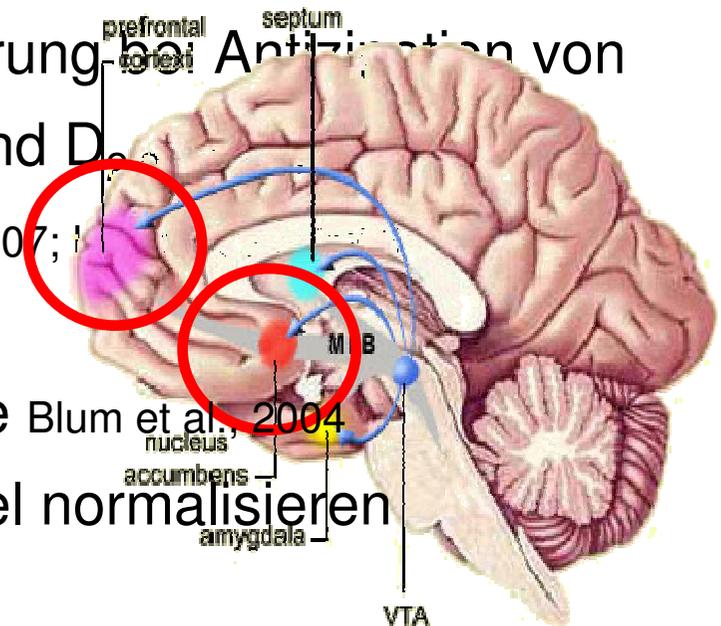
⇒ **Alkoholranke**: reduzierte striatäre Aktivierung bei Antizipation von

Gewinn; Korrelation von Verlangen und Dopamin

Verfügbarkeit im Striatum Wrase et al., 2007;

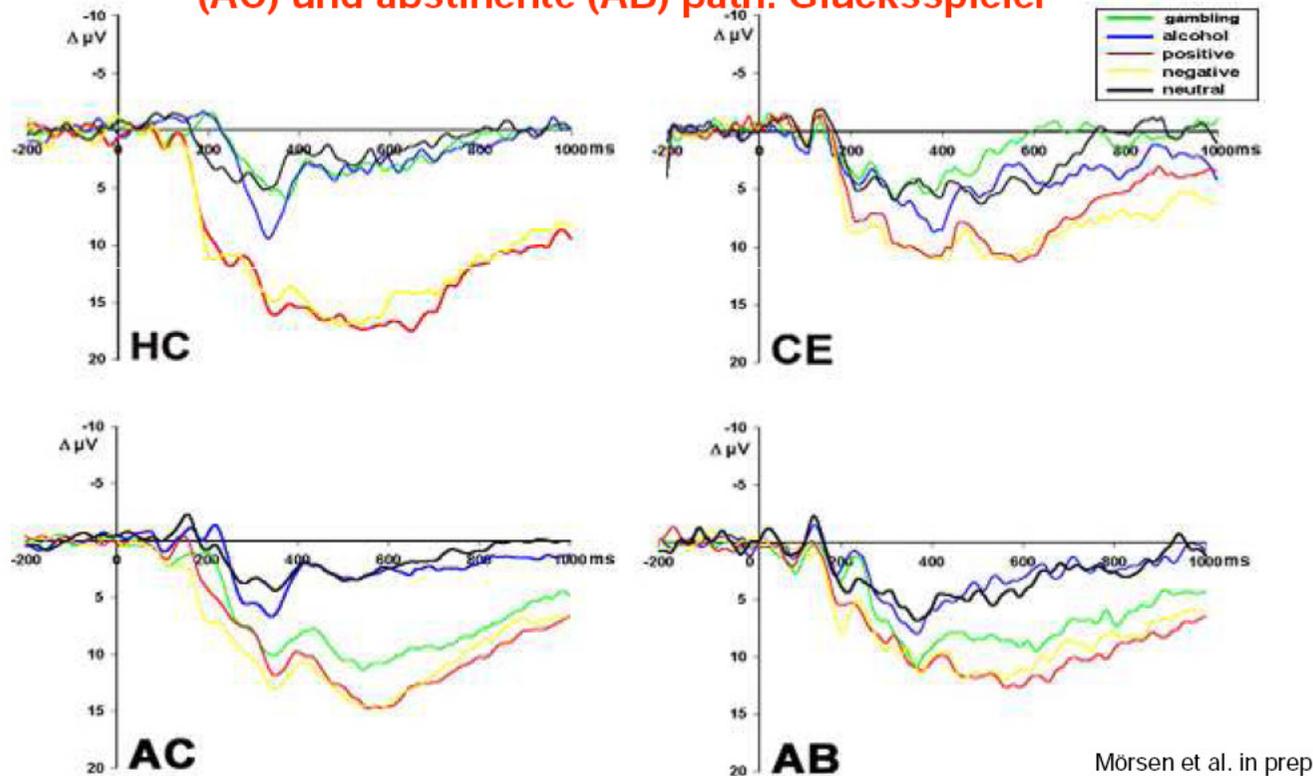
⇒ Belohnungs-Defizienz-Syndrom Hypothese Blum et al., 2004

- nur die Droge kann Dopamin-Spiegel normalisieren



⇒ erhöhte kortikale Aktivierung bei (abstinenten) **Spielesüchtigen** bei visuellen Spiel-Reizen Mörsen et al., in press; Mörsen et al., in preparation

**Gesunde Kontrollprobanden (HC) vs. Casinomitarrer (CE), aktive (AC) und abstinte (AB) path. Glücksspieler**

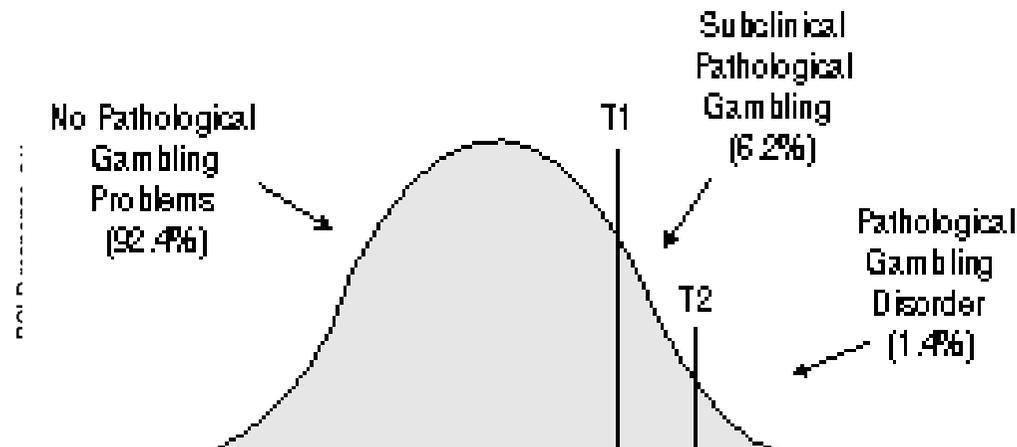
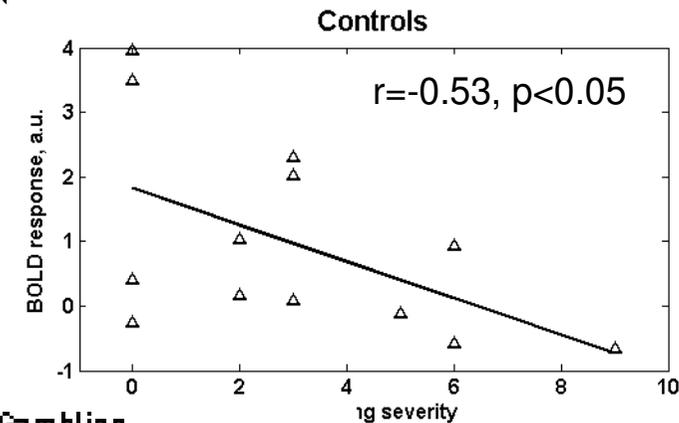
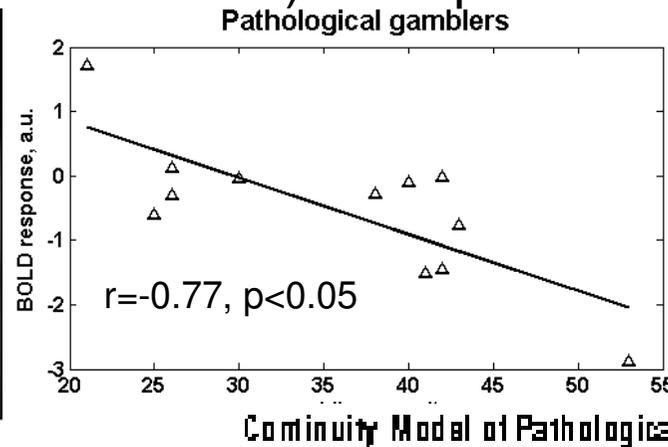
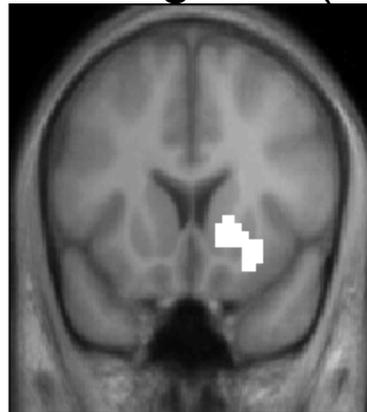


Mörsen et al. in prep

⇒ erhöhte kortikale und subkortikale Aktivierung (ventrales Striatum, präfontaler Kortex,...) auf Suchtbezogene Reize bei **Kokain-, Heroin- und Alkohol-Süchtigen**

# Interindividuelle Unterschiede

⇒ striatäre und präfrontale Aktivierung korreliert mit dem „Spielsuchtgrad“ (KFG-Punkte) bei Spielsüchtigen und Kontrollen



Ergebnisse einer großen Zwillingsstudie sprechen für Kontinuitäts-Model

# Nature ?

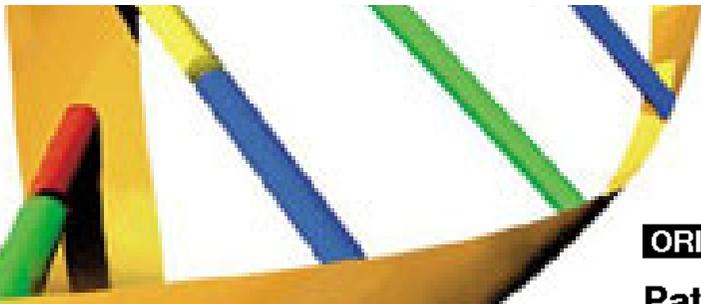
## A study of the dopamine D<sub>2</sub> receptor gene in pathological gambling

David E. Comings<sup>1</sup>, Richard J. Rosenthal<sup>2</sup>, Henry R. Lesieur<sup>3</sup>, Loreen J. Rugle<sup>4</sup>,  
Donn Muhleman<sup>1</sup>, Connie Chiu<sup>1</sup>, George Dietz<sup>1</sup> and Radhika Gade<sup>1</sup>



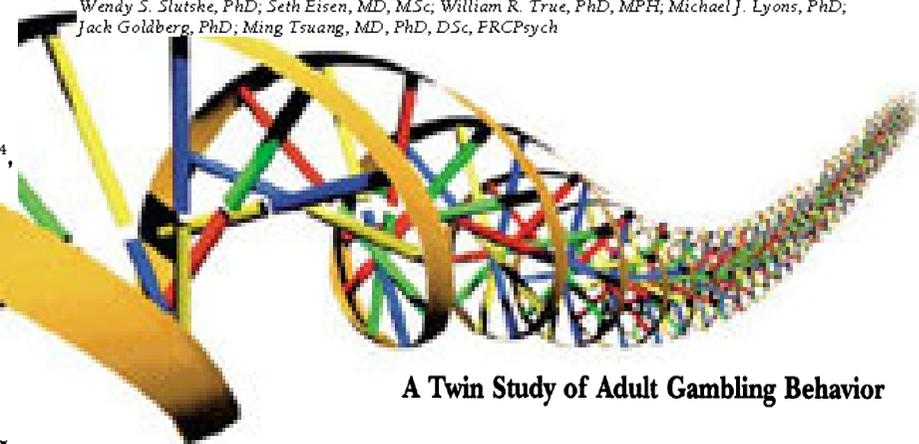
## Genetic association study between pathological gambling and a functional DNA polymorphism at the D4 receptor gene

I. Pérez de Castro<sup>1</sup>, A. Ibáñez<sup>2</sup>, P. Torres<sup>1</sup>, J. Sáiz-Ruiz<sup>2</sup> and J. Fernández-Piqueras<sup>1\*</sup>



## Common Genetic Vulnerability for Pathological Gambling and Alcohol Dependence in Men

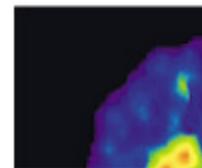
Wendy S. Slutske, PhD; Seth Eisen, MD, MSc; William R. True, PhD, MPH; Michael J. Lyons, PhD;  
Jack Goldberg, PhD; Ming Tsuang, MD, PhD, DSc, FRCPsych



## A Twin Study of Adult Gambling Behavior

Ken C. Winters  
Timothy Rich  
University of Minnesota

## The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling



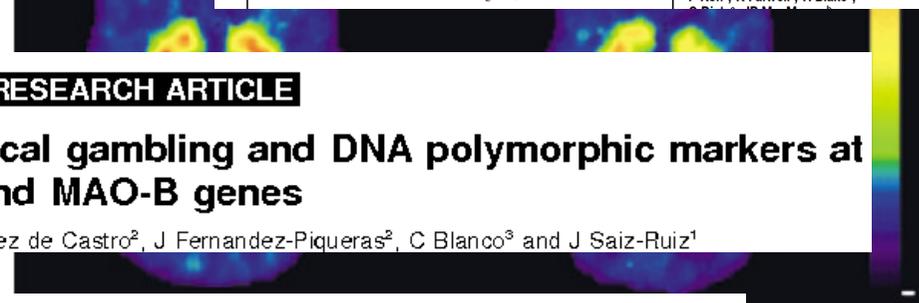
Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Chen C, Koh P, Farwell K, Blake H, Dietz G, MacMurray JP, Lesieur HR, Rugle LJ, Rosenthal RJ. The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. Clin Genet 2001; 60: 107-116. © Munksgaard, 2001

DE Comings<sup>a</sup>, R Gade-Andavolu<sup>a</sup>, N Gonzalez<sup>a</sup>, S Wu<sup>a</sup>, D Muhleman<sup>a</sup>, C Chen<sup>a</sup>, P Koh<sup>a</sup>, K Farwell<sup>a</sup>, H Blake<sup>a</sup>, J MacMurray<sup>a</sup>, J Lesieur<sup>b</sup>, H Dietz<sup>c</sup>, S Rosenthal<sup>d</sup>, D Rugle<sup>e</sup>, S Wu<sup>a</sup>, D Muhleman<sup>a</sup>, C Chen<sup>a</sup>, P Koh<sup>a</sup>, K Farwell<sup>a</sup>, H Blake<sup>a</sup>, J MacMurray<sup>a</sup>, J Lesieur<sup>b</sup>, H Dietz<sup>c</sup>, S Rosenthal<sup>d</sup>, D Rugle<sup>e</sup>

### ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

## Pathological gambling and DNA polymorphic markers at MAO-A and MAO-B genes

A Ibáñez<sup>1</sup>, I Pérez de Castro<sup>2</sup>, J Fernández-Piqueras<sup>2</sup>, C Blanco<sup>3</sup> and J Saiz-Ruiz<sup>1</sup>



DA D2 receptor availability

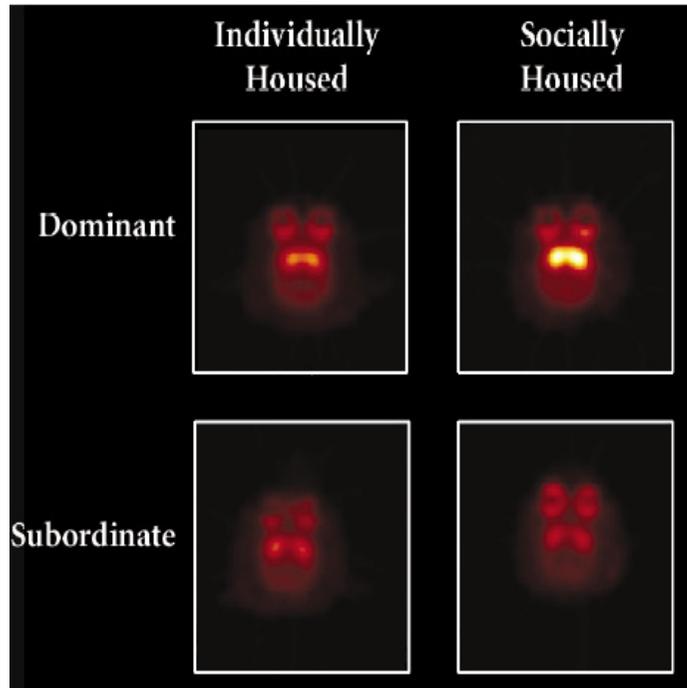
## A Twin Study of the Association Between Pathological Gambling and Antisocial Personality Disorder

Level  
nse

Volkow et al., 2002

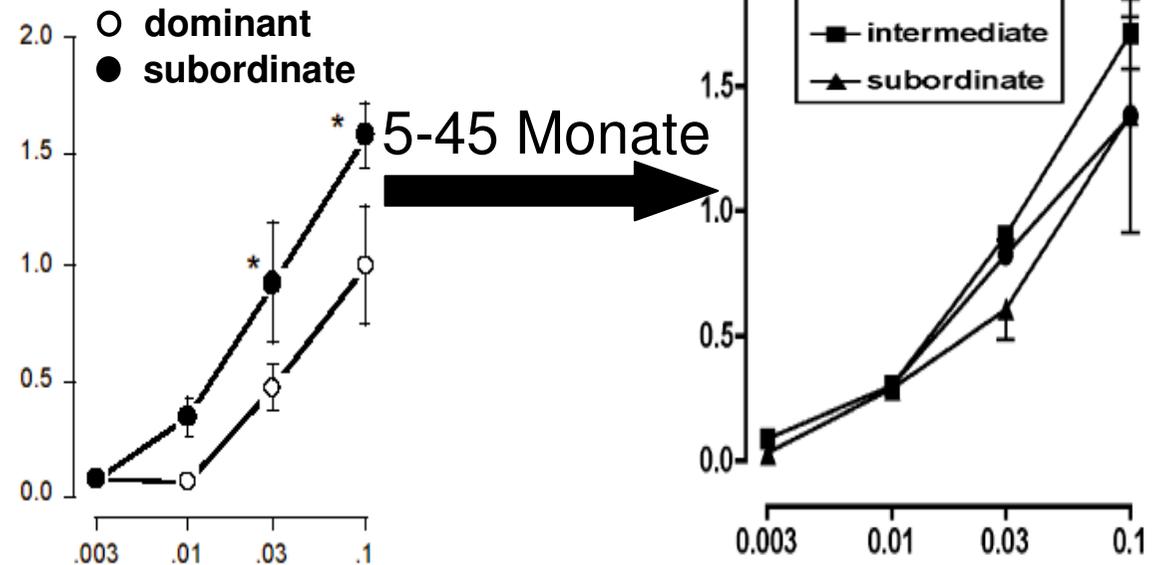
# ...or nurture?

## Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptordichte im Striatum



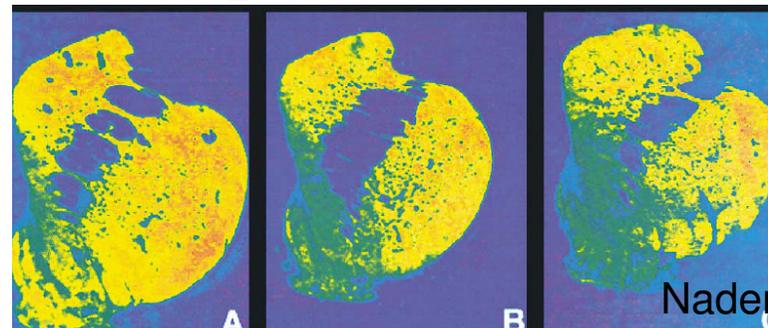
Morgan et al., 2002

## Kokain-Aufnahme



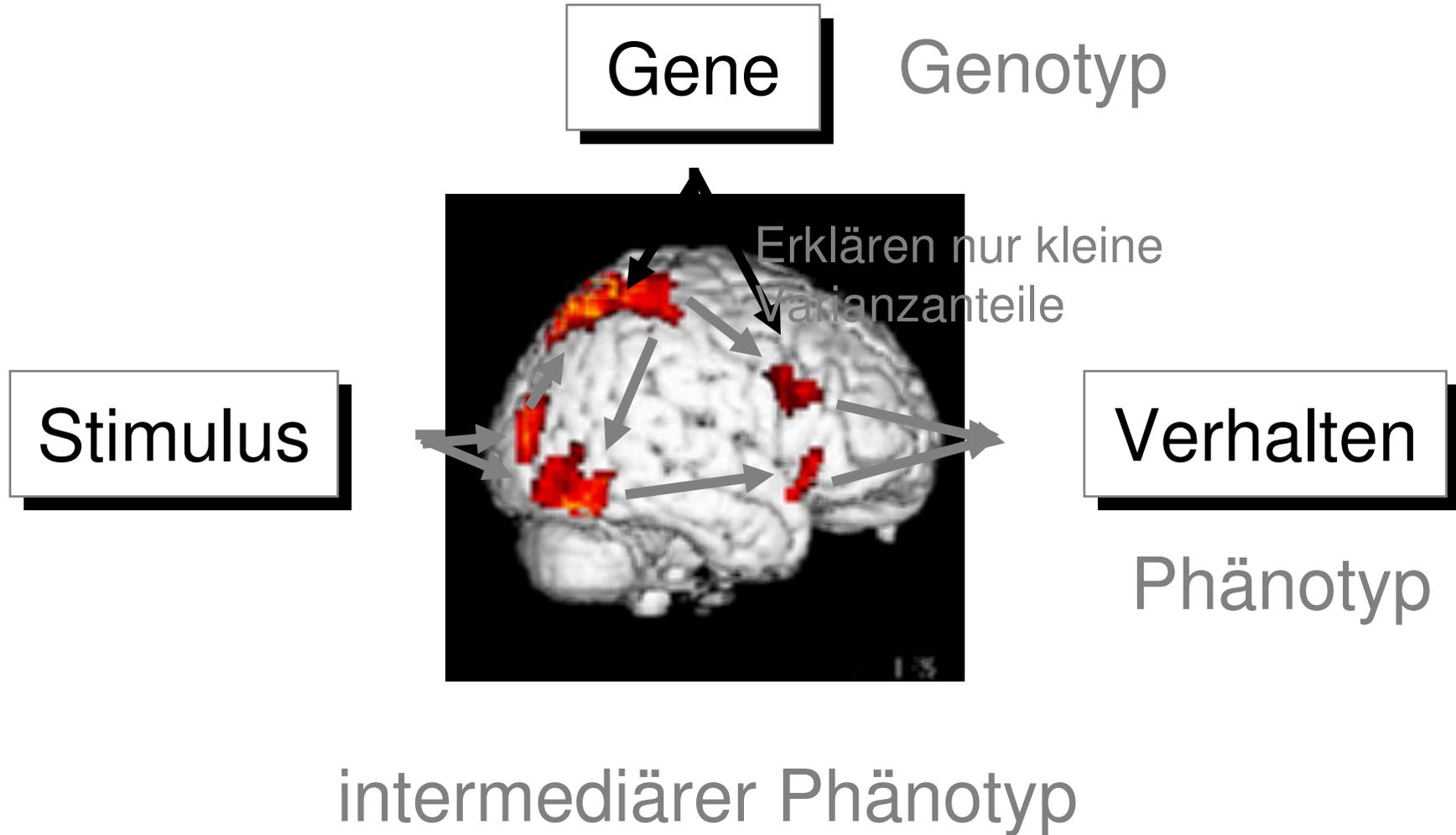
Csoty et al., 2004

## Abnahme der D<sub>2</sub>-Rezeptordichte im Striatum



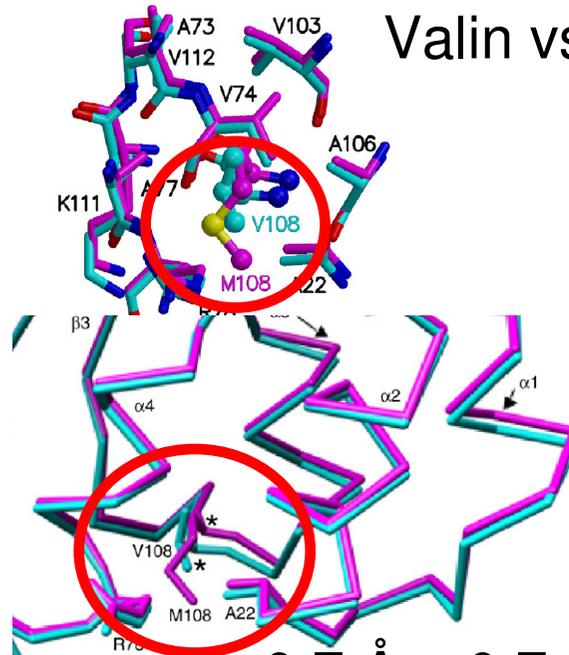
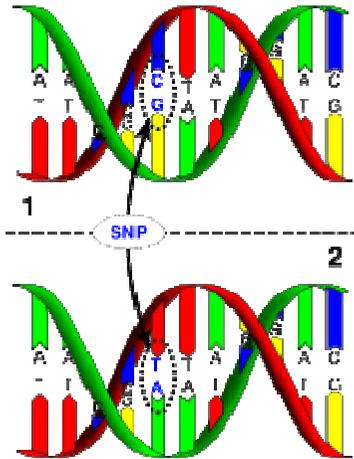
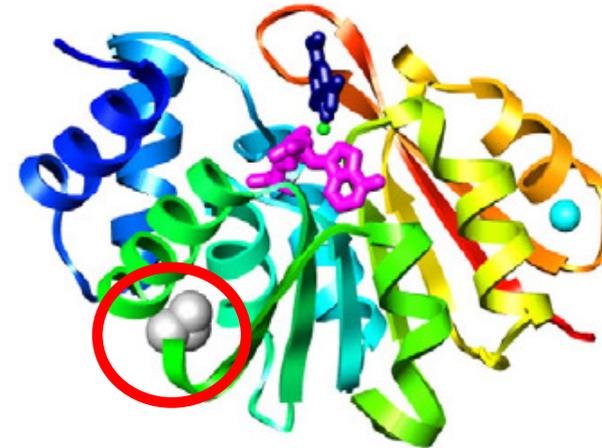
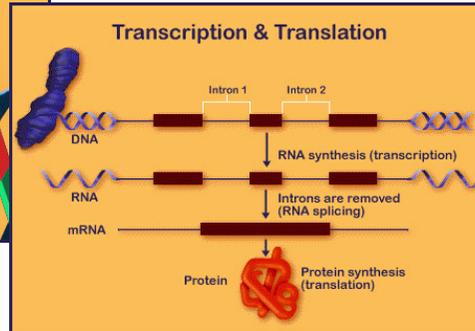
Nader et al., 2003

# Genetik und fMRT

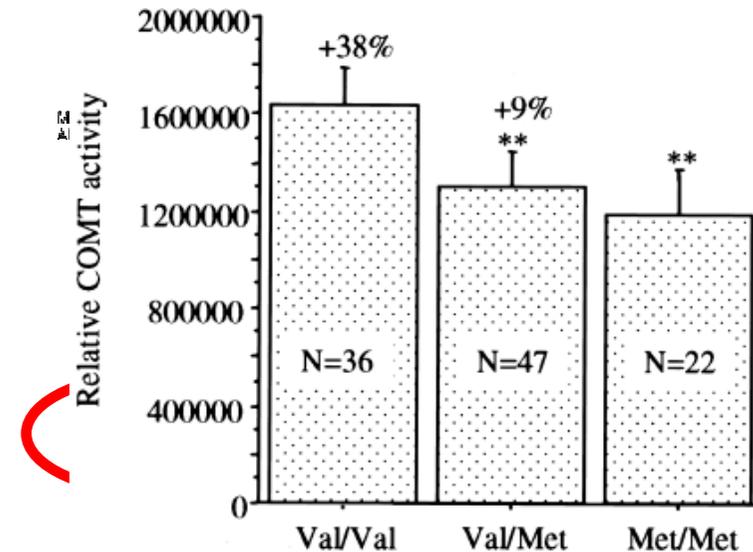


# Genetische Polymorphismen

## Catechol-O-Methyltransferase (COMT)



### Valin vs. Methionin



Rutherford et al., 2008

$$0,7 \text{ \AA} = 0,7 * 10^{-10} \text{ m}$$

Homovanillic acid (HVA) Chen et al., 2004

# Dopamine Transporter (DAT) und COMT

## - DAT

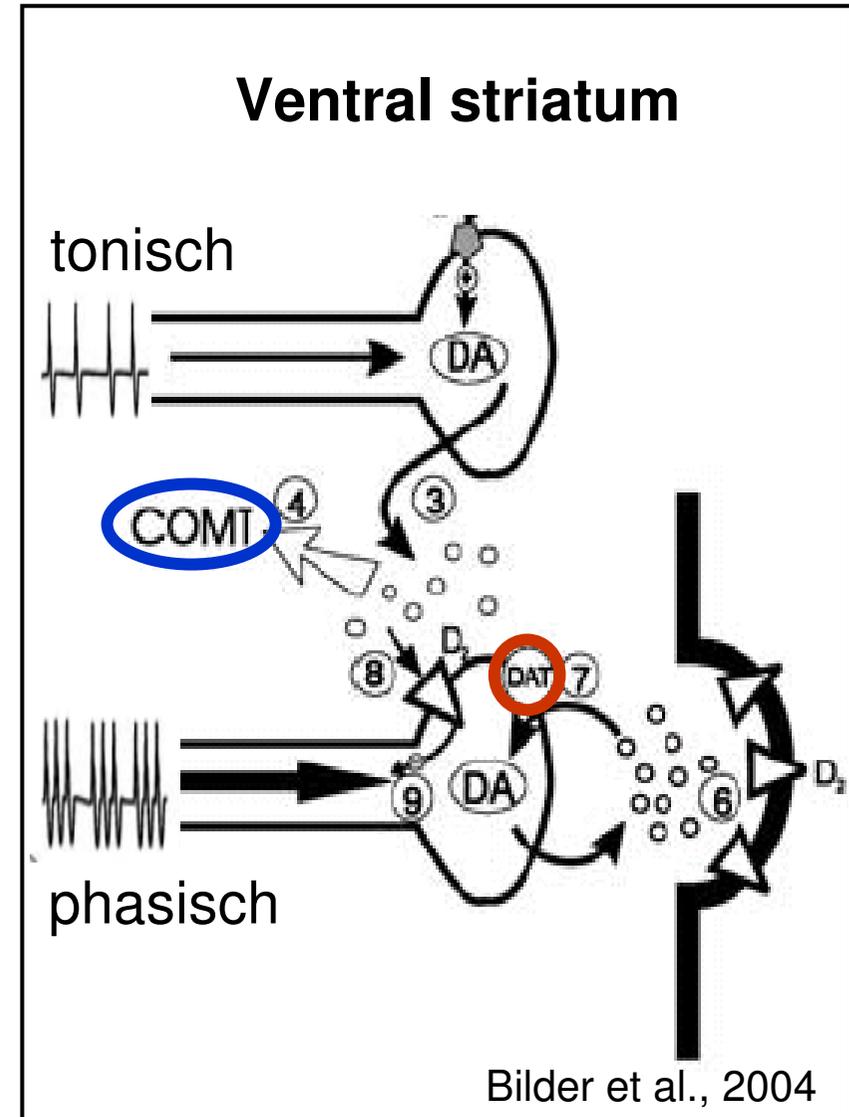
- Aufnahme von (phasischem) Dopamin
- *Variable number of tandem repeats* Polymorphismus
- meistens 9R oder 10R
- 10R: größere Aktivität

## - COMT

- baut (tonisches) Dopamin ab
- Met108: geringe Aktivität

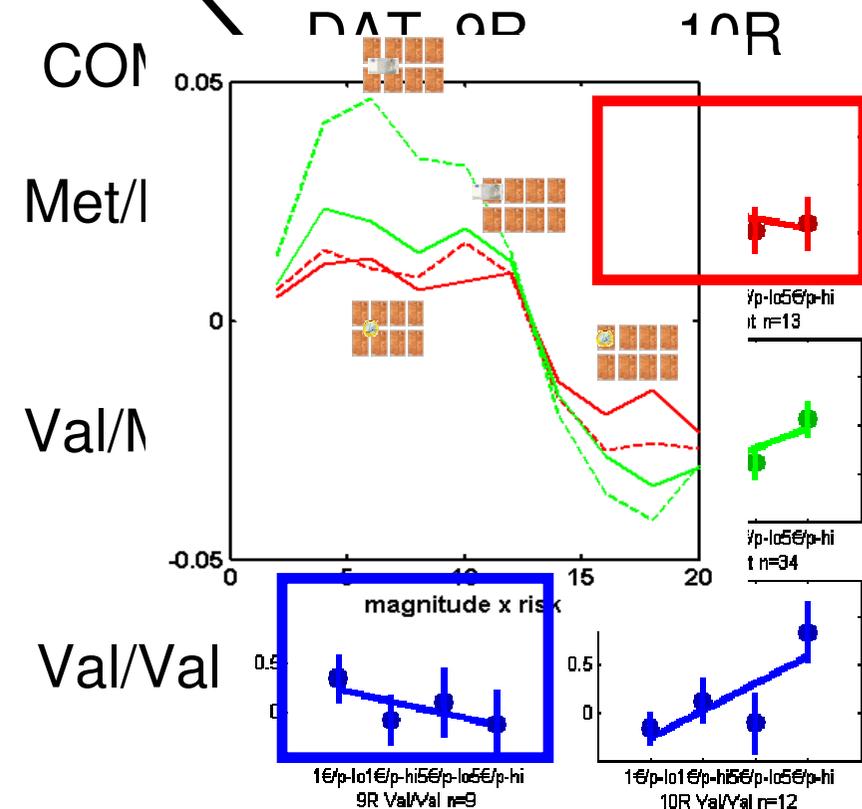
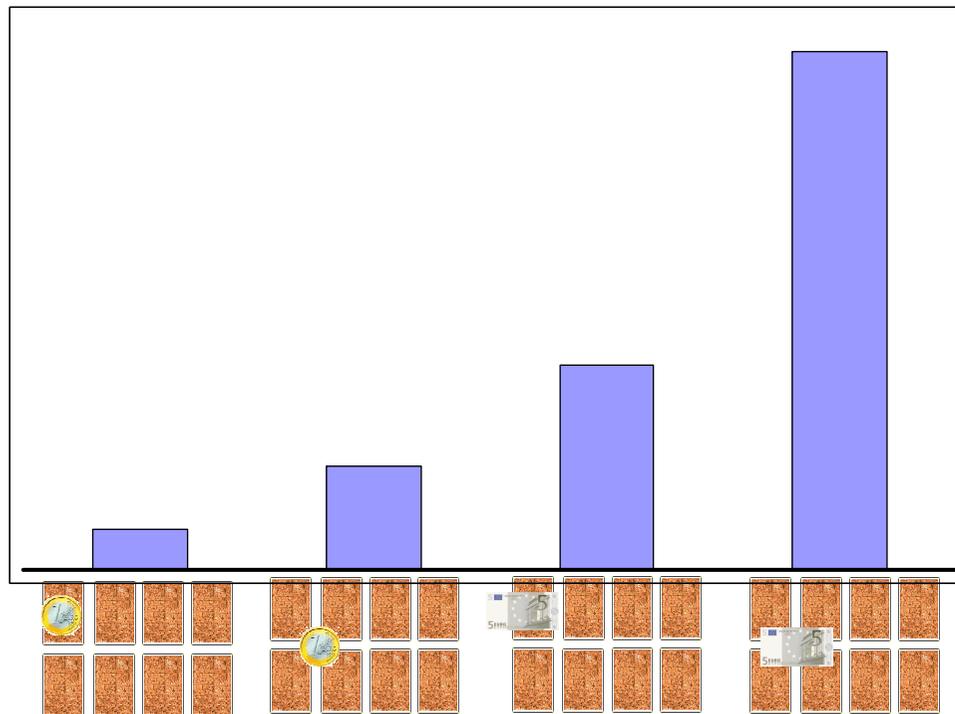
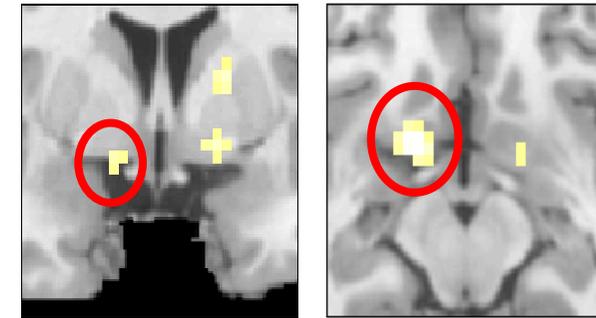
## - tonisch-phasisch DA-Hypothese:

- phasische Stimulus-abhängige DA Ausschüttung wird von tonischem DA-Spiegel beeinflusst

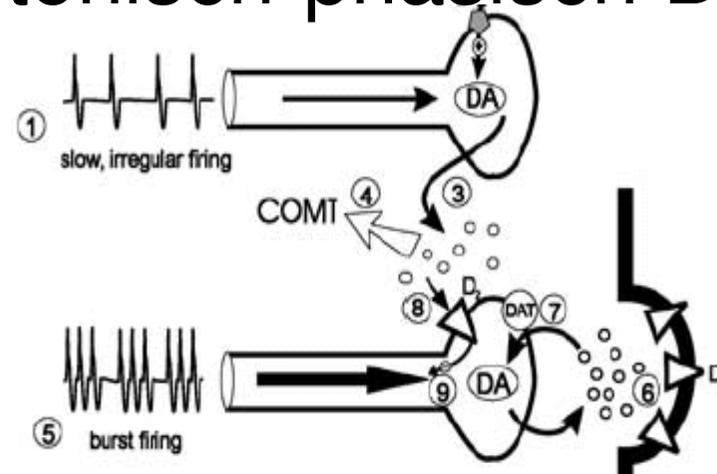


# Belohnungsverarbeitung: DAT und COMT

⇒ Einfluss genetischer Unterschiede auf die Aktivität des ventralen Striatums während der Antizipationsphase:  
 ⇒ Gewinn-bezogener Erwartungswert



# Relation zur “tonisch-phasisch DA Hypothese”



## COMT Val/Val

- hohe Enzym Aktivität
- niedriger tonischer DA-Spiegel
- ⊕ hohe phasische DA-Ausschüttung

## DAT 9R

- niedrige Transporter Aktivität
- ⊕ hohe phasische DA-Ausschüttung

## COMT Met/Met

- niedrige Enzym Aktivität
- hoher tonischer DA-Spiegel
- ⊖ niedrige phasische DA-Ausschüttung

## DAT 10R

- hohe Transporter Aktivität
- ⊖ niedrige phasische DA-Ausschüttung

zunehmende phasische DA-Ausschüttung



COMT Met/Met  
DAT 10R

COMT Met/Met  
DAT 9R

COMT Val/Met  
DAT 10R

COMT Val/Met  
DAT 9R

COMT Val/Val  
DAT 10R

COMT Val/Val  
DAT 9R

COMT Val/Val

⌘ hohe phasische DA-  
Ausschüttung

DAT 9R

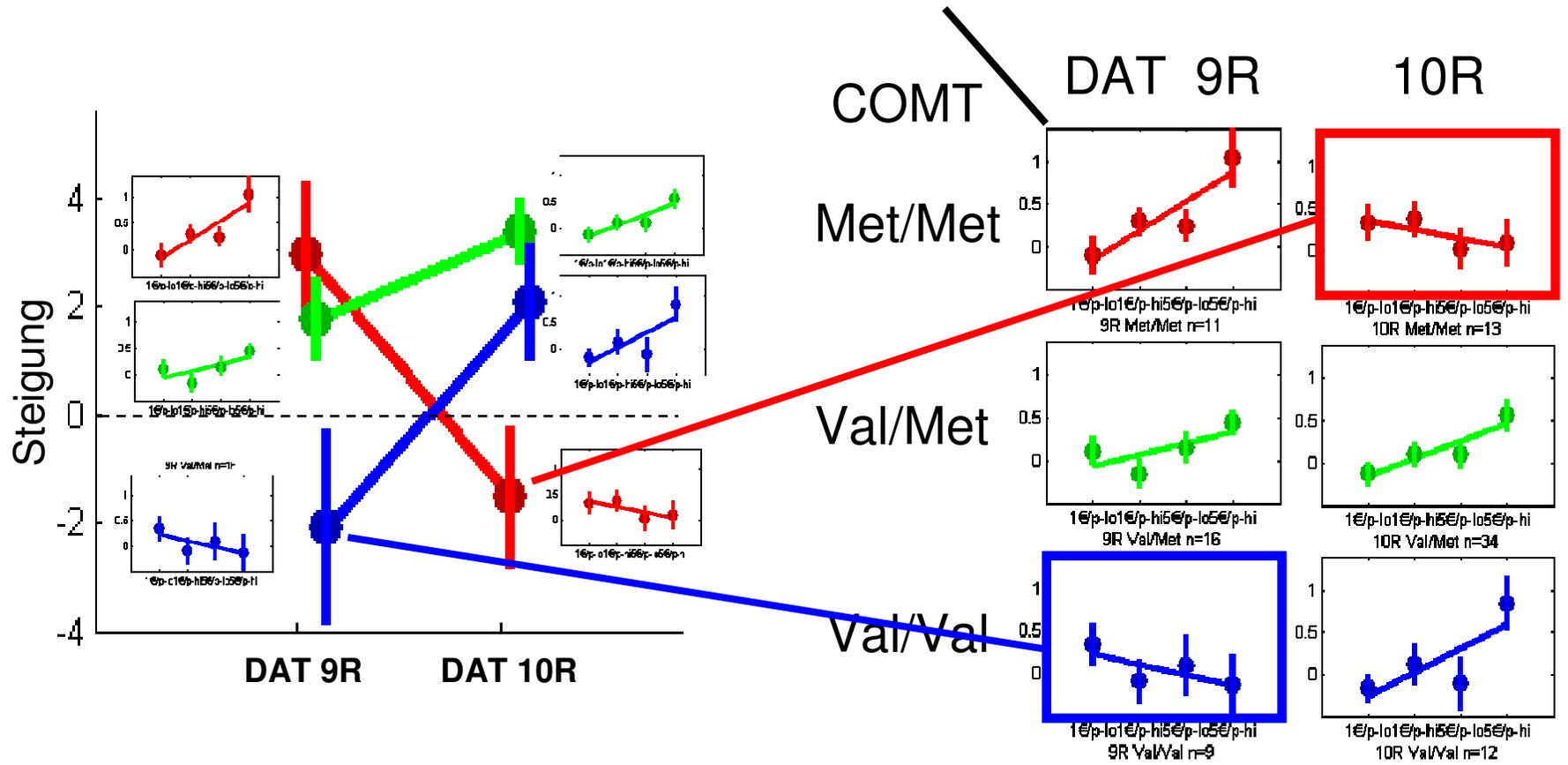
⌘ hohe phasische DA-  
Ausschüttung

COMT Met/Met

⌘ niedrige phasische DA-  
Ausschüttung

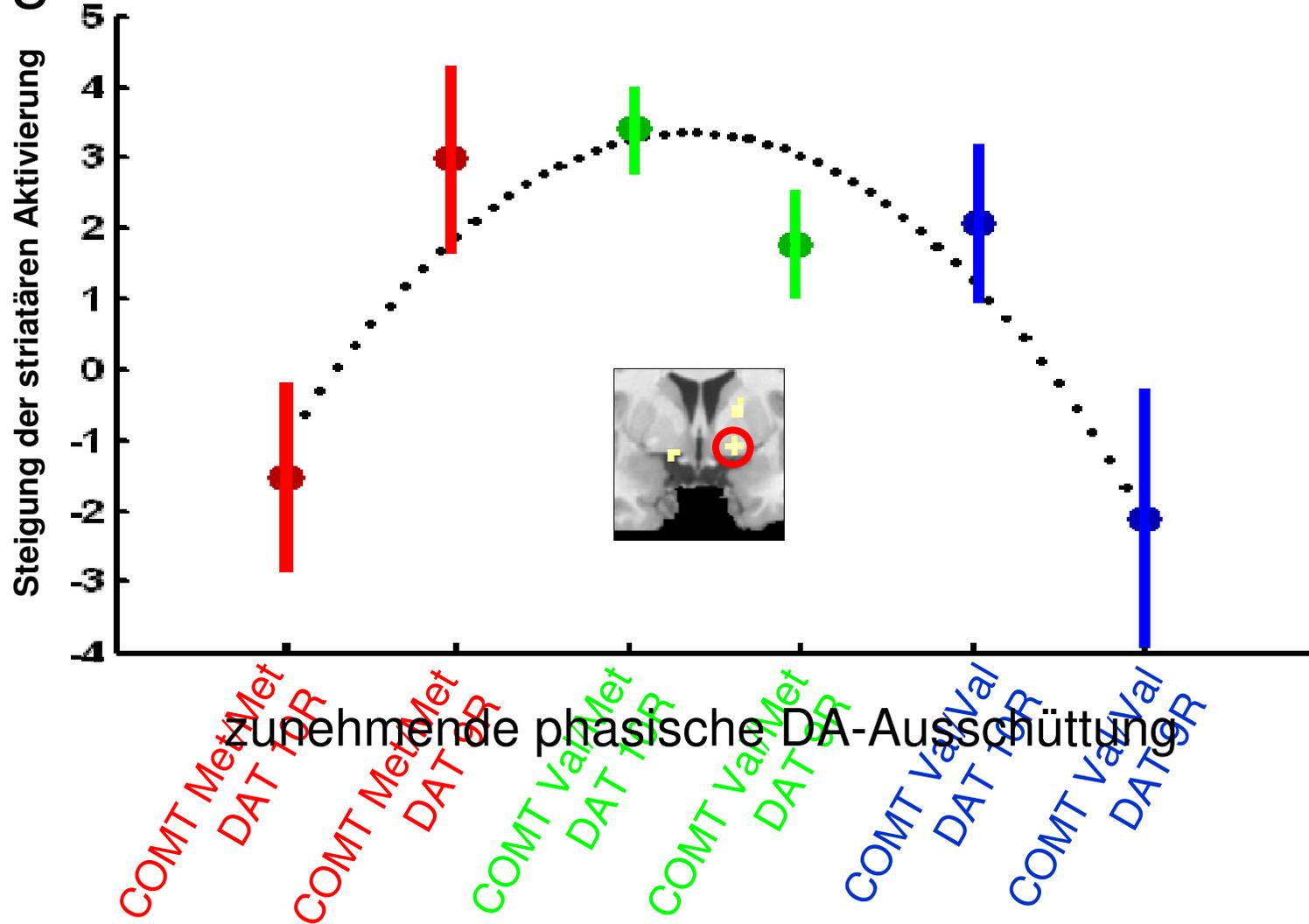
DAT 10R

⌘ niedrige phasische DA-  
Ausschüttung

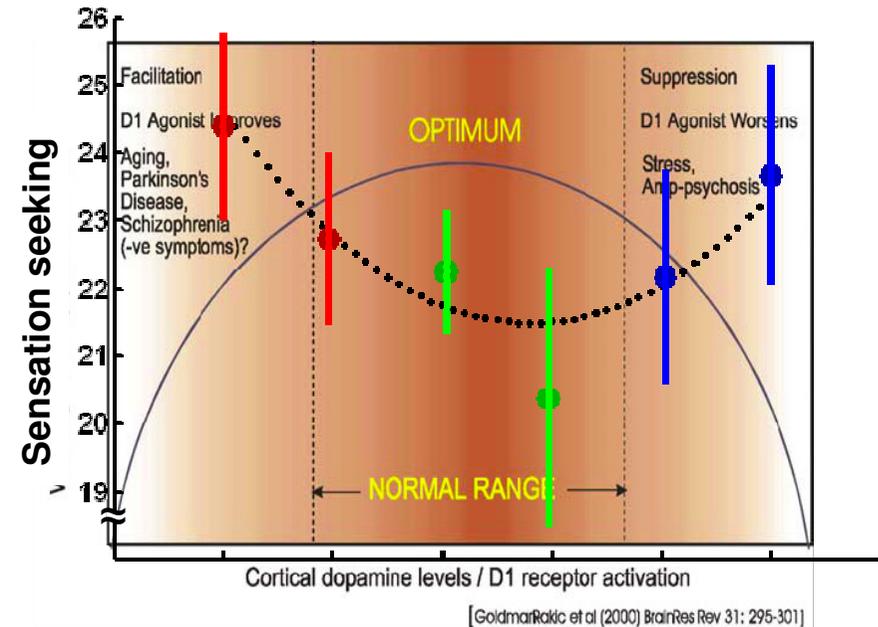
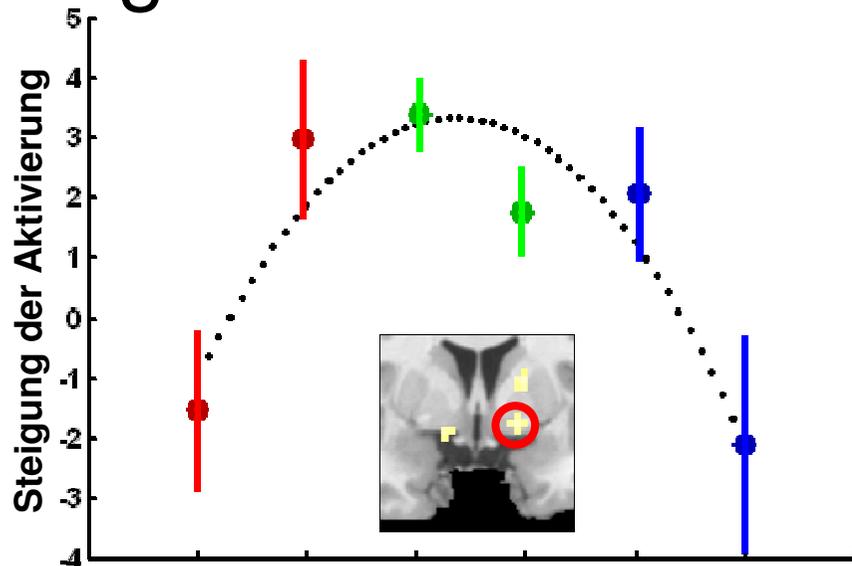


Yacubian et al., 2007b

# Umgekehrte U-Funktion

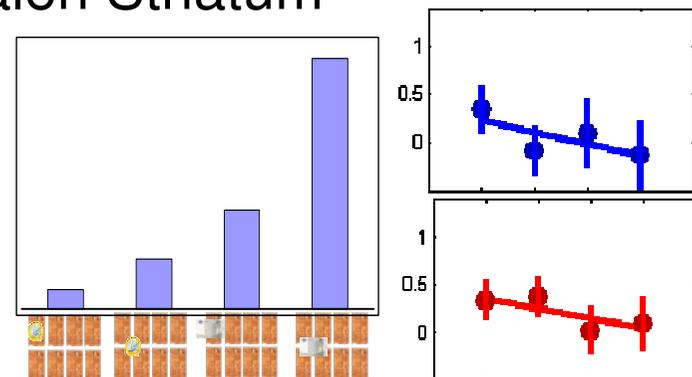


# Umgekehrte U-Funktion



⇒ sowohl zu viel als auch zu wenige phasische DA-Ausschüttung  
bewirken eine nicht optimale neuronale Repräsentation des  
positiven Erwartungswertes im ventralen Striatum

⇒ auf Verhaltensebene zu erhöhtem  
„Sensation Seeking“



# Zusammenfassung

- ⇒ “Normale” Belohnungsverarbeitung
  - Belohnungen sind ubiquitär und essentiell
  - Aktivität dopaminergener Neurone in VTA und ventralem Striatum
  - Entscheidungen/Antizipation:
    - Erwartungen/Vorhersagen beruhen auf Wahrscheinlichkeit und Größe der Belohnungen
    - Gewinn-bezogene Erwartungswerte im ventralen Striatum
  - Ergebnis:
    - Vorhersagefehler: Realität vs. Erwartungswert
    - Gewinn-bezogene Vorhersagefehler im ventralen Striatum
- ⇒ Striatum: Belohnungs-Sensitivität

- ⇒ “Anormale” Belohnungsverarbeitung: Pathologisches Spielen
  - ⇒ erniedrigte Aktivität im **ventralen Striatum**: defizientes Belohnungssystem
    - „Belohnungs-Defizienz-Syndrom Hypothese“
    - stärkere Belohnungen um DA-Spiegel zu normalisieren
    - initialer Auslöser für Sucht?
  - ⇒ erniedrigte Aktivität im **ventro-medialen präfrontalen Kortex**
    - verringerte (Impuls-) Kontrolle
    - sofortige Belohnungen werden höher gewichtet: vermindertes Vermögen Belohnungen aufzuschieben
  - ⇒ erhöhte kortikale Aktivität (EEG) auf Spiel-bezogene Reize
  - ⇒ deutliche Ähnlichkeiten mit neurobiologischen Befunden zu stoffgebundenen Süchten
  - ⇒ Spielsucht als Sucht ohne Stoff

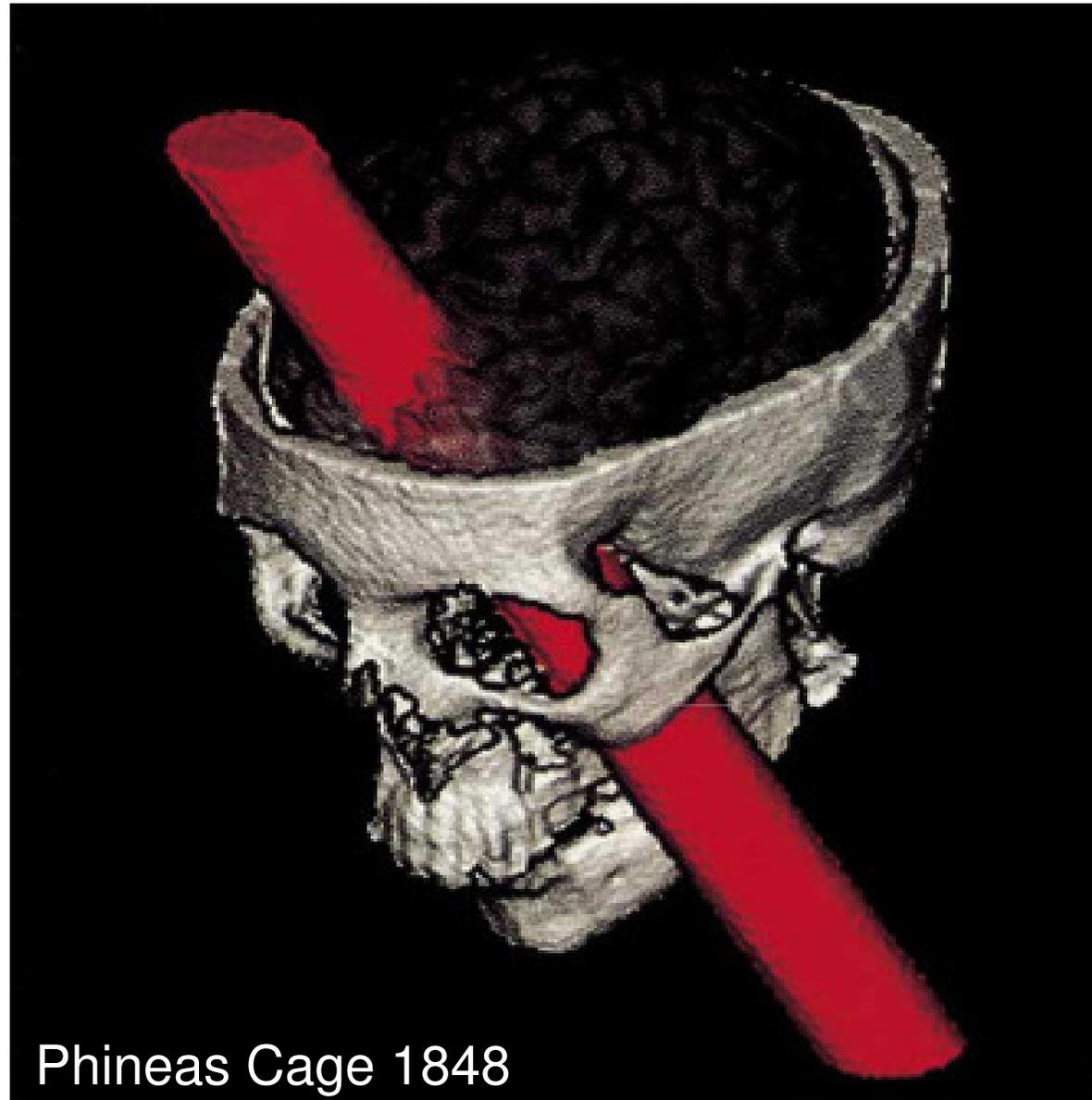
⇒ Individuelle Unterschiede in der Belohnungsverarbeitung

– Belohnungssensitivität im ventralen Striatum ist moduliert durch epistatische Interaktion der Dopamin-abbauenden Proteine DAT und COMT

– tonisch-phasische DA-Hypothese:

- extreme Genotyp-Kombinationen von DAT und COMT führen zu sehr hohen oder sehr niedrigen phasischen DA-Ausschüttungen (umgekehrte U-Funktion)
- DA- System nicht im optimalen Bereich, kann Erwartungen nicht korrekt kodieren
- führt zu erhöhtem „Sensation Seeking“, erhöhte Vulnerabilität für Drogen Sucht

# Kontrafaktisches Denken bei Entscheidungen



Phineas Gage 1848

⇒ Kontrafaktisches Denken („Was wäre wenn ...“):

- Abwägen zwischen kurz- und langfristigen Konsequenzen:

Belohnungs-Verzögerungs-Abschlag oder

„Reward Delay Discounting“

- Lernen aus dem Ergebnis der nicht-gewählten Alternative:

Einfluss des Bedauerns auf Entscheidungen oder

„Regret-Theory“

⇒ wichtig bei (Spiel-) Sucht-relevanten Entscheidungsprozessen

⇒ ventrales Striatum und präfrontaler Kortex

# Reward Delay Discounting

⇒ Abwägen von kurz- und langfristigen Folgen einer Entscheidung

⇒ Frage: 5 Euro sofort  
oder 50 Euro in x Tagen?

impulsive Entscheidung

rationale Entscheidung

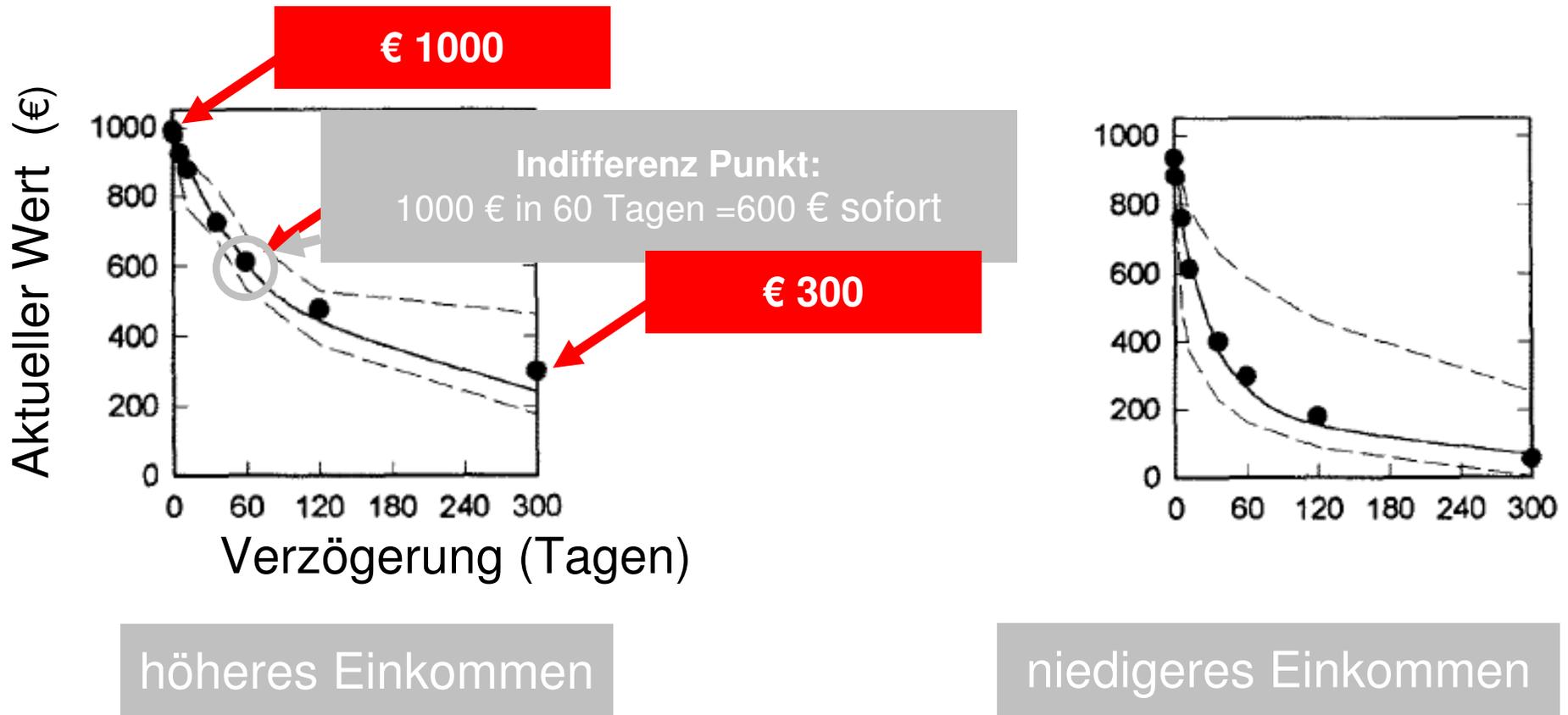
später



sofort

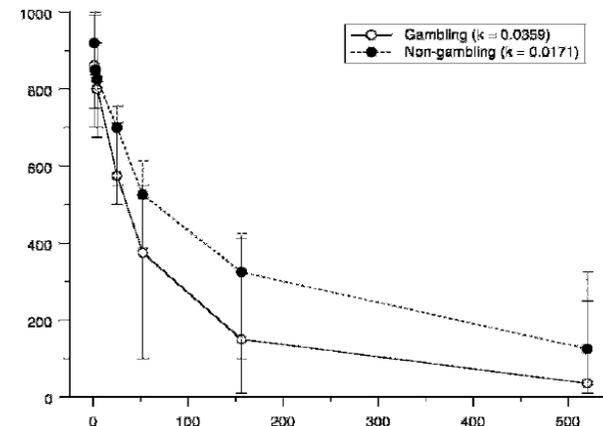
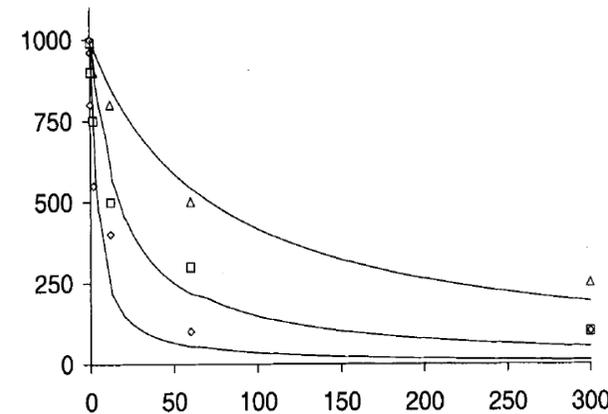
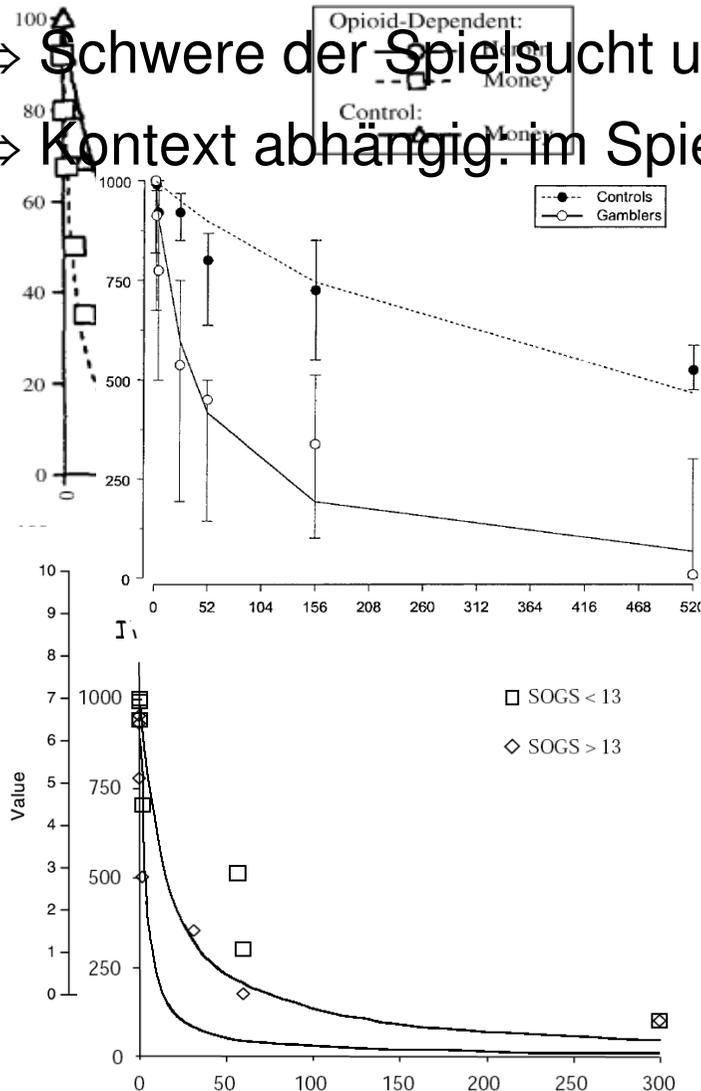


- Wie evaluieren Menschen eine Belohnung über die Zeit?
- Der subjektive Wert nimmt in einer typischen Funktion ab
- die Geschwindigkeit des Abfalls ist individuell unterschiedlich
- die Rate des Abfalls ist gutes Maß für Impulsivität



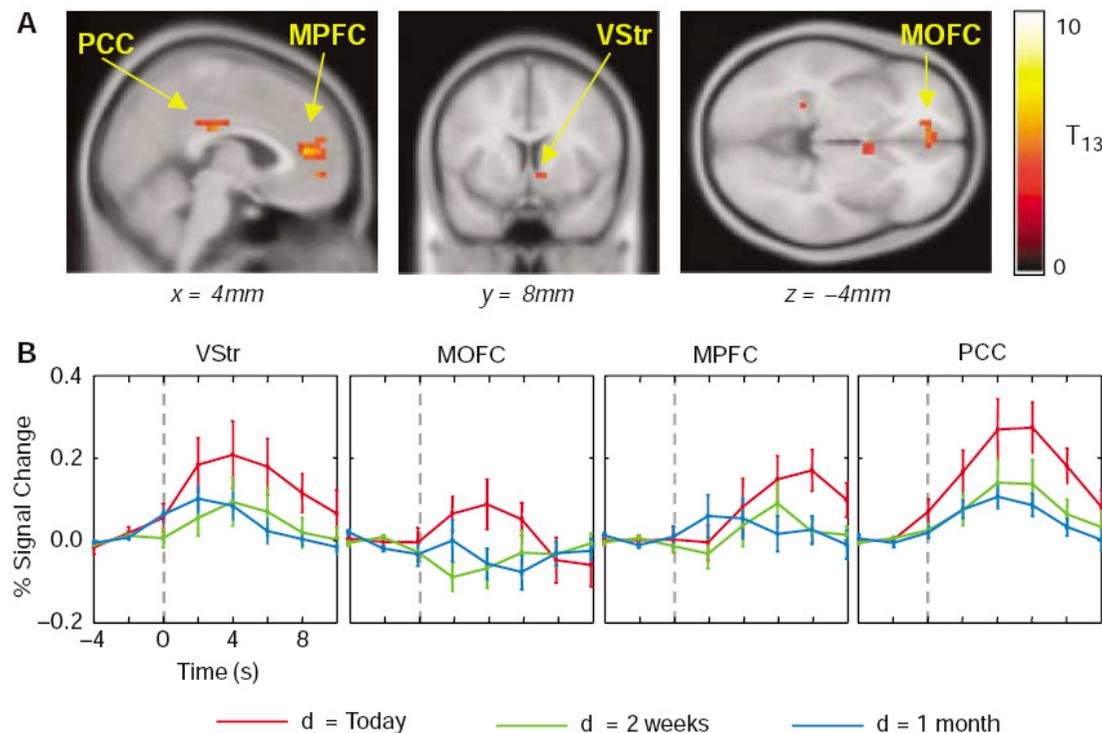
# Reward Delay Discounting und Spiel-Sucht

- ⇒ Spielsüchtige haben höhere Abschlag-Rate als Kontrollen
- ⇒ Schwere der Spielsucht und Komorbidität erhöhen diese Rate
- ⇒ Kontext abhängig, im Spiel-Setting höher

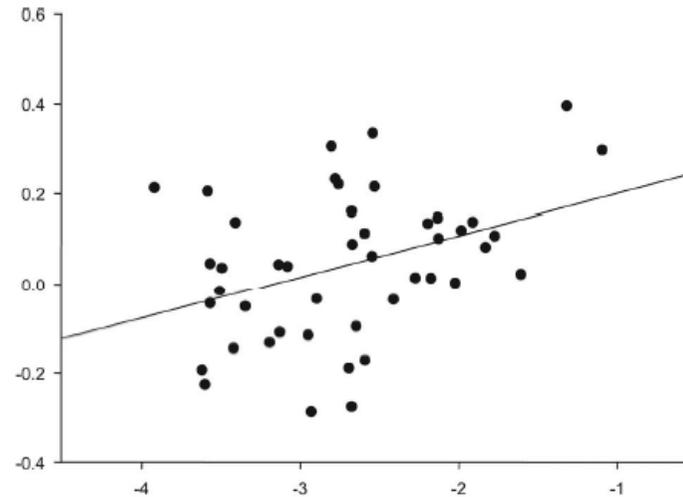
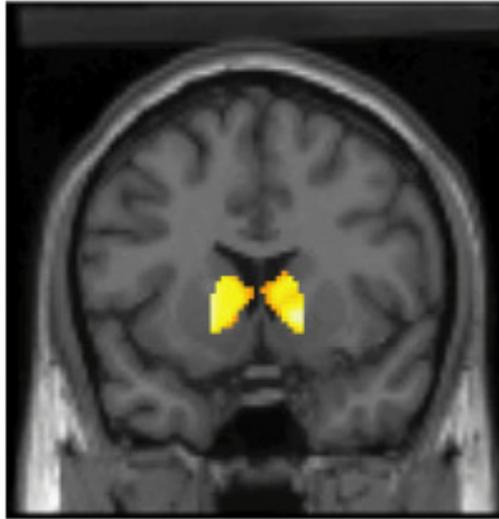


## Konkurrierende-Systeme Hypothese:

- impulsives, limbisches System: Evaluation von kurzfristigen Belohnungen: präfrontaler Kortex und Striatum
- rationales, kognitives System: Evaluation von längerfristigen Belohnungen: lateraler präfrontaler, posterior parietal Kortex



⇒ Korrelation von subjektiver “Abschlag-Rate” mit striatärer Aktivierung

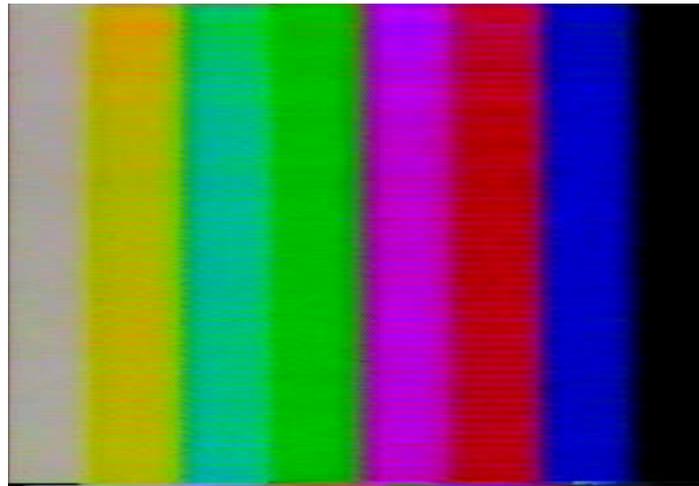


Hariri et al., 2006

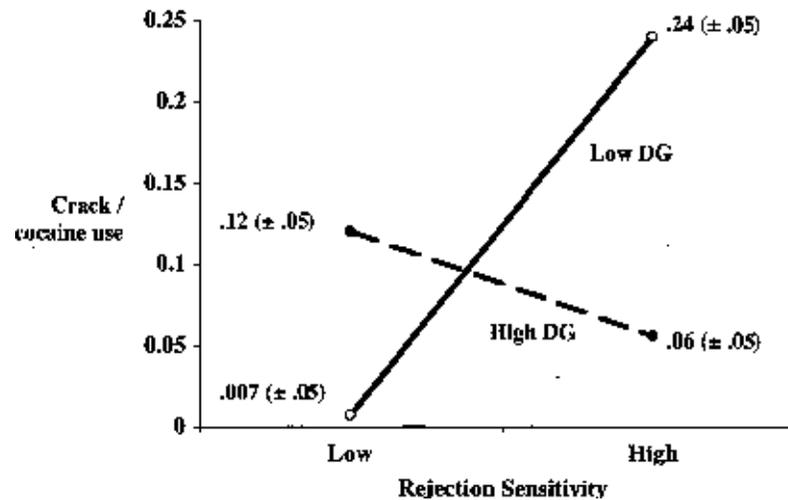
⇒ Belohnungs-Defizienz-Syndrom Hypothese Blum et al., 2004

- ⇒ längsschnittlicher Zusammenhang von der Fähigkeit, Belohnungen aufzuschieben, und späterem Drogen-Konsum
- ⇒ Belohnungs-Aufschub-Forschung: Walter Mischel

4 Jahre alt

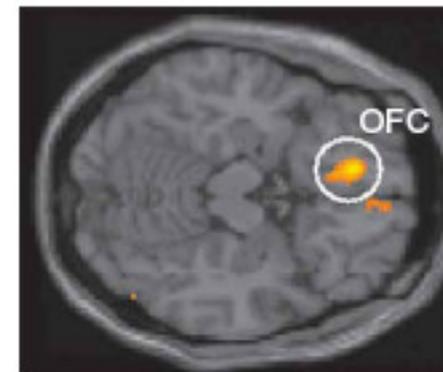
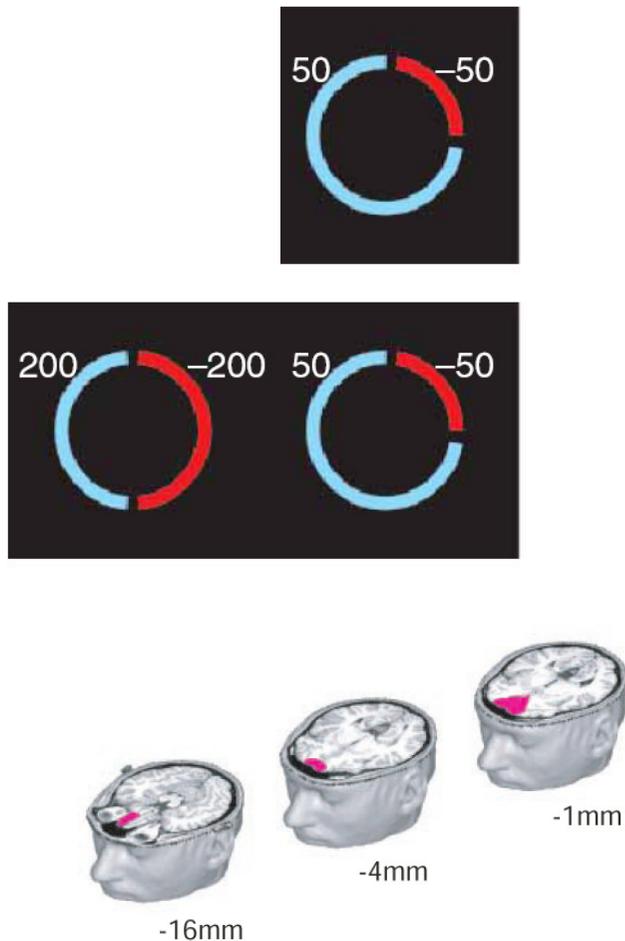


25-30 Jahre alt



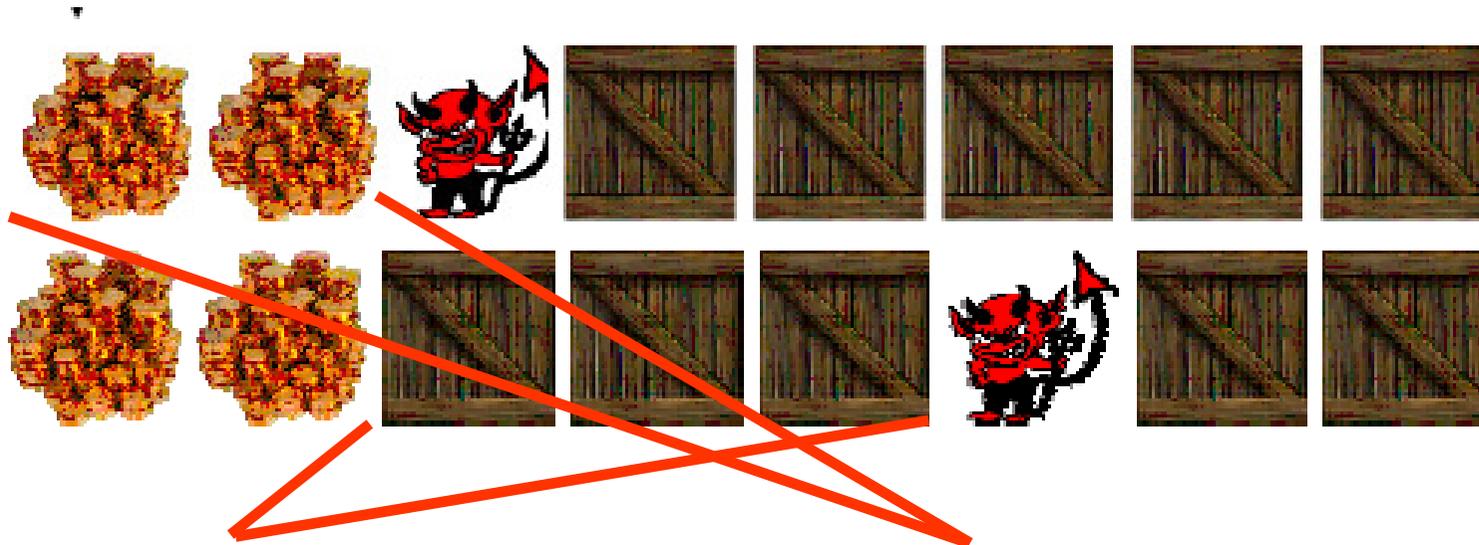
# Einfluss von Bedauern auf Entscheidungen

⇒ auch das Ergebnis einer nicht-gewählten alternativen Möglichkeit beeinflusst unser Verhalten: „Regret-Theory“



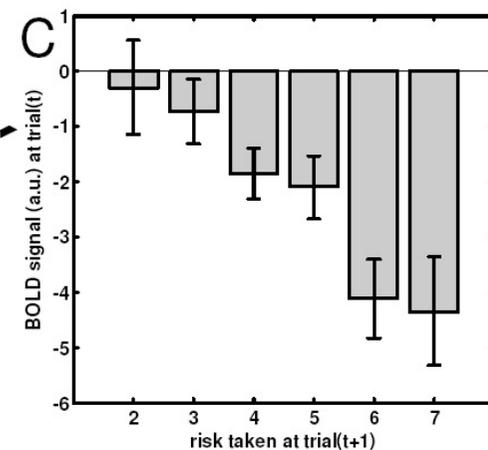
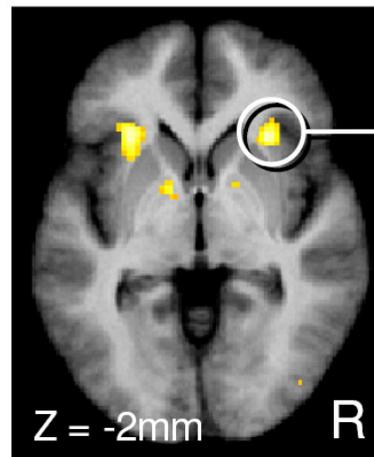
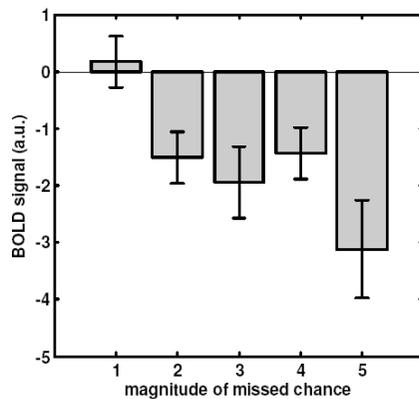
Camille et al., 2004; Corricelli et al, 2005

⇒ Stärke des teil irrationalen Einflusses von Bedauern auf die nächste Entscheidung

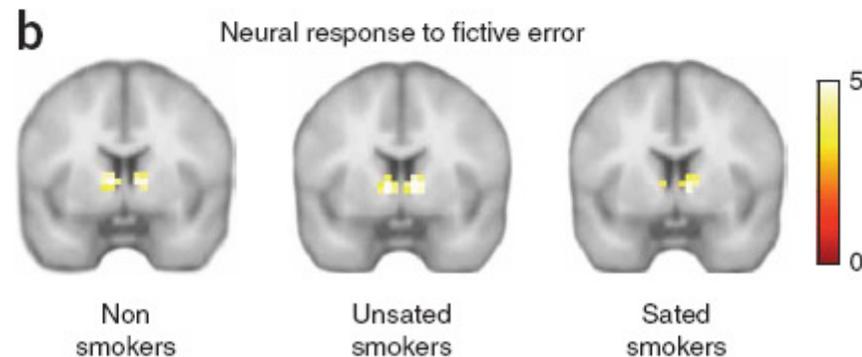
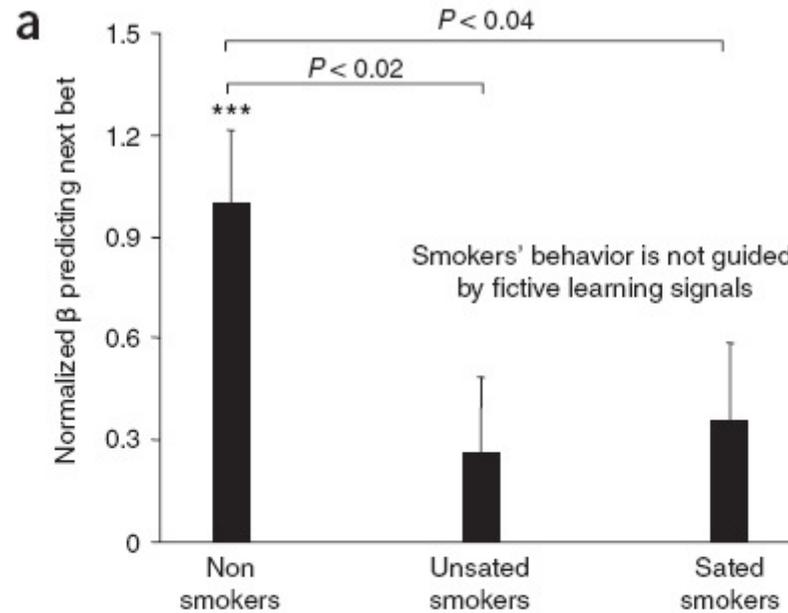
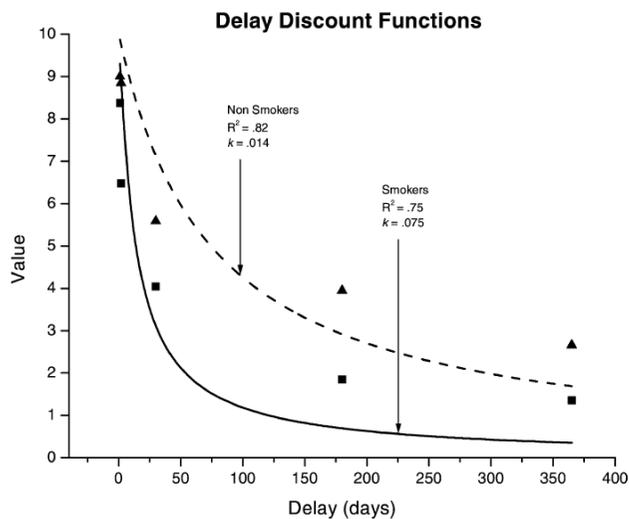
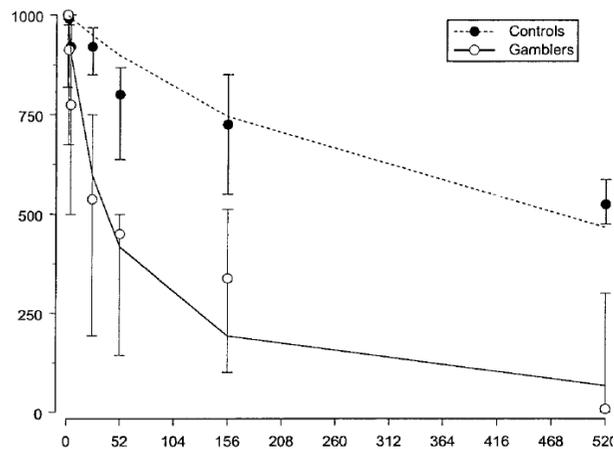


Wert der verpassten Chance

Wert der verlorenen Belohnung



⇒ Nikotin-Süchtige zeigen Aktivität im ventralen Striatum in Abhängigkeit von Bedauern, aber adaptieren ihr Verhalten nicht



Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf  
Institut für Systemische Neurowissenschaften  
Klinik für Psychiatrie

- J. Yacubian
- J. Gläscher
- J. Reuter
- D. Braus
- M. Rose
- T. Raedler
- Y. Hand
- C. Büchel

