Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer

Untersuchung der neuronalen Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von
Roman Hahlbrock
aus Saarbrücken
im Jahr 2011

Amtierender Dekan: Professor Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr.med. Birgit Abler

2. Berichterstatter: Professor Dr.med. Jan Kassubek

Tag der Promotion: 27.Oktober 2011

INHALTSVERZEICHNIS……..I
VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN.....II
1 EINLEITUNG 1
1.1 RESTLESS LEGS SYNDROM 1
1.2 PATHOLOGISCHES GLÜCKSSPIEL 3
1.3 GRUNDLAGEN DER F-MRT 5
1.4 BELOHNUNGSEXPERIMENT UND PRÄDIKTIONSFEHLER 6
1.5 FRAGESTELLUNGEN 8
2 MATERIAL UND METHODEN.....9
2.1 PROBANDEN UND SCREENING 9
2.2 REAKTIONSZEITEN UND FRAGEBÖGEN 13
2.3 ABLAUF DER MESSUNG 14
2.4 FAUSTSCHLUSSEXPERIMENT 16
2.5 BELOHNUNGSEXPERIMENT 16
2.6 AUSWERTUNG 19
3 ERGEBNISSE.....25
3.1 AUSWERTUNG DER FRAGEBÖGEN UND SKALEN..... 25
3.2 AUSWERTUNG DER REAKTIONSZEITEN..... 26
3.3 AUSWERTUNG DES FAUSTSCHLUSSEXPERIMENTES 28
3.4 AUSWERTUNG DER REAKTIONSZEITEN DES BELOHNUNGSEXPERIMENTES..... 30
3.5 AUSWERTUNG DER FUNKTIONELLEN DATEN DES PARADIGMAS 32
4 DISKUSSION.....44
4.1 REAKTIONSZEITEN 44
4.2 FMRT- ERGEBNISSE..... 46
4.3 KLINIK-IMPLIKATIONEN..... 53
5 ZUSAMMENFASSUNG 55

6 LITERATURVERZEICHNIS 57

7 ANHÄNGE 64

7 DANKSAGUNGEN 68

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

12q	Bezeichnung für den langen Arm des Chromosoms Nr.12
14q	Bezeichnung für den langen Arm des Chromosoms nr.14
20p	Bezeichnung für den kurzen Arm des Chromosoms Nr.20
2p	Bezeichnung für den kurzen Arm des Chromosoms Nr.2
2q	Bezeichnung für den langen Arm des Chromosoms Nr.2
6p	Bezeichnung für den kurzen Arm des Chromosoms Nr.6
9p	Bezeichnung für den kurzen Arm des Chromosoms Nr.9
ANOVA	Analysis of Variance, Multivarianzanalysen
BA	Brodmann Area
BDI	Beck Depressions Inventar
BOLD-Effekt	Blood-Oxygen-Level-Dependent-Effect
BS	Boredom susceptibility, Empfänglichkeit für Langeweile
CA	Californien
D2	D2-Rezeptor , Unterform des Dopaminrezeptors
D3	D3-Rezeptor , Unterform des Dopaminrezeptors
DA	Dopaminagonist
DemTect	Demenz Detektion, Demenz-Screening-Verfahren
DIS	Disinhibition, Enthemmung
ERQ	Edinburgh Handedness Questionaire
ES	Experience seeking, Erfahrungssuche
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Field of View
HRE	hemodynamic response funktion, hämodynamische Antwort
ICD-10 F63	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, F 63 ist die Codierung für Abnorme Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle zu denen auch pathologisches Glücksspielgezählt wird
IRLSSG	Internationale RLS Studiengruppe
L	links
LCD	Liquid Crystal Display, Flüssigkristallbilschirm
L-Dopa	Levodopa, L-3,4-Dihydroxyphenylalanin

Mg	Milligramm
Mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
Ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Probandinnen
NACC	Nucleus Accumbens
NV	Number of Voxel, Anzahl der Voxel
OFC	orbitofrontaler Kortex
Peak K.	Peak Koordinaten, Spitzenkoordinaten
PFC	Präfrontaler Kortex
PET	Positronemissionstomographie (Radionuklidverfahren zur Bildgebung)
PLM	Periodic Limb Movement (periodische Beinbewegungen)
R	rechts,
RLS	Restless Legs Syndrom
RZ	Reaktionszeiten
SA	Standardabweichung
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomographie Einzelphotonen-Emissions-Tomografie (Radionuklidverfahren zur Bildgebung)
SPM	statistical parametric mapping, frei zugängliches Programm zur Auswertung der funktionellen MRT Daten
SSS-V	Sensation Seeking Skale Version V
TAS	Thrill and adventure seeking, Gefahr- und Abenteuersuche
TE	time of echo
TR	Time of repetition
UK	United Kingdom , Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland
USA	United States of America ,Vereinigte Staaten von Amerika
VMPFK	ventraler medialer präfrontaler Kortex
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
x/y/z	Achsenbezeichnung im MNI-Koordinatensystem (Montreal Neurological Institute)

Z	Signifikanzniveau

1 Einleitung

1.1 Restless Legs Syndrom

Das Restless Legs Syndrom (RLS) ist mit einer altersabhängigen Prävalenz von 3–10% (Trenkwalder et al., 2005) in der kaukasischen Bevölkerung eines der häufigsten neurologischen Krankheitsbilder. Die Bezeichnung Restless Legs Syndrom wurde durch Karl Axel Ekbom in der wissenschaftlichen Erstbeschreibung (Ekbom, 1945) geprägt und wird im deutschen oft als das Syndrom der rastlosen oder unruhigen Beine bezeichnet. Hauptsymptome sind weitgehend symmetrisch im Bereich der Waden lokalisierte Par- und Dysästhesien der unteren Extremität, die durch Bewegung, wie z.B. Umherlaufen gelindert werden können. Alternativ sind auch physikalische Maßnahmen wie Wechselduschen oder lokal kühlende Einreibungen zur Linderung der Symptomatik beschrieben worden. Die unwillkürlichen Beinbewegungen, welche von vielen Patienten berichtet werden, sind als periodische Beinbewegungen (periodic limb movements, PLM) im Wach- oder Schlafzustand zu verstehen, welche in einem bislang ungeklärten ätiologischen Zusammenhang mit dem RLS stehen. Die Symptome des RLS treten definitionsgemäß nur bei Inaktivität beziehungsweise in Ruhephasen, wie z.B. Sitzen oder Liegen, und in einem charakteristischen Tagesrhythmus, besonders am Abend oder während des Nachtschlafes, auf. Daraus resultiert ein veränderter Schlaf- Wachrhythmus der betroffenen Patienten, der sich in verminderter Leistungsfähigkeit und Tagesmüdigkeit niederschlägt.

Die häufigste Form des RLS ist das idiopathische RLS, bei dem keine assoziierte Grunderkrankung diagnostiziert werden kann und bei dem typischerweise eine positive Familienanamnese für die Beschwerden besteht (Allen et al., 2003). Eine subkortikale dopaminerge Dysfunktion wurde als Ursache postuliert (Winkelmann, 2006). Des Weiteren gibt es Hinweise auf eine komplex-genetische Ätiologie des RLS. Es konnten zwar verschiedene Genloci auf den Chromosomen 12q, 14q, 9p, 2q, 20p, 6p und 2p mit RLS in Zusammenhang gebracht werden, die krankheitsauslösende Gensequenzvariante bislang jedoch noch nicht identifiziert werden (Winkelmann, 2008). Erniedrigte Ferritin- und erhöhte Transferrinwerte im Liquor von Patienten mit RLS bei unveränderten Werten im Serum wurden beobachtet und mit einer verminderten Eisenspeicherung im Gehirn in Verbindung gebracht (Earley et al., 2000). Eine mit Hilfe der MRT durchgeführte Studie zeigte

verminderte Eisenkonzentrationen in der Substantia nigra und im Putamen (Allen et al., 2001). Das Auftreten einer sekundär-symptomatischen Form des RLS ist sowohl in Zusammenhang mit Eisenmangel (Oertel et al., 2007), als auch bei Frauen in der Schwangerschaft (Manconi et al., 2004) beschrieben worden. Der Morbus Parkinson und andere degenerative Erkrankungen des zentralen Nervensystems sind zudem mit gehäuftem Auftreten von RLS assoziiert (Iranzo et al. 2007). Das RLS wird klinisch diagnostiziert. Die Zusammenhänge zwischen genetischer Disposition, dem Auftreten der dopaminergen Dysfunktion und des Eisenstoffwechsels in der Entstehung des RLS sind bislang noch ungeklärt (Winkelmann, 2006).

Das RLS wird klinisch diagnostiziert. Die Diagnosestellung des RLS erfolgt durch Prüfung der vier essenziellen und der supportiven Diagnosekriterien der International RLS Study Group in ihrer revidierten Fassung von 2003 (Allen et al., 2003). Sind die Kriterien für eine Diagnosestellung erfüllt, steht eine zugelassene medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, welche in der Regel zu Beginn L-Dopa ist. Es wird als Kombinationspräparat mit dem peripheren Decarboxylasehemmer Benserazid (Restex®) verabreicht. Bei stärker ausgeprägtem RLS besteht in Deutschland seit 2006 die Zulassung für die nicht-ergolinen Dopaminagonisten Pramipexol (Sifrol®) und Ropinirol (Adartrel®). Des weiteren gibt es eine Reihe anderer Wirkstoffe mit nachgewiesener Wirkung in Bezug auf die RLS-Symptomatik, die jedoch keine Zulassung zur Behandlung des RLS haben, wie z.B. der ergoline Dopaminagonist Cabergolin (Cabaseril®), niedrig- und hochpotente Opioide, wie z.B. Tramadol (Tramal®) oder Fentanyl (Durogesic® SMAT) und Antikonvulsiva wie Carbamazepin (Tegretal®). Zusätzlich sollten die Patienten die nicht pharmakologischen Therapieoptionen der Schlafhygiene beachten. Diese beinhalten regelmäßige Nachtruhe unter Vermeidung von Koffein und Alkohol, Aktivitätsreduktion in den Abendstunden oder Schlafen in einer spezifisch dafür vorgesehenen Räumlichkeit (Kassubek, Unrath 2009).

Weitere Therapieoptionen stehen bei den sekundär auftretenden Formen des RLS zur Verfügung. Beim Auftreten des sekundären RLS in Zusammenhang mit Eisenmangel, kann die Substitution von Eisen zu einer deutlichen Besserung der RLS-Symptome führen (Allen et al. 2007; Oertel et al. 2007).

1.2 Pathologisches Glücksspiel

Pathologisches Glücksspiel ist laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als eine Störung, die in häufigem und wiederholtem episodenhaften Glücksspiel, das die Lebensführung des betroffenen Patienten beherrscht und zum Verfall der sozialen, beruflichen, materiellen und familiären Werte und Verpflichtungen führt, definiert (WHO, ICD 10-F63). Die Prävalenz wird in Deutschland auf 0,2 % (Meyer, 2007), in den USA auf 0,5 % (Petry et al., 2005) der Gesamtbevölkerung geschätzt. Trotz der finanziellen Verluste und sozialen Einschränkungen, die das pathologische Glückspiel zur Folge hat, können die Betroffenen dem Drang zu Spielen nicht wiederstehen. Dieses Verhalten ähnelt dem von Personen, die unter Substanzabhängigkeit leiden (Potenza et al.,2001; Volkow et al.,2002). Als mögliche Ursache von Abhängigkeitsverhalten wurde ein Defizit beziehungsweise eine Dysfunktion im mesolimbischen Dopaminsystem postuliert (Blum et al., 1996). Sowohl bei substanzgebundener Abhängigkeit, als auch bei nicht-substanzgebundene Abhängigkeit wird durch externe Stimuli, wie z.B. die Einnahme von Drogen oder exzessives Spielen versucht, dieses Defizit auszugleichen (Robbins und Everitt, 1999). In einer Studie mit pathologischen Spielern und gesunden Probanden konnten Unterschiede in den Aktivierungen für das ventrale Striatum und den ventralen medialen präfrontalen Kortex (VMPFK) mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) demonstriert werden. So konnte bei den Spielern eine Hypoaktivierung der Region des ventralen Striatum und des präfrontalen Kortex (PFC) bei Erhalt und beim Ausbleiben von erwarteten Belohnungen gezeigt werden. Korrelationen ergaben eine enge Verbindung von zwischen Schweregrad der Spielsucht und der verminderten Aktivierung des rechten ventralen Striatums und des PFC (Reuter et al. 2005).

Die in der Therapie des RLS und der Parkinsonschen Krankheit eingesetzten D2/D3-Agonisten, wie Ropinirol, Pramipexol oder Cabergolin wirken überwiegend an den Strukturen des mesolimbischen Dopamin-Systems. Es ist unter anderem für die Vermittlung von Belohnung zuständig und steht in Zusammenhang mit der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeit (Volkow et al., 2002; Robbins und Everitt, 1999). Die Entwicklung von pathologischem Glückspielverhalten wurde sowohl bei Parkinsonpatienten (Dodd et al., 2005; Gallagher et al., 2007; Voon et al., 2007) als auch bei Patienten, die auf Grund

eines RLS mit D2/D3–Agonisten behandelt wurden, beobachtet (Driver-Dunkley et al., 2007; Tippmann-Peickert et al., 2007). Während die Parkinsonpatienten hochdosiert Dopaminagonisten (DA) verschrieben bekamen, erhielten die RLS Patienten eine niedrig dosierte Therapie. Eine Änderung des Verhaltens mit neuaufgetretenen Drang zum Glückspiel wurde nach Erreichen der Aufrechtserhaltungsdosis oder nach Erhöhung der Dosen beobachtet (Dodd et al., 2005). Durch eine Umstellung der Medikation oder Reduktion der Dosis des DA bildete sich der Drang zu Spielen vollständig zurück (Dodd et al., 2005). Es besteht Grund zur Annahme, dass DA einen reversiblen Anstieg der Ausprägung zu pathologischem Glücksspielverhalten verursachen (Voon et al., 2007). Dabei scheint die dauerhafte Behandlung mit DA andere Auswirkungen als eine Einmalgabe zu haben.

Pramipexol ist hochselektiv für D3-Rezeptoren mit einer größeren Affinität für den D3-Rezeptor von zwei Größenordnungen, als für andere Rezeptoren (Piercey, 1998). Eine dysproportional starke Stimulation des präsynaptischen D3-Autorezeptors, die eine negative Rückkopplung und somit eine verminderte phasische Feuerrate der Dopaminneuronen zur Folge hat (Pizzagalli et al., 2008), wurde als möglicher pharmakologischer Mechanismus für die Entwicklung und Manifestation von pathologischem Glücksspiel unter DA Therapie postuliert. Im Tierexperiment konnte eine Normalisierung der Feuerraten der dopaminergen Neurone unter chronischer Einnahme von DA festgestellt werden. Bei dauerhafter Einnahme von DA ist eine Desensibilisierung des D2/D3 Autorezeptors (Chernoloz et al., 2008) und einer verminderte Expression der Dopamintransporter beschrieben (Joyce et al., 2004).

Eine Studie mit gesunden Probanden, die eine niedrige Einmaldosis Pramipexol erhielten, stellte eine Verschlechterung des belohnungsbezogenen Lernens und eine Verlangsamung der Reaktionszeiten (Pizzagalli et al., 2008) fest.

In einer Studie von Riba aus dem Jahr 2008 ist eine verminderte Aktivierung der dopaminergen Strukturen des Belohnungssystems nach Einmalgabe einer geringen Dosis Pramipexol beschrieben (Riba et al., 2008). Konträr dazu ist die Beobachtung, dass bei dauerhafter Einnahme der DA ein beschleunigtes motorisches Antwortverhalten beobachtet wurde (Sokoloff et al., 2006). Der ätiologische Zusammenhang zwischen der Entwicklung von pathologischem Glücksspiel und der Einnahme von DA Einnahme ist bisher ungeklärt. Eine

Möglichkeit das Belohnungssystem abzubilden stellt die fMRT dar. Wenn die Einnahme von DA ein verändert codiertes Antwortverhalten des Belohnungssystems zur Folge hat, stellt die fMRT eine Möglichkeit dar, die pharmakologisch induzierte Veränderung der funktionellen Neuroanatomie abzubilden.

1.3 Grundlagen der f-MRT

Seit der Erstbeschreibung der funktionellen MRT (Ogawa et al., 1990) hat sich diese Methode als nichtinvasive Möglichkeit eines bildgebenden Verfahrens in den Neurowissenschaften etabliert. Der Vorteil zu den nuklearmedizinischen Verfahren wie der PET (Positronemissionstomographie) oder der SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomographie) besteht darin, dass zur Lokalisation von Hirnfunktionen auf ionisierende Strahlung verzichtet werden kann.

Die Grundlage der fMRT bildet der sogenannte BOLD-Effekt (Blood-Oxygen-Level-Dependent-Effect). Neuronale Aktivierungen in Hirnregionen haben eine Veränderung des Blutvolumens sowie der Oxygenierung des Hämoglobinmoleküls der Erythrozyten im Blut der aktivierten Region zur Folge. Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin haben unterschiedliche magnetische Eigenschaften. Oxyhämoglobin ist diamagnetisch und hat kaum Einfluss auf das im MRT erzeugte Magnetfeld, Desoxyhämoglobin ist paramagnetisch und erzeugt Inhomogenitäten im Magnetfeld. Durch einen autoregulierten Mechanismus wird bei Aktivierung einer Hirnregion, zum Beispiel durch visuelle Reize, oxygeniertes Blut angefordert, um den gesteigerten Bedarf an Sauerstoff in dieser Region zu decken. Dadurch steigt die Konzentration an Oxyhämoglobin im zuführenden arteriellen und abführenden venösen Gefäßbett. Die bereitgestellte Menge übersteigt dabei regelhaft die tatsächlich benötigte Menge an oxygenierten Hämoglobin. Es kommt zu einer relativen Abnahme der Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins im venösen Schenkel. Die durch das Desoxyhämoglobin erzeugten Inhomogenitäten des Magnetfeldes werden minimiert. Dies hat eine Verzögerung der Querrelaxation des Protonenspins in der Transversalebene zur Folge. Die sogenannte T2- Zeit verlängert sich und resultiert in einem Anstieg des MRT-Signals in den aktivierten Hirnregionen in den T2 gewichteten Sequenzen. Dieser Signalanstieg folgt einem charakteristischen zeitlichen Muster: so kommt es ca. 3 Sekunden nach der Aktivitätsänderung zu einem messbaren Signalanstieg,

welcher nach 5-6 Sekunden sein Maximum erreicht, um 12-16 Sekunden nach Beginn des Anstieges wieder auf das Ausgangslevel zu fallen.

1.4 Belohnungsexperiment und Prädiktionsfehler

Mit der Etablierung der funktionellen MRT entstand die Möglichkeit, die Ergebnisse tierexperimenteller Studien mit an Menschen gewonnen Ergebnissen zu vergleichen bzw. abzugleichen. Die Erforschung des menschlichen Belohnungssystems mit Hilfe dieser nicht invasiven Methode der funktionellen Bildgebung konnte verschiedene tierexperimentelle Befunde in Bezug auf die beteiligten Gehirnregionen und damit zusammenhängende Aktivitätsmuster bestätigen. So waren beim Menschen in Studien, welche die Wirkung von primären, unkonditionierten Verstärkern, wie Schokolade (Small et al., 2001) oder Fruchtsaft (O'Doherty et al., 2002) untersuchten, die aus den Tierexperimenten bekannten Strukturen des Belohnungssystems beteiligt. Primäre Verstärker zeichnen sich dadurch aus, dass sie Verhalten verstärken, ohne dass dies erlernt bzw. konditioniert werden muss. Zu den primären Verstärkern werden Nahrungsmittel oder sexuelle Reize gezählt. Sie sind eng mit der Arterhaltung und Überlebensstrategien verknüpft. Sekundäre Verstärker, u.a. Geld oder Statussymbole, erhalten ihre Verstärkungsfunktion definitionsgemäß über Konditionierungsvorgänge. Sie erlangen ihre Wertigkeit für bzw. Wirkung auf das Verhalten durch Kopplung an einen primären Verstärker. Wenn der sekundäre Verstärker konditioniert ist, funktioniert die Verstärkerfunktion auch in Abwesenheit des primären Verstärkers. Zahlreiche Studien konnten eine Aktivierung des Belohnungssystems allein durch sekundäre Verstärker zeigen. So konnten Aktivierungen von Strukturen des Belohnungssystems, zu denen unter anderem das ventrale Striatum und der orbitofrontale Kortex gerechnet werden, bei Experimenten mit sekundären Verstärkern wie z.B. Geld (Knutson et al., 2000; Elliot et al., 2003; Knutson et al., 2001; Breiter et al.,2001) oder Musik (Blood und Zatorre, 2001), aber auch bei sogenannten sozialen Verstärkern, wie soziale Kooperation (Rilling et al.,2002), demonstriert werden. Die konditionierten, sekundären Verstärker erhalten somit eine Funktion wie primäre unkonditionierte Verstärker.

Tierexperimentelle Studien konnten einen direkten Zusammenhang zwischen Belohnung und dem Neurotransmitter Dopamin herstellen, indem nachgewiesen

wurde, dass die Aktivität bzw. die Feuerraten der dopaminergen Neuronen im Mittelhirn von Primaten mit dem Auftreten unterschiedlicher Belohnungsreize gekoppelt ist (Schultz, 1986; Romo, Schultz,1990; Ljunberg et al.,1992). Diese Beobachtungen lassen sich mit der Theorie des Prädiktionsfehlers beschreiben.

Der Theorie liegt ein mathematisches Modell zum Verstärkungslernen zu Grunde (Sutton und Barto, 1981), welches den Prädiktionsfehler als die Differenz oder Abweichung zwischen der Wahrscheinlichkeit mit der eine Belohnung vorhergesagt wird und dem tatsächlichen Eintreffen der Belohnung beschreibt.

Die positive Differenz dieser Gleichung wird unter dem Begriff des positiven Prädiktionsfehlers verstanden. Der Erhalt einer größeren Belohnung als erwartet, resultiert in einer phasischen Aktivitätszunahme des dopaminergen Belohnungssystems (Hollermann, Schultz, 1998, Schultz 1998; Schultz 2007). Ergibt die Differenz der Gleichung einen negativen Wert, beschreibt sie das Modell des negativen Prädiktionsfehlers. Ein Ausbleiben oder eine Verminderung der erwarteten Belohnung führt zu einer reduzierten Aktivität des dopaminergen Belohnungssystems (Abler et al., 2006; Fiorillo et al., 2003). Als die den Prädiktionsfehler kodierende Gehirnregion konnte das mesolimbische Dopaminsystem im Tierexperiment identifiziert werden (Fiorillo et al., 2003; Schultz 2007). Untersuchungen mit der fMRT am Menschen beschreiben als verantwortliche Region im speziellen das ventrale Striatum (Abler, Walter and Erk, 2005; Abler et al., 2006; Knutson et al., 2001). In Studien mit Personen, die pathologisches Glücksspielverhalten aufwiesen, konnte eine veränderte Aktivierung des ventralen Striatums und des ventromedialen präfrontalen Kortex beim Gewinn und Verlust von Geld festgestellt werden (Reuter et al., 2005). Eine verminderte Aktivierung des orbitofrontalen Kortex sowie die Veränderung der Aktivität des ventralen Striatums könnten für das Auftreten von pathologischem Glücksspiel verantwortlich sein (Potenza et al., 2003a, 2003b; Reuter et al., 2005).

In Zusammenhang mit pathologischem Glücksspiel wurde eine veränderte Kodierung des Prädiktionsfehlers unter Einnahme von Dopaminagonisten postuliert (Pizzagalli et al., 2008; Riba et al., 2008).

1.5 Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Studie war es einen möglichen Zusammenhang zwischen pathologischem Glücksspiel und der Einnahme von Dopaminagonisten experimentell zu untersuchen und nachzuweisen. Besonderes Interesse galt einer Veränderung der Verarbeitung des Prädiktionsfehlers.

Studien mit einmaliger Gabe von DA bei gesunden Probanden zeigten eine Hypoaktivierung des Belohnungssystems (Riba et al., 2008) und eine Verschlechterung des belohnungsbezogenen Lernens und eine Verlangsamung der Reaktionszeiten (Pizzagalli et al., 2008). Jedoch lagen keine Daten dafür vor, ob ein Unterschied in der Aktivierung der Regionen des menschlichen Belohnungssystems unter dauerhafter Einnahme von Dopaminagonisten im Vergleich zur Aktivierung der Regionen ohne pharmakologische Intervention besteht. Da die dauerhafte Einnahme der DA für die betroffenen Patienten zum klinischen Alltag gehört, erachten wir es für wichtig, mögliche Unterschiede zwischen einmaliger und dauerhafter Gabe der DA aufzuzeigen.

Ein besonderes Interesse galt dem ventralen Striatum und dem orbitofrontalem Kortex, Strukturen des dopaminergen Belohnungssystems, welche veränderte Aktivierungen bei Patienten mit manifestem pathologischem Glücksspiel aufwiesen.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden und Screening

Das Probandenkollektiv bestand aus insgesamt zwölf weiblichen Patientinnen im Alter von 43 bis 66 Jahren, welche aus der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen der neurologischen Hochschulambulanz der Universität Ulm rekrutiert wurden. Bei den Patientinnen war ein idiopathisches Restless Legs Syndrom durch Erhebung einer detaillierten Krankengeschichte sowie einer eingehenden neurologischen Untersuchung diagnostiziert worden (siehe Tabelle Nr.1). Die Diagnose bestand im Durchschnitt seit vier Jahren. Alle Probandinnen erfüllten die überarbeiteten, erforderlichen Kriterien eines idiopathischen RLS der Internationalen RLS Studiengruppe (IRLSSG) (Allen et al., 2003). Die dauerhafte Einnahme eines Dopamin-2/Dopamin-3-Rezeptor Agonisten (Ropinirol, Pramipexol oder Cabergolin) zur symptomatischen Behandlung des idiopathischen RLS wurde gemäß Einschlusskriterien mindestens einen Monat, im Regelfall aber ein Jahr vor der Teilnahme an der Studie begonnen.

Bei jeder Patientin wurden insgesamt zwei Kernspinuntersuchungen durchgeführt. Der Abstand zwischen den beiden Untersuchungen betrug mindestens zwei Wochen. Eine Messung erfolgte unter wie üblich verschriebener Einnahme der Medikation zur Behandlung des RLS, die andere Messung während einer Absetzphase der Medikation. Die Patienten wurden für die Dauer der Absetzphase von den behandelnden Ärzten der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen der neurologischen Hochschulambulanz der Universität Ulm begleitet und überwacht.

Die Dauer der Absetzphase wurde für Patienten, die mit Cabergolin behandelt wurden auf 120 Stunden (5 Tage), für Patienten, die mit Pramipexol oder Ropinirol behandelt wurden auf 48 Stunden (2 Tage), festgesetzt. Dies entsprach der Dauer von fünf Halbwertszeiten des jeweiligen Medikamentes, was eine nahezu vollständige Eliminierung des Medikamentes aus dem Organismus gewährleisten sollte. Um unangenehme Symptome in der Absetzphase zu vermindern, erhielten die Probanden auf Wunsch eine angepasste Dosis L-Dopa, welches 24 Stunden vor der Messung abgesetzt wurde, um auch hier die Dauer von fünf Halbwertszeiten und somit die Eliminierung aus dem Organismus einzuhalten und zu gewährleisten.

Um durch Testwiederholung auftretende Effekte, wie Gewöhnung und Lernen zu kontrollieren, wurden die Messungen bei einer Hälfte der Probanden zuerst in der Absetzphase und dann unter Einnahme der gewöhnlichen Medikation vorgenommen, bei der anderen Hälfte zuerst unter Einnahme der gewöhnlichen Medikation und danach in der Absetzphase.

Alle Personen wurden im Vorfeld der geplanten Untersuchung mit Hilfe einer schriftlichen Probandeninformation über den Ablauf und die Zielsetzung der Studie informiert und alle gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie ab. Zu Beginn der Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Ulm vor. Nach erfolgreicher Überprüfung der allgemeinen und individuellen Ein- und Ausschlusskriterien füllten die Probanden verschiedenen Screeningfragebögen aus, um mögliche weitere Ausschlusskriterien zu erfassen.

Ausschlusskriterien stellten neurologische und psychiatrische Erkrankungen außer dem RLS bzw. Erkrankungen, die den zerebralen Metabolismus verändern, Substanzabhängigkeit, hirnorganische Beeinträchtigung, Minderbegabung sowie schwere internistische oder sonstige körperliche Erkrankungen dar.

Tabelle Nr.1

Übersicht der Probandinnen des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

n= Anzahl der Probandinnen, DA=Dopaminagonisten, mg= Milligramm,
MW= Mittelwert, SA= Standardabweichung, RLS= Restless-Legs-Syndrom

Patienten mit RLS (n=12)	MW	SA
Alter (Jahre)	55,8	8,8
Jahre seit der RLS-Diagnose	3,9	2,4
Jahre unter DA	1,8	1,6
DA Dosis (in mg Pramipexol-Äquivalent)	0,47	0,22

Zur Überprüfung der Ausschlusskriterien Depression, Demenz und manifeste Spielsucht füllten die Patientinnen das Beck Depressions Inventar (BDI, Hautzinger et al., 1995), den DemTect (Kessler et al., 2000) und einen

Fragenbogen der anonymen Spieler (http://www.anonyme-spieler.org/fragen.htm) aus. Zur Charakterisierung der Probandengruppe bearbeiteten die Patientinnen außerdem den Edinburgh Handedness Questionaire (EHQ, Oldfield et al., 1971) und die Sensation Seeking Skala (Zuckermann, 1994) (siehe Tabelle Nr.2). Das Beck Depressions Inventar ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Beurteilung des Schweregrades depressiver Symptomatik. Das BDI besteht aus 21 Gruppen von Aussagen, welche typische depressive Symptome beschreiben. Jede der 21 Gruppen enthält vier Aussagen, die in aufsteigender Schwere, von 0= nicht vorhanden, über 1= leichte Ausprägung, 2= mäßige Ausprägung bis 3= schwere Ausprägung gestaffelt sind. Aus jeder Gruppe soll jeweils die Aussage ausgewählt werden, die die Stimmungslage des Patienten, bezogen auf die letzten sieben Tage, zum Zeitpunkt der Untersuchung am Besten beschreibt. Es wird ein Summenwert gebildet, der zwischen 0 und 63 Punkten liegen kann. Werte unter 11 Punkten können als unauffällig, im normalen Bereich angesehen werden. Werte zwischen 11 und 17 Punkten können auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome hin. Als klinisch relevant gilt der Punktwert von 18 und darüber.

Zum Ausschluss einer Demenz und kognitiver Defizite wurden die Probanden mit Hilfe des DemTect getestet. Dieser Test fragt in fünf Aufgabenkomplexen das verbale Gedächtnis, Wortflüssigkeit, intellektuelle Flexibilität und Aufmerksamkeit ab. Der DemTect wird in Form einer Befragung durchgeführt und die Leistungen des Patienten werden vom Untersucher auf einen Testbogen protokolliert. Die Rohwerte des Testes werden in Testwerte umkodiert Es wird eine unterschiedliche Auswertung für Testpersonen unter und über 60 Jahren vorgenommen. Insgesamt waren acht Probandinnen unter 60 Jahre alt, vier Probandinnen waren über 60 Jahre alt. Durch das Umrechnen der Rohwerte in Testwerte sind die endgültig resultierenden Testwerte unabhängig vom Alter vergleichbar. Der erreichbare Testwert reicht von 0 bis 18 Punkten: Werte ab 13 Punkten sprechen für eine angemessene kognitive Leistung, Werte zwischen 9 und 12 Punkten für eine milde kognitive Beeinträchtigung und bei Werten unter 8 ist von einer Demenz auszugehen.

Da keine Personen mit maifestem pathologischem Glücksspiel in die Studiengruppe aufgenommen werden sollten, wurde zusätzlich zum Screening ein Fragebogen zur Spielsucht von den potentiellen Probanden ausgefüllt. In 20

Fragen werden die Gewohnheiten zum Glücksspielverhalten und die daraus resultierenden sozialen und finanziellen Folgen abgefragt. In dem von der Vereinigung der anonymen Spieler herausgegebenen Fragebogen zur Überprüfung auf das Vorliegen eines pathologischen Glückspielverhaltens, wird in der Auswertung überprüft, ob die Testperson von den insgesamt 20 Fragen mehr als sieben Fragen positiv beantwortet hat (http://www.anonyme-spieler.org/fragen.htm). Werden mehr als sieben Fragen positiv beantwortet, ist von einer Neigung zu pathologischem Glücksspiel auszugehen.

Zur Beurteilung der Händigkeit der Probanden wurde der Edinburgh Handedness Questionaire (ERQ) benutzt. Dieses ist ein Fragebogen, bei dem die/der bevorzugte Hand/Fuß bei zehn Alltagstätigkeiten bestimmt wird. Die Versuchspersonen wurden gebeten, ihre Präferenz bezüglich der bevorzugten Hand/Fuss bei zehn Alltagstätigkeiten anhand von starker bzw. sehr starker Präferenz zuzuordnen. In der Auswertung dieses Tests wurde für jede Frage ein Wert ermittelt, welcher addiert zu den anderen Werten einen Prozentsatz ergab. Anhand dieses Prozentsatzes wird die Händigkeit des Probanden ermittelt.

Zur weiteren Überprüfung der Persönlichkeitsstruktur wurde die Sensation Seeking Skale Version V (SSSV-V) angewendet. Dieser Test umfasst 40 Gruppen von Fragen mit jeweils zwei Aussagemöglichkeiten zur Auswahl. Es soll jeweils eine Aussage pro Gruppe ausgewählt werden. Es werden vier verschiedene Qualitäten ermittelt, indem die Ergebnisse mehrerer Gruppen zusammengefasst werden. Thrill and adventure seeking (TAS) beschreibt die Eigenschaft, durch risikobehaftete und aufregende Aktivitäten, wie z.B. schnelles Fahren mit dem Auto oder Fallschirmspringen, intensive psychische Erfahrungen zu erleben. Experience seeking (ES) betrifft die Neigung, mittels verschiedener Reize, wie Musik, Reisen oder Drogen neue Sinneseindrücke zu bekommen und neue Erfahrungen zu machen.

Disinhibition (DIS) betrifft die Neigung, sich durch soziale Kontakte und Aktivitäten, wie z.B. Partys oder Enthemmung durch übermäßigen Alkoholkonsum, die erwünschte Stimulation zu verschaffen.

Boredom susceptibillity (BS) betrifft die Anfälligkeit gegenüber Langeweile, die sich in einer Abneigung gegenüber monotonen Situationen und durch Unruhe in solchen Situationen äußert.

Die erreichten Rohwerte werden mit Hilfe einer Tabelle in die endgültigen Testergebnisse umkodiert.

Tabelle Nr. 2

Übersicht der verwendeten Fragebögen und Skalen zum Screening im Rahmen des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

Die mit * gekennzeichneten Fragebögen und Skalen stellen Selbstbeurteilungsinstrumente dar.

DemTect= Demenz Detektion, Demenz-Screening-Verfahren

Fragebögen zur Prüfung der Ausschlussktiteriterien	Fragebögen zur Charakterisierung der Probandengruppe
Beck Depression Inventar *	Edinburgh Handedness Questionaire *
DemTect	Sensation Seeking Skala *
Fragenbogen der anonymen Spieler *	

2.2 Reaktionszeiten und Fragebögen

Nach jeder Messung führten die Probanden zwei Aufgaben (Alertness und Geteilte Aufmerksamkeit) der computerisierten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Zimmermann et al., 1993) bzw. zur Messung der Reaktionszeiten durch.

Der erste Test überprüft die Alertness, also die Wachheit oder Aktiviertheit der Testperson. Die Aufgabe bestand darin, auf einen Zielreiz in Form eines visuellen Stimulus möglichst schnell zu reagieren. Der Zielreiz bestand aus einem weißen Kreuz auf einem schwarzen Computerbildschirm, dessen Erscheinen so schnell wie möglich durch Tastendruck mit dem Zeigefinger der dominanten Hand bestätigt werden sollte (RZ1). Im zweiten Teil der Alertness, ertönte vor dem Erscheinen des Zielreizes ein Warnton als auditiver Reiz (RZ2). Wieder sollte das Erscheinen des Kreuzes so schnell wie möglich durch Tastendruck mit dem Zeigefinger der dominanten Hand bestätigt werden.

Der zweite Test, Geteilte Aufmerksamkeit, überprüft die Reaktionszeit sowohl auf visuelle als auch auf auditive Reize zur selben Zeit. Auf dem Computerbildschirm erscheinen jeweils vier weiße Kreuze an unterschiedlichen Stellen gleichzeitig.

Sobald die Kreuze ein Quadrat bilden, soll dies durch Tastendruck mit dem Zeigefinger der dominanten Hand bestätigt werden (RZ3).
Gleichzeitig ist eine wechselnde Tonfolge, bestehend aus einem hohen und einem tiefen Ton zu hören. Wird zweimal hintereinander derselbe Ton wahrgenommen, ist auch dies durch Drücken der Taste mit dem Zeigefinger der dominanten Hand zu bestätigen/quittieren (RZ4). Aus den gespeicherten Reaktionszeiten wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen mit und ohne Medikation sowie gepaarte T-Tests der Messungen zum Vergleich ohne Medikation gegen mit Medikation errechnet.
Zusätzlich sollten die Probandinnen die subjektive Ausprägung der RLS Symptomatik nach jeder der beiden Messungen auf einer Skala von 1-10 einteilen. Ein Wert von 1 stand für nicht vorhandene Wahrnehmung der Symptome, ein Wert von 10 für sehr stark ausgeprägte Symptome. Bei vorhandener Symptomatik sollten die Patientinnen die Symptome zudem durch eine freie Beschreibung näher charakterisieren.

2.3 Ablauf der Messung

Die magnetresonanztomographischen Aufnahmen zur Untersuchung der neuronalen Korrelate des Belohnungssystems bei Patienten mit RLS mit und ohne dopaminerge Medikation wurden mit einem 3.0 Tesla Siemens ALLEGRA Scanner (Siemens Allegra, Erlangen, Deutschland) durchgeführt, welcher mit einer Kopfspule zum Senden und Empfangen der Hochfrequenzsignale ausgestattet war. Es wurden 23 axiale Schichten entlang einer gedachten Linie vom basalen Frontalhirn zum Kleinhirn mit einer Bildgröße von 64x64 Pixel und einer Sichtfeld (FoV=Field of View) von 192 mm aufgenommen. Die Schichtdicke betrug 3 mm mit einer Voxelgröße von 3x3x3,75 mm und einer Lücke (Gap) von 0,75 mm. Die TR (Time of repetition) betrug 1500 ms, bei einer Echo-Zeit (TE=time of echo) und einem Flip-Winkel von 90°.
Die funktionellen Aufnahmen wurden mit der Hilfe eines T2 gewichteten Gradienten gemessen, welcher die Signalveränderungen mit Hilfe des BOLD-Effektes erfasst.
Es wurden pro Untersuchungstermin jeweils zwei Durchgänge des Paradigmas mit Hilfe der fMRT aufgezeichnet. Bei jeder Messung wurden 406 Aufnahmen durchgeführt. Die ersten fünf Aufnahmen wurden aber auf Grund von möglichen

Artefakten verworfen, die bei der Äquillibrierung des Scanners entstehen können. Insgesamt wurden 401 Aufnahmevolumina pro Durchgang des Paradigmas ausgewertet

Die Probanden wurden im Scanner in Rückenlage mit gepolstertem und fixiertem Kopf gelagert, um das Auftreten von Bewegungsartefakten zu minimieren. Zum Vermeidung von eventuell auftretenden Schädigungen des Ohres durch die bei der Messung auftretenden Geräusche, erhielten die Probanden Ohrenstöpsel. Über Kopfhörer und Mikrofon war eine Verständigung zwischen Proband und Untersucher möglich. Das beschriebene Paradigma wurde während der Untersuchung über eine LCD-Videobrille (Resonance Technologies, Northbridge, CA, USA) dargestellt. Eine eventuell erforderliche Visusanpassung bis ≥± 8 Dioptrien erfolgte individuell durch das Einlegen spezieller Linsen in die Videobrille. Zur Durchführung des Paradigmas stand den Patientinnen eine Tastatur zur Benutzung mit der dominanten Hand zur Verfügung. In der anderen Hand befand sich ein Alarmballon, mit dem der Patient sich jederzeit, auch während der Untersuchung, bemerkbar machen konnte.

Zuerst wurden Lokalisierungsmessungen zur genauen Bestimmung der Position des Kopfes der Probanden im Scanner durchgeführt. Der Bildausschnitt wurde auf die basalen Strukturen des Gehirns und auf die subkortikalen Regionen gerichtet, welche von Interesse in Bezug auf die Fragestellung waren. Danach begann der erste Teil des Gewinnspiels. Die Probanden absolvierten einen kompletten Durchgang des Paradigmas. Im Anschluss daran erfolgten T2-gewichtete Strukturaufnahmen. Danach absolvierten die Probanden den zweiten Durchgang des Paradigmas sowie das später beschriebene Faustschlussexperiment. Im Anschluss erfolgten erneut T1-gewichtete Strukturaufnahmen.

Nachdem die Aufnahmen mit der fMRT abgeschlossen waren, führten die Probandinnen an beiden Messterminen zur Überprüfung von medikationsbedingten Veränderungen der Reaktionszeiten die beiden Teilaufgaben der computerisierten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (siehe 2.2) durch. Die Ergebnisse wurden digital gespeichert.

Die tatsächliche Gewinnsumme des Belohnungsexperimentes ergab sich daraus, wie oft die Probandinnen das Erscheinen des Zielreizes in Abhängigkeit von der Gewinnwahrscheinlichkeit mit dem richtigen Tastendruck quittierten. Nach jedem absolvierten Durchgang wurde die erreichte Gewinnsumme der Probandin auf der

Videobrille dargestellt. In jedem Durchgang konnten maximal 45 Euro gewonnen werden. Da jeder Messtermin zwei komplette Durchgänge beinhaltete, konnten pro Termin maximal 90 Euro gewonnen werden. Die Gewinnsumme von beiden Messterminen wurde addiert. So konnte insgesamt ein maximaler Gewinn von 180 Euro erzielt werden.

2.4 Faustschlussexperiment

Bei diesem Experiment erhielten die Probanden über die Videobrille zunächst die schriftliche Aufforderung, ihre dominante Hand kontinuierlich zu öffnen und zu schließen. Im Anschluss daran sollten sie ihre Faust ruhig halten. Das Experiment war im Blockdesign gestaltet. Die Faust sollte für 2 ½ Minuten geöffnet und geschlossen werden und für 2 ½ Minuten in Ruhe geschlossen bleiben. Das Faustschlussexperiment wurde an beiden Terminen, mit und ohne Medikation, durchgeführt.

2.5 Belohnungsexperiment

Wie in Abbildung Nr.1 dargestellt sahen die Probanden über die Videobrille für 750 ms eins von fünf Symbolen, als Ankündigung eines möglichen Gewinns bei einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (0%,25%,50%75%,100%, siehe Abbildung Nr.1). Nach Erscheinen des voll ausgefüllten roten Kreises betrug die Gewinnchance bei richtigem Tastendruck 100%, bei dem zu ¾-Kreis ausgefüllten Kreis 75%, bei dem zu 1/2 ausgefüllten Kreis 50%, bei dem zu ¼ ausgefüllten Kreis 25% und bei Erscheinen des blauen Kreises 0%. Nach einer Erwartungsphase von 3000 ms, in der ein weißes Fixationskreuz auf schwarzem Untergrund zu sehen war, sollte mit einem vorher eingeübten Tastendruck mit dem Zeige- bzw. Mittelfinger der dominanten Hand das Erscheinen des Zielreizes in Form eines Quadrates oder eines Dreieckes innerhalb von 1000 ms bestätigt werden. Nach dem Tastendruck erfolgte die Anzeige des Gewinns für 1500ms. Ein Einzeldurchgang dauerte somit insgesamt 6250 ms. Bei richtigem Tastendruck konnte man, je nach Ankündigung der Gewinnwahrscheinlichkeit, 1,5 Euro gewinnen. Bei falschem Tastendruck konnte kein Geld gewonnen werden. Bei ausbleibendem Tastendruck wurde 1 Euro von dem insgesamt gewonnenen Betrag abgezogen. Die Patienten wurden instruiert, sich intensiv auf das Erwarten des Gewinns zu konzentrieren und auch bei Erscheinen des Symbols, welches eine Gewinnwahrscheinlichkeit von 0 %

(blauer Kreis) bei richtigem Tastendruck anzeigte, das Erscheinen des Zielreizes per Tastendruck zu bestätigen, um nicht 1 € von der Gewinnsumme abgezogen zu bekommen. Es wurden die Reaktionszeiten und die Anzahl der richtigen, falschen und ausgelassenen Durchgänge aufgezeichnet. Alle Probanden wurden gebeten, vor dem Versuch im MRT zwei komplette Durchgänge des Experimentes in einer pseudorandomisierten Reihenfolge mit je 60 Einzelbedingungen zu absolvieren. Während der Akquirierung der funktionellen Daten im MRT führten die Probanden erneut zwei komplette Durchgänge des Paradigmas durch, welches jedoch in einer anderen pseudorandomisierten Reihenfolge dargeboten wurde. Jeder Durchgang beinhaltete 60 Bedingungen. An jedem Messtermin wurden zwei komplette Durchgänge von den Probandinnen absolviert. Im Einzelnen waren es folgende Bedingungen (E= Erhalt des Gewinns/Belohnung, NE=Nicht-Erhalt der Belohnung/des Gewinns trotz richtigen Tastendruckes, 0%, 25%, 50%, 75%, 100% stellen die Gewinnwahrscheinlichkeiten dar): 2 x 12 bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 0 %, 2 x 12 bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 100%, 2 x 3 bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 25% E, 2 x 9 bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 25% NE, 2 x 6 bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 50% E, 2 x 6 bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 50% NE, 2 x 3 bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 75% E, 2 x 9 bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 75% NE. Weiterhin wurde den Probandinnen erklärt, dass eine Auszahlung des erreichten Betrages nur bei den Messungen im MRT erfolgt, nicht jedoch in den Probedurchläufen.

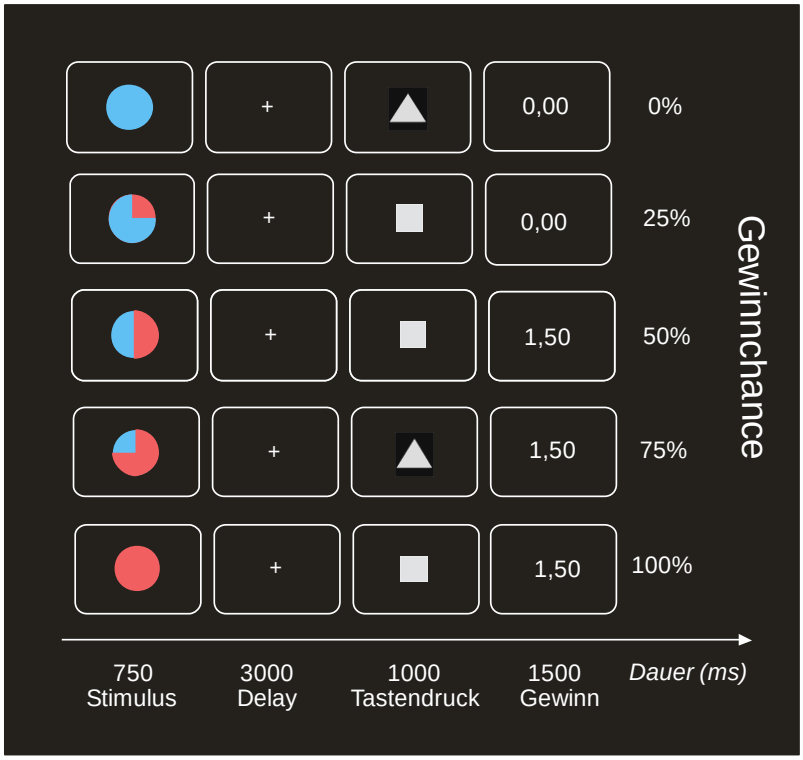


Abbildung Nr.1:

Darstellung des Belohnungsexperiments zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

Die unterschiedlichen visuellen Stimuli zu Beginn eines Einzeldurchganges repräsentierten die Gewinnwahrscheinlichkeit von 0, 25, 50, 75 oder 100%, bei richtigem Tastendruck den Betrag von 1,5 Euro zu erhalten. Nach einer Erwartungsphase von 3000 ms wurde der Zielreiz in Form eines Quadrates bzw. Dreieckes dargeboten, dessen Erscheinen mit einem vorher eingeübten Tastendruck mit dem Zeige-bzw. Mittelfinger der dominanten Hand bestätigt werden sollte. Die Gewinnsumme bei richtigem Tastendruck, falschem Tastendruck und ausgelassenem Tastendruck wurde für die Dauer von 1500 ms dargestellt, so dass die Probanden ein direktes Feedback ihrer Leistung erhielten.

ms= Millisekunden

2.6 Auswertung

Die Auswertung der gewonnenen Datensätze erfolgte mit Hilfe von SPM (statistical parametric mapping, Version 5, Wellcome Department for Cognitive Neurology, London, UK) einem unter Matlab, Version 6.3 (MathWorks Inc., Natick, MA, USA) betriebenen Programm mit eigener graphischer Oberfläche. Dieses Programm erlaubt eine schrittweise statistische Analyse der fMRT Daten. Die Analyse unterteilt sich in die Vorverarbeitung (preprocessing), welche die Berechnung der nacheinander aufgenommen Bilder auf einen Zeitpunkt und das Zusammenrechnen der Einzelbilder zu einem Gesamtbild (slice timing), Bewegungskorrektur (realignment), Normalisierung (normalization) und Glätten (smoothing) beinhaltet, und die darauf folgende Berechnung und das Erstellen des statistischen Modells (Friston et al. 1995).

Slice Timing:

Bei einer funktionellen Gesamtaufnahme eines Gehirns werden die einzelnen Schichten (slices) in einer festgelegten zeitlichen Folge aufgenommen (TR = time of repetition), da eine gleichzeitige Erfassung des gesamten Gehirns technisch nicht möglich ist. Mit Hilfe des slice timings werden die unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkte auf einen gemeinsamen Zeitpunkt gerechnet und die Einzelbilder zu einem Gesamtbild zusammengestellt. Es erfolgt eine Phasenkorrektur des Zeitsignals einer Schicht in Bezug auf eine Referenzschicht. Die Referenzschicht bildete die erste aufgenommene Schicht einer funktionellen Messung.

Realignment:

Da trotz Fixierung des Kopfes das Auftreten von Bewegungen des Probanden, wie z.B. durch Betätigen der Tastatur nicht zu unterdrücken ist, wird eine Bewegungskorrektur der Daten vorgenommen.

Die Bewegungskorrektur beruht auf der Methode der Transformation eines starren Körpers (rigid-body-transformation) (Friston et al.1996). Bei dieser Methode wird das erste Bild der aufgenommenen Serie als Referenzbild benutzt und die Intensitäten der Voxel, als kleinste Einheiten einer MRT-Aufnahme, mit allen folgenden Bildern verglichen und an der Referenzaufnahme ausgerichtet. Es können jedoch sinnvoll nur Bewegungskorrekturen von etwa 1 mm in jeder der

drei Raumachsen und eine Rotation in der Ebene um 0,5° vorgenommen werden. Daten, die eine stärkere Abweichung aufweisen, sollten von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Normalisierung:

Durch die Normalisierung werden die Daten mit Hilfe einer nicht linearen räumlichen Transformation in das Talaraich-Koordinatensystem übertragen (Ashburner u. Friston 1999). So kommen die gleichen anatomischen Strukturen immer an derselben Stelle des Koordinatensystems zu liegen. Durch die Übertragung in den standardisierten dreidimensionalen Raum werden die individuellen Daten der Probanden untereinander vergleichbar und Berechnungen auf Gruppenebene möglich.

Die von SPM verwendete Vorlage eines „Standardgehirns“ (Montreal Neurological Institute, MNI), das der Übertragung in einen standardisierten Raum dient, wurde aus 152 gemittelten strukturellen Aufnahmen von gesunden Individuen errechnet und entspricht annäherungsweise dem anatomischen Raum des Talairach-Atlas (Talairach u. Tournoux 1988).

Smoothing:

Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern, werden große Signalsprünge innerhalb der Datensätze eliminiert (Friston et al. 2000). Dafür werden die Daten mit einem Gaußschen Integralkern von 8 mm Halbwertsbreite räumlich geglättet (smoothing). Interferierende Signale niedriger Frequenz, wie z.B. die Atmung oder der Herzschlag, wurden mit Hilfe eines High-Pass-Filters, welche nur hochfrequente Signale durchlässt, diskriminiert.

Um falsch positive oder artefaktbedingte Aktivierungen von Voxeln aus der Auswertung auszuschliessen, wurden Schwellenwerte auf Voxelebene und auf Clusterebene festgelegt. Als Cluster bezeichnet man einen Verband verschiedener benachbarter Voxel. Für die Voxelebene wurde dieser Wert mit $p<0,001$ unkorrigiert festgelegt, auf Clusterebene mit $p<0,05$.

2.6.1 First-Level-Analyse

Nach erfolgter Vorverarbeitung der Daten wurde das statistische Modell, die Design-Matrix, gemäß den Annahmen eines allgemeinen linearen Modells (Regressionsanalyse) erstellt und berechnet (Worsley u. Friston, 1995). Dieses Modell erlaubt eine Analyse der mit dem Paradigma zusammenhängenden

Aktivierungen der Hirnregionen. Als Basis dient ein kanonischer, das heißt ein dem Paradigma gemäß erwarteter Signalverlauf der hämodynamischen Antwort (hemodynamic response funktion, HRE). Der Grad der Übereinstimmung der erwarteten und der tatsächlich gemessenen hämodynamischen Antwort wurde in Form von Schätzwerten (parameter estimates) berechnet.

Wie schon in einer vorausgegangenen Studie (Abler et al., 2006), in denen dasselbe Paradigma benutzt wurde, wurden Regressoren für die Erwartungs- und für die Gewinnphase definiert.

Zur Auswertung der fünf unterschiedlichen Erwartungsphasen, welche nach aufsteigender Gewinnwahrscheinlichkeit (0%, 25%, 50%, 75%, 100%) sortiert wurden, definierten wir Regressoren für jede einzelne Erwartungsphase. Die Erwartungsphase beinhaltete das Erscheinen des visuellen Stimulus, welcher die Gewinnwahrscheinlichkeit angibt. Der zuvor einstudierte Tastendruck als Reaktion auf die Präsentation des Zielreizes wurde ebenfalls als Regressor definiert. Der Regressor für die Gewinnphase beinhaltete den Zeitraum nach erfolgtem Tastendruck mit der Präsentation des Gewinns bzw. das Ausbleiben des Gewinns, trotz richtigen Tastendruckes.

Abhängig von der vorausgegangenen Gewinnwahrscheinlichkeit ergaben sich acht verschiedene Möglichkeiten für die Gewinnphase: 1) 0%, 2) 25% E, 3) 25% NE, 4) 50% E, 5) 50% NE, 6) 75% E, 7) 75% NE, 8) 100%.

Über diese Regressoren wurden die aufgenommenen funktionellen Daten den verschiedenen Stimuli des Paradigmas zeitlich exakt zugeordnet und mit der tatsächlich gemessenen hämodynamischen Antwortfunktion (HRE) gefaltet. Auch die drei Parameter der Bewegungskorrektur (Abweichung in den drei Raumachsen um maximal 1 mm) wurden in die individuellen Modelle miteingerechnet.

2.6.2 Second –Level-Analyse

In der folgenden Weiterverarbeitung der funktionellen Daten wurden die Kontrastbilder der geschätzten Werte für jedes Erwartungslevel und für jede mögliche Kombination von Gewinnwahrscheinlichkeit und tatsächlich erhaltenem Gewinn bzw. jedem nicht erhaltenem Gewinn auf Gruppenebene zusammengefasst. Dieses Vorgehen erlaubt Rückschlüsse auf Aktivierungen in den entsprechenden Hirnregionen, die für ein größeres Kollektiv gelten, als es die Analyse der Einzelpersonen zulässt. Aktivierungen die nur bei Einzelpersonen

aufgetreten sind, werden dadurch in dieser zweiten Berechnung nicht oder nur schwach berücksichtigt. Zufällig aufgetretene Aktivierungen werden so in der Gruppenanalyse durch den Einbezug von mehreren Datensätzen ausgeglichen.

Wie schon in der dieser Arbeit vorausgegangenen Studie (Abler et al., 2006) wurden zwei Einzelvarianzanalysen erstellt. Ein Modell für die Erwartungsphase mit den Regressoren für die fünf unterschiedlichen Gewinnwahrscheinlichkeiten (0%, 25%, 50%, 75%,100%, siehe Tabelle Nr. 3) und ein Modell für die Gewinnphase mit den acht Kombinationen der Gewinnmöglichkeiten (0%, 25% E, 25% NE, 50% E, 50% NE, 75% E, 75% NE, 100%, siehe Tabelle Nr. 4).

Die Erwartungsphase wurde mit einem linear verlaufenden Kontrast gewichtet, um die neuronalen Korrelate bei ansteigender Erwartung unter ansteigender Gewinnwahrscheinlichkeit darzustellen (vergleiche Abbildung Nr. 2).

Die Gewinnphase wurde ebenfalls mit einem linearen Kontrast gewichtet, um die neuronalen Korrelate bezüglich des Prädiktionsfehlers darzustellen. Da der höchste positive Prädiktionsfehler bei Erhalt einer Belohnung mit einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 25% erwartet wurde, erhielt diese Bedingung die höchste Gewichtung. Der höchste negative Prädiktionsfehler wurde bei Nichterhalt der Belohnung bei 75% Gewinnwahrscheinlichkeit, trotz korrekten Tastendrucks, erwartet und wurde mit dem stärksten negativen Regressor gewichtet (vergleiche Abbildung Nr. 3).

Zusätzlich wurde eine dritte Analyse berechnet, welche die beiden Extremvarianten der Regressoren der Erwartungsphase (100%>0%) beinhaltete.

Um die Ergebnisse auf Gruppenebene zu vergleichen, wurden zweiseitige t-Tests gerechnet.

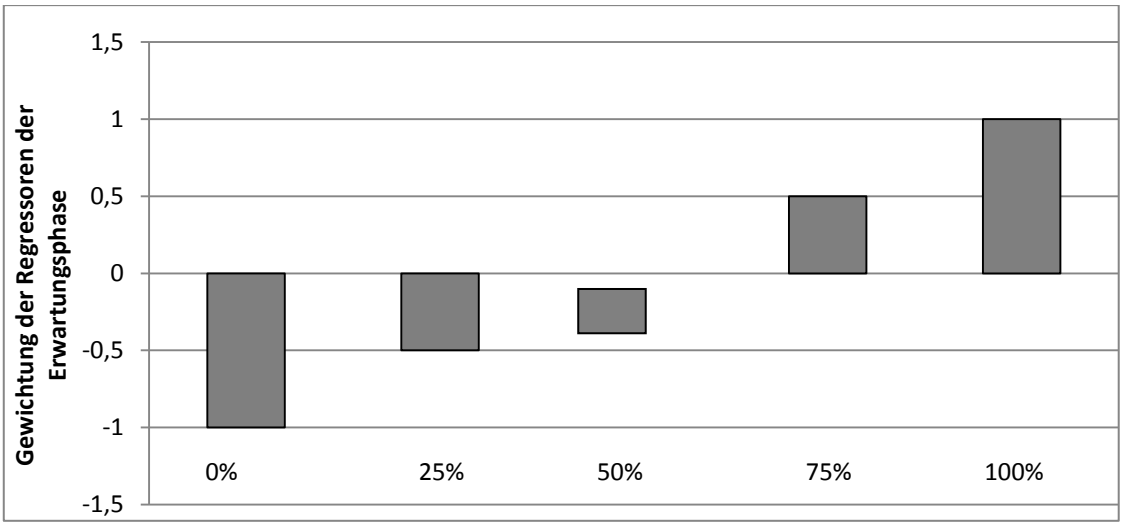


Abbildung Nr.2

Gewichtung der Regressoren der Erwartungsphase zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

Dargestellt ist die Gewichtung der Regressoren der Erwartungsphase in Abhängigkeit von der Gewinnwahrscheinlichkeit, x-Achse: 0%, 25%, 50%, 75% und 100% stellt die Gewinnwahrscheinlichkeit in Prozent dar. y-Achse: Gewichtung der Regressoren der Erwartungsphase

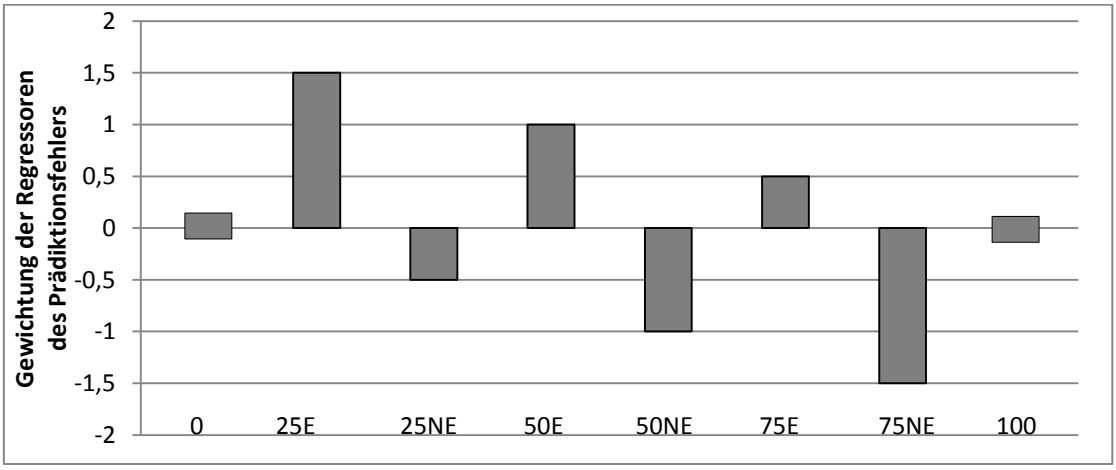


Abbildung Nr.3

Gewichtung der Regressoren des Prädiktionsfehlerkontrastes *zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit und ohne dopaminerge Medikation* am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

Dargestellt ist die Gewichtung der Regressoren des Prädiktionsfehlerkontrastes für die unterschiedlichen Bedingungen in der Gewinnphase 0, 25, 50, 75 und 100 steht für die Gewinnwahrscheinlichkeit in Prozent. E= Erhalt der angekündigten Belohnung bei richtigem Tastendruck, NE= Nicht-Erhalt der Belohnung trotz richtigem Tastendruck.

Tabelle Nr.3

Regressoren der Erwartungsphase des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

0%, 25%, 50%, 75% und 100% stellen die Gewinnwahrscheinlichkeiten dar. Erw= Erwartung

Erw. 0%	Regressor der Erwartungsphase bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 0%
Erw. 25%	Regressor der Erwartungsphase bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 25%
Erw. 50%	Regressor der Erwartungsphase bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 50%
Erw. 75%	Regressor der Erwartungsphase bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 75%
Erw. 100%	Regressor der Erwartungsphase bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 100%

Tabelle Nr.4

Regressoren der Gewinnphase des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

E= Erhalt des Gewinns bei richtigem Tastendruck, NE= Nicht-Erhalt des Gewinns bei richtigem Tastendruck, 0%, 25%, 50%, 75% und 100% stellen die Gewinnwahrscheinlichkeiten dar.

Gew= Gewinn

Gew. 0%	Nicht- Erhalt des Gewinns, Wahrscheinlichkeit von 0 % bei richtigem Tastendruck den Gewinn zu erhalten
Gew. 25% E	Erhalt des Gewinns, Wahrscheinlichkeit von 25 % bei richtigem Tastendruck
Gew. 25% NE	Nicht-Erhalt des Gewinns, Wahrscheinlichkeit von 25 % bei richtigem Tastendruck
Gew. 50% E	Erhalt des Gewinns, Wahrscheinlichkeit von 50 % bei richtigem Tastendruck
Gew. 50% NE	Nicht-Erhalt des Gewinns, Wahrscheinlichkeit von 50 % bei richtigem Tastendruck
Gew. 75% E	Erhalt des Gewinns, Wahrscheinlichkeit von75 % bei richtigem Tastendruck
Gew. 75% NE	Nicht-Erhalt des Gewinns, Wahrscheinlichkeit von 75 % bei richtigem Tastendruck
Gew. 100%.	Erhalt des Gewinns, Wahrscheinlichkeit von 100 % bei richtigem Tastendruck den Gewinn zu erhalten

Auswertung des Faustschlussexperimentes

Das im Anschluss an das Belohnungsexperiment durchgeführte Experiment zur Überprüfung der Aktivität im Motorcortex mit und ohne pharmakologische Intervention wurde für die acht rechtshändigen Probandinnen gesondert ausgewertet.

Die Signale des Voxels mit der höchsten Signalintensität (peak Voxel) des linken Motorcortex wurden extrahiert und an Hand der Grauwerte des BOLD-Signals in die erste Eigenvariate transformiert. Dadurch ist eine zeitkorrelierte Darstellung der Daten in Verbindung mit den Eigenimages möglich. Ein Eigenimage stellt den Zusammenhang jeder Eigenvariate mit der zeitlichen Abfolge jedes individuellen Voxels dar.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung der Fragebögen und Skalen

3.1.1 Beck Depressions Inventar (BDI)

Zwei Probandinnen zeigten ein grenzwertiges Ergebnis mit 13 Punkten. In einem gesondert durchgeführten klinischen psychiatrischen Interview konnte jedoch kein Hinweis auf das Vorhandensein einer depressiven Episode oder einer sonstigen psychischen Erkrankung festgestellt werden.

Die Testwerte der anderen Probanden ergaben keinen Hinweis auf eine depressive Erkrankung (siehe Tabelle Nr. 5).

3.1.2 DemTect

Die Probandinnen erreichten im Mittel einen Wert von 17 Punkten und damit altersentsprechende unauffällige Werte (siehe Tabelle Nr. 5).

3.1.3 Fragebogen zur Spielsucht

Keiner der Probandinnen erreichte ein positives Testergebnis in Bezug auf pathologisches Glücksspiel (siehe Tabelle Nr. 5) mit Werten unter dem Grenzwert von sieben positiv beantworteten Fragen.

Tabelle Nr.5

Ergebnisse der Fragebögen und Skalen zur Überprüfung der Ausschlusskriterien des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

Angegeben sind jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen für das Beck-Depressions-Inventar (BDI), den DemTect (Demenz Detektion, Demenz-Screening-Verfahren) und den Fragebogen zur Spielsucht der Vereinigung der Anonymen Spieler.

	Mittelwert	Standardabweichung
Beck-Depressions-Inventar (Punkte)	6,16	3,53
DemTect (Punkte)	17	1,41
Fragebogen zur Spielsucht (positive Antworten)	0,25	0,62

3.1.4 Edinburgh Handedness Questionaire (EHQ)

Elf der zwölf weiblichen Probandinnen waren Rechtshänderinnen, eine Probandin war Linkshänderin.

3.1.5 Sensation-Seeking-Skale Version V

Bei der Auswertung der Sensation-Seeking-Skale wurden die jeweiligen Werte zu den vier Qualitäten Thrill and adventure seeking (TAS), Experience seeking (ES) Disinhibition seeking (DIS) und Boredom susceptibillity (BS) berechnet. Aus den ermittelten Werten der insgesamt 12 Probanden wurden der Mittelwert und die Standardabweichung für die Gruppe errechnet (siehe Tabelle Nr.6). Insgesamt lagen die Probandinnen mit einem erreichten Mittelwert von 3,14 unter den angegebenen Normwerten.

Tabelle Nr.6

Übersicht der Ergebnisse der Fragebögen zur Überprüfung der Samples des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Sensatation Seeking Skala V (SSS-V) an. Die Werte für die vier überprüften Qualitäten des SSS-V sind einzeln dargestellt.

	Mittelwert	Standardabweichung
SSS-V gesamt	3,14	1,99
SSS-V Boredom Susceptibillity	1,66	1,07
SSS-V Thrill and adventure seeking	2	1,34
SSS-V Experience seeking	4,58	1,83
SSS-V Disinhibition seeking	4,33	1,78

3.2 Auswertung der Reaktionszeiten

In der Auswertung der Reaktionszeiten ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede in den Reaktionszeiten der Messungen im ersten Teil der Aufgabe zur Alertness (RZ1) sowie jeweils der Reaktion auf visuelle (RZ3) bzw. auditive Reize (RZ4) im Test zur geteilten Aufmerksamkeit. Die Probanden zeigten

schnellere Reaktionen unter regelmäßiger Einnahme von Dopaminagonisten im Vergleich zu den Messungen in der Absetzphase (siehe Tabelle Nr.7).

Tabelle Nr.7

Übersicht der Werte der post-scan Reaktionszeitüberprüfung des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

Die Tabelle zeigt die verschiedenen Werte der Reaktionszeiten (RZ) für die Aufgaben der computerisierten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. Die Reaktionszeiten 1 und 2 (RZ1, RZ2) beziehen sich auf den Test zur Alertness mit und ohne Warnton; die Reaktionszeit 3 (RZ3) bezieht sich auf visuelle, Reaktionszeit 4 (RZ4) bezieht sich auf auditiven Reize in der Aufgabe der geteilten Aufmerksamkeit. Aus den Daten der Messungen in der Absetzphase und den Messungen unter normaler Einnahme der Dopaminagonisten sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Der Vergleich der Messungen ohne>mit Dopaminagonisten ist mit dem t- bzw. p-Wert angegeben. RZ= Reaktionzeiten, DA=Dopaminagonisten, MW=Mittelwert, SA=Standardabweichung, ms=Millisekunden,

	ohne DA	mit DA	ohne > mit DA
Reaktionszeiten (RZ) in ms	MW SA	MW SA	t(11) p
RZ1	348; 93	325; 87	2,27; 0,04 p<0,05
RZ2	309; 76	302; 69	0,68; 0,51
RZ3	927; 128	866; 90	2,49; 0,03 p<0,05
RZ4	590; 89	541; 92	2,40; 0,04 p<0,05

3.2.1 Auswertung der Fragebögen

Die Probandinnen bewerteten die subjektive Ausprägung der RLS Symptomatik auf der visuellen Analogskala von 1-10 (1 für sehr milde Ausprägung der Symptomatik des RLS; 10 für die schlimmste Ausprägung der Symptomatik des RLS) an den Messterminen in der Absetzphase signifikant stärker ausgeprägt, als an den Messterminen unter der regelmäßigen Einnahme der DA (siehe Tabelle Nr.8).

Die am häufigsten genannten Begriffe zur Beschreibung der aufgetretenen Symptome, insbesondere während der Absetzphase, waren Kribbeln in den

Beinen, motorische Unruhe, Parästhesien und Schlafstörungen und waren dem Symptomenkomplex des idiopathischen RLS zuzuordnen.

Tabelle Nr.8

Ausprägung der RLS-Symptomatik auf einer visuellen Analogskala der Probandinnen des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

Die Ausprägung der Symptome konnte auf einer Skala von 1-10 angegeben werden. Dabei stand 1 für eine sehr milde Ausprägung und 10 für die schlimmste Ausprägung der Symptomatik des RLS. DA =Dopaminagonisten, MW= Mittelwert, SA = Standardabweichung. Der Vergleich der Messungen ohne>mit Dopaminagonisten ist mit dem t- bzw. p-Wert angegeben.

	ohne DA		mit DA		ohne > mit DA	
	MW	SA	MW	SA	t(11)	p
Ausprägung der Symptome	5,83	2,22	2,04	1,89	5,81	0,00011

3.3 Auswertung des Faustschlussexperimentes

Die Auswertung der funktionellen Daten erfolgte nach dem in Kapitel 2.6 beschriebenen Verfahren, welches die Vorverarbeitung, die first- und second-level Analyse beinhaltet. Insgesamt wurden jedoch nur Daten von acht Patienten ausgewertet, da bei drei Personen die Daten wegen technischer Probleme nicht verwertbar waren. Eine Person hatte statt der rechten die linke Hand bewegt und folglich wurde auch dieser Datensatz nicht in die Analyse integriert.

In den Messungen während der regulären Einnahme der Dopaminagonisten zeigte sich geringe Aktivität im rechten Cerebellum, im linken Motorkortex sowie im Thalamus. Im Vergleich dazu ergab die Auswertung der Daten in der Absetzphase deutlich höhere Signalintensitäten im Cerebellum beidseits und im Motorcortex. Im Gegensatz zur Messung unter regelmäßiger Einnahme der DA konnte keine Aktivität im Thalamus nachgewiesen werden (siehe Tabelle Nr.9).

Der Gruppenvergleich zwischen Messungen mit und ohne Medikation stellte sich auf Grund hoher Standardabweichungen als nicht signifikant dar (siehe Abbildung Nr. 4). Exemplarisch ist dies für das Signal des maximalen Voxels im Motorcortex dargestellt. So konnten für die Messungen ohne Einnahme der DA stärkerer

BOLD-Signalwerte gemessen werden, allerdings war kein signifikanter Unterschied in der Varianz zwischen den Messungen mit und ohne DA messbar.

Tabelle Nr.9

Übersicht der Aktivierungen des Faustschlussexperimentes Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

DA=Dopaminagonisten, R=rechts, L=links, Z=Signifikanzniveau, V=Anzahl der Voxel,
Peak K. = Maximum Koordinaten, x/y/z: Montreal Neurological InstitutI-Koordinaten,
P (voxel) <0,001, cluster <0,05, BA = Brodmann Area

		Mit DA			Ohne DA			Ohne > Mit DA		
	R/L	Z	NV	Peak K. x/y/z	Z	NV	Peak K. x/y/z	Z	NV	Peak K. x/y/z
									n.s,	
Gyrus frontalis medialis	L				4,47	130	-6/-6/50			
	L				4,27		-8/0/56			
	L				3,34		-10/-14/54			
Gyrus Präcentralis	L	4,14	39	-58/0/8	4,41	37	-42/-2/16			
	L				3,70		-44/6/14		n.s	
	R				3,90	23	42/0/8			
Gyrus Postcentralis	R	3,57	17	8/-86/-12	420	665	10/-52/-8			
	L				428		-38/-24/60			
	L				4,16		-36/-38/44			
	L				4,11	123	-36/-28/42			
	L				3,94	123	-44/-24/20			
Lobus parietalis inf.BA40	L				3,92	34	-54/-36/50			
Gyrus fusiformis BA18	L	3,40	15	-28/-90/-16	3,31	105	-22/-92/-16			
Gyrus lingualis BA 18	R				4,29	224	20/-68/-18			
	R				4,21	105	14/-60/-16			
	L	3,72	17	-48/-22/46	3,50	176	14/-98/-10			
	L				4,36		-6/-98/-4			
	L				4,15		-20/-92/-4			
Cuneus/BA18	R	4,16	19	18/-98/8						
Thalamus	L	4,10	46	-22/-26/14						
Globus pallidus lateralis	L	3,50	20	-32/-14/0						
Cerebellum	L	3,34	73	-2/-56/-12	3,94	55	-30/-88/-20			
	R	4,33	73	12/-54/-14	3,80	105	14/-88/-22			
	R				3,52		26/-88/-24			
	L				3,61	224	-16/-84/-8			

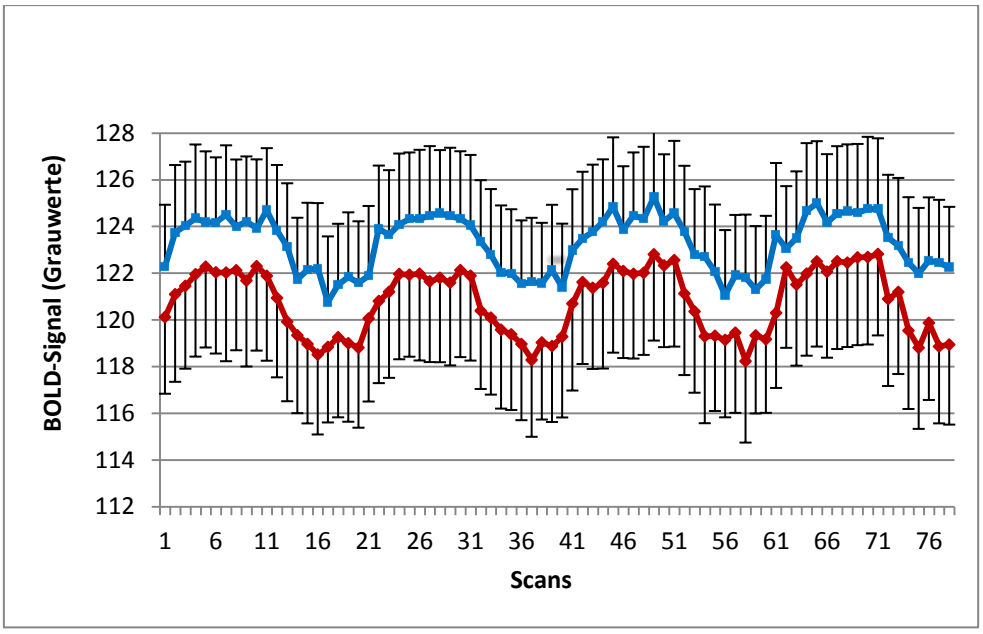


Abbildung Nr.4

Signalverläufe im Faustschlussexperiment im Rahmen des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

Das BOLD-Signal ist in Abhängigkeit von den aufeinanderfolgenden Scans dargestellt. In den Messungen unter Einnahme von Dopaminagonisten sind die Standardabweichungen der gemessenen Signale höher als ohne regelmäßige Einnahme der Dopminagonisten. Y-Achse: Bold-Signal in Grauwerten angegeben, x-Achse: Abfolge der einzelnen Scans, Rot= mit Medikation, Blau= ohne Medikation, BOLD-Signal = Blood Oxygenation Level Dependent Signal

3.4 Auswertung der Reaktionszeiten des Belohnungsexperimentes

Die Probanden quittierten in 98% der Fälle das Erscheinen des Zielreizes mit dem richtigen Druck auf die dem Symbol zugeordnete Taste, unabhängig davon, ob die Messung ohne oder unter Einnahme der DA vorgenommen wurde. Die Multivarianzanalyse zeigte für die gemittelten Reaktionszeiten einen signifikanten Unterschied für die einzelnen Stufen der Gewinnwahrscheinlichkeiten (Siehe Tabelle Nr. 10 und Abbildung Nr. 5). Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht für die Reaktionszeiten in Bezug auf die Messungen mit und ohne Medikation nachgewiesen werden, auch wenn die Patienten unter der Einnahme der DA minimal schneller reagierten (Mittelwert der Reaktionszeiten ohne DA = 590 ms, Mittelwert der Reaktionszeiten mit DA = 570 ms, t =1,05, p = 0,32). Der Vergleich der Durchgänge mit Gewinnwahrscheinlichkeiten von 0% und 25% mit den Durchgängen in denen zu 100% bei richtigem Tastendruck der Betrag von 1,5

€ gewonnen werden konnte, zeigte für die Messungen ohne DA eine signifikante Beschleunigung der Reaktionszeiten (Mittelwert der Reaktionszeiten ohne DA für die Bedingung 0 %= 606 ms, Mittelwert der Reaktionszeiten ohne DA für die Bedingung 100 % =567 ms, t = 3,25, p=0,01). (Mittelwert der Reaktionszeiten ohne DA für die Bedingung 25 %= 600 ms, Mittelwert der Reaktionszeiten ohne DA für die Bedingung 100 % = 567 ms, t = 3,47, p=0,01)

Unter Einnahme der DA konnte beim Vergleich der Durchgänge von 25% zu 100% Gewinnwahrscheinlichkeit ebenfalls eine signifikante Beschleunigung der Reaktionszeiten nachgewiesen werden (Mittelwert der Reaktionszeiten unter DA für die Bedingung 25 %= 583 ms, Mittelwert der Reaktionszeiten unter DA für die Bedingung 100 % =551 ms, t = 3,47, p = 0,01).

Tabelle Nr. 10

Übersicht der Reaktionszeiten während des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung der neuronalen Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

Diese Tabelle zeigt die Reaktionszeiten der Probandinnen nach Präsentation des Zielreizes während der Durchführung des Belohnungsexperimentes mit und ohne Dopaminagonisteneinnahme. Es ist jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung in Millisekunden angegeben. 0%, 25%, 50%, 75% und 100% stellen die angekündigten Gewinnwahrscheinlichkeiten bei richtigem Tastendruck dar.

DA =Dopaminagonisten, MW= Mittelwert, SA= Standardabweichung, ms= Millisekunden.

Der Vergleich der Messungen ohne>mit Dopaminagonisten ist mit dem t- bzw. p-Wert angegeben.

	Mit DA		Ohne DA		Ohne < Mit DA	
	MW	SA	MW	SA	t (12)	p
0%	576 ms	84 ms	606 ms	99 ms	1,87	0,09
25%	583 ms	72 ms	600 ms	104 ms	0,78	0,45
50%	576 ms	63 ms	596 ms	99 ms	0,89	0,39
75%	566 ms	79 ms	579 ms	89 ms	0,60	0,56
100%	551 ms	78 ms	567 ms	90 ms	1,02	0,33
Alle Durchgänge	570 ms	72 ms	590 ms	94 ms	1,05	0,32

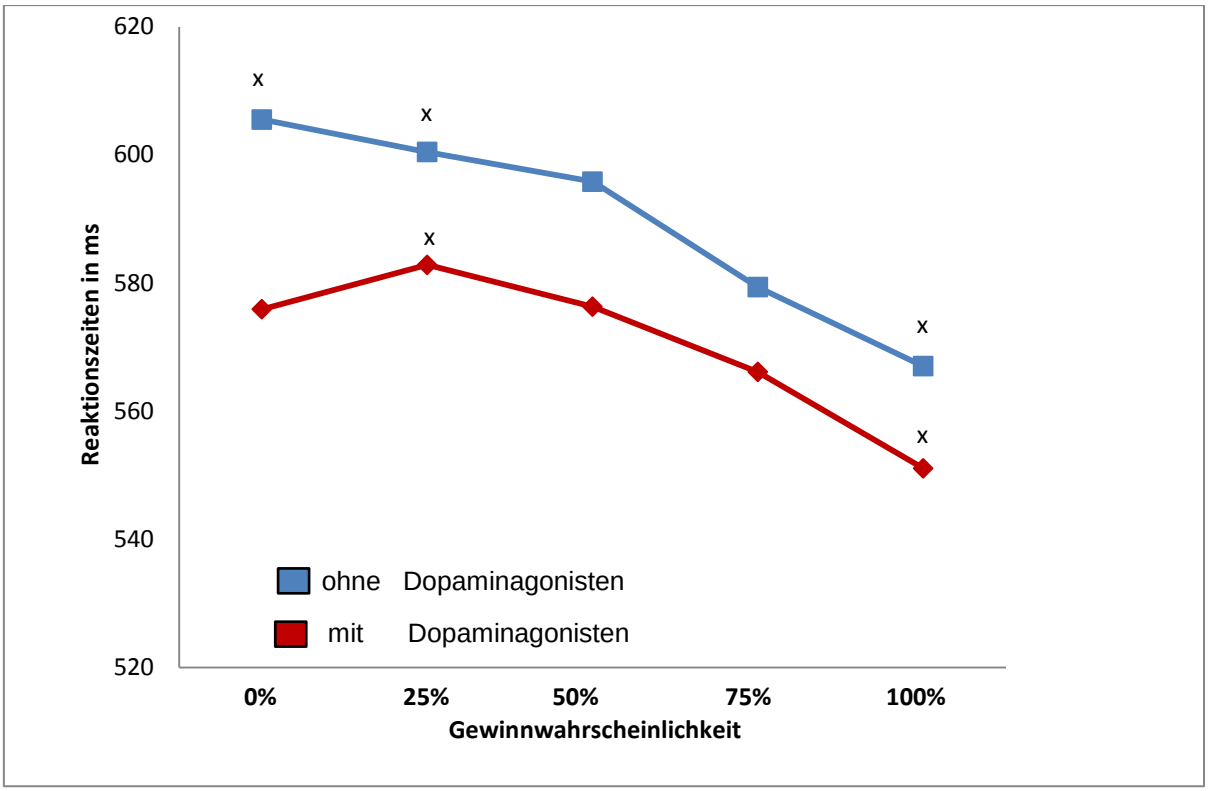


Abbildung Nr.5

Darstellung der Reaktionszeiten des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung der neuronalen Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

Die Abbildung zeigt die Reaktionszeiten der Probandinnen (n=12) nach Präsentation des Zielreizes während der Durchführung des Belohnungsexperimentes in Abhängigkeit der Gewinnwahrscheinlichkeit mit und ohne Dopaminagonisteneinnahme.

blau =Messsung mit Dopaminagonisten, rot = Messung ohne Dopaminagonisten, mit “x“ sind die signifikanten Unterschiede gekennzeichnet (siehe Text).

3.5 Auswertung der funktionellen Daten des Paradigmas

Die Auswertung der funktionellen Daten erfolgte in Hinblick auf die Frage, ob die Behandlung mit DA im Vergleich zu den Messungen in der Absetzphase eine Veränderung der Aktivität des dopaminergen Belohnungssystems zur Folge hat. Patienten mit manifestem pathologischem Glückspiel zeigten eine Veränderung der Aktivierung des ventralem Striatums und des orbitofrontalen Kortex, welche dem dopaminergem Belohnungssystem zugeordnet werden (Riba et al., 2008). In vorausgegangenen Studien konnte im Tierversuch (Fiorillo et al., 2003; Schultz et al., 2007) und mit der fMRT gewonnenen Ergebnissen am Menschen (Abler et al.,

2006), eine von der Belohnungswahrscheinlichkeit und vom Prädiktionsfehler abhängige Aktivierung der dopaminergen Gehirnregionen gezeigt werden.

3.5.1 Erwartungsphase

3.5.1.1 Kontrast: Ansteigende Erwartung

Der Kontrast geht von einer steigenden neuronalen Aktivität bei Anstieg der Gewinnwahrscheinlichkeiten aus. In den Messungen unter Einnahme der Medikation zeigten sich signifikante Signale im Bereich des rechten lateralen orbitofrontalen Kortex, sowie im linken Cerebellum und im linken occipitalen Kortex.

In den Messungen ohne Einnahme der DA zeigten sich keine signifikanten Signale im Bereich des lateralen orbitofrontalen Kortex. Dafür konnten stärkere Aktivierungen im Cerebellum beidseits und im occipitalen Kortex beidseits im Vergleich zu den Messungen ohne Medikation gefunden werden. Zusätzlich gab es Aktivierungen im lateralen parietalen Kortex, die nur bei den Messungen ohne Einnahme der DA statistisch signifikant waren. Der Vergleich der Messungen ohne gegen mit Medikation brachte in keiner der oben aufgeführten Regionen signifikante Werte zum Vorschein. Auch eine Herabsetzung des Schwellenwertes (threshold) auf Werte von $p<0.05$ konnte keine verwertbaren Aktivierungen des Belohnungssystems zeigen (siehe Tabelle Nr.11). Abbildung Nr.6 verdeutlicht die Ähnlichkeiten im Aktivierungsmuster für die geschätzten Werte im ventralen Striatum. Auf Grund dieser Ähnlichkeiten konnten für den Kontrast der ansteigenden Erwartung in dieser Struktur keine statistisch signifikanten Ergebnisse berechnet werden.

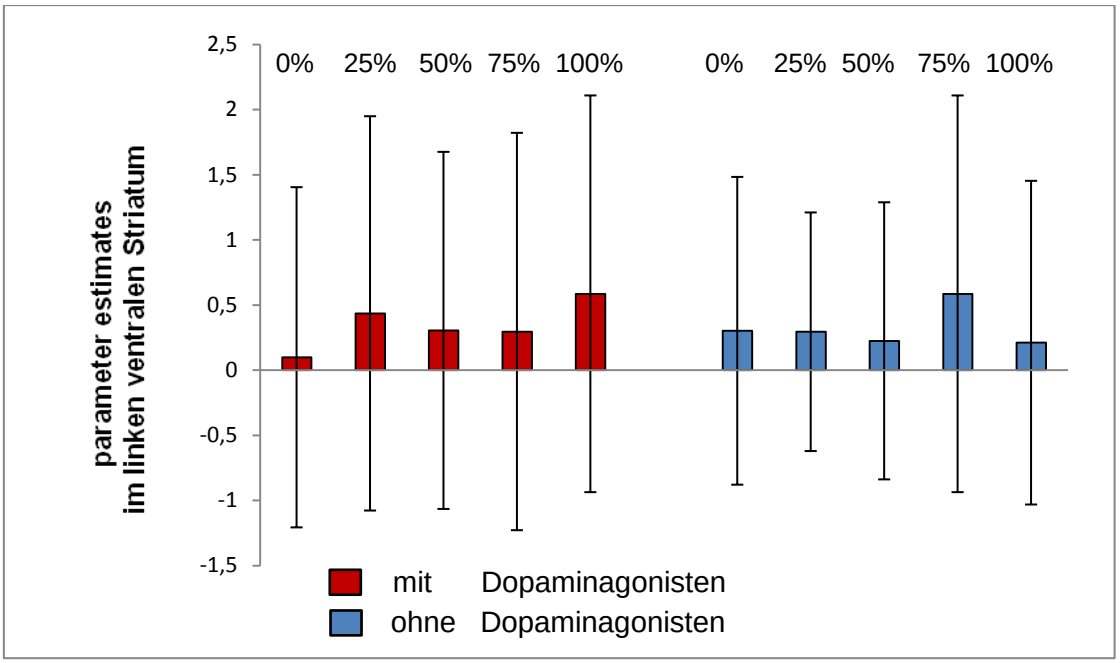


Abbildung Nr.6

Parameter estimates der Erwartungsphase zur Belohnungsexperimentes zur Untersuchung der neuronalen Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

Die Abbildung zeigt die geschätzten Werte (parameter estimates) für das linke ventrale Striatum bei verschiedenen Gewinnwahrscheinlichkeiten in der Erwartungsphase. 0%, 25%, 50%, 75% und 100% stellen die unterschiedlichen Gewinnwahrscheinlichkeiten dar. Als Fehlerindikatoren ist die Standardabweichung abgebildet.

Tabelle Nr.11

Übersicht der Aktivierungen des Kontrastes: Ansteigende Erwartung im Rahmen des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

DA = Dopaminagonisten, R = rechts, L = links, Z = Signifikanzniveau, V = Anzahl der Voxel,
Peak K. = Maximum Koordinaten, x/y/z : Montreal Neurological Institut Koordinaten,
P (voxel) <0,001, cluster <0,05, BA = Brodmann Area

Kontrast : Ansteigende Erwartung		Ohne DA			Mit DA			Ohne vs. Mit DA		
	R/L	Z	V	Peak K. x/y/z	Z	V	Peak K. x/y/z	Z	V	Peak K. x/y/z
Lateraler orbitofrontaler Kortex	R		n.s.		4,71	29	44/26/-12		n.s.	
Gyrus frontalis BA 9	L	4,43	24	-36/40/32						
Gyrus präcentralis BA 6	L	4,24	26	-50/-2/48						
Gyrus postcentralis BA 1/2/3	L	3,88	23	-46/-22/42					n.s.	
Lobus parietalis inf. BA 40	L	4,8	61	-56/-32/42		n.s.				
Occ. Kortex	L	5,1	131	-42/-82/2	3,74	27	-20/-84/-12		n.s.	
BA 18	L	4,10	76	-12/-88/-10						
	R	3,87	36	12/-82/-16						
	R	3,95	86	25/-94/2						
Occ. Kortex BA 19	L	3,80	20	-34/-86/16						
Cerebellum	L	3,94	22	-30/-50/-30	3,81	24	-32/-60/-32		n.s.	
	L	3,44	16	-28/-72/-32						
	R	4,48	81	28/-48/-26						
	R	4,12	17	28/-70/-20						
	L	3,87	36	-12/-82/-16						
		4,9	29	0/-76/-34						

3.5.1.2 Kontrast: 100% > 0% Gewinnwahrscheinlichkeit

Die beiden Regressoren 0% und 100% Gewinnwahrscheinlichkeit stellen die beiden Extremvarianten der Erwartungsphase dar. Bei der Berechnung der Multivarianzanalyse von Gewinnwahrscheinlichkeit 100% > 0% kamen signifikante Werte für die Messungen unter Einnahme der DA sowohl für die Regionen des linken Parahippocampus, als auch für das linke ventralen Striatum und bilaterale Aktivierungen des orbitofrontalen Kortex zum Vorschein. Aktivierungen des Cerebellums und des occipitalen Kortex konnten in den Messungen mit und ohne Einnahme der DA gefunden werden. Ein Vergleich der Ergebnisse der Messungen

ohne Medikation gegen Messungen mit Medikation konnte keine signifikanten Aktivierungen der genannten Strukturen zeigen; jedoch der Vergleich der Messungen ohne Einnahme der DA gegen die Messungen unter Einnahme der DA ließ im Bereich des ventralen Striatums einen Trend mit dem Wert p=0,006 erkennen (siehe Tabelle Nr. 12). Dieser Trend erlaubt Vermutungen über eine höhere Aktivierung der Region unter Einnahme der DA.

Tabelle Nr.12

Übersicht der Aktivierungen des Kontrastes: 100% > 0% Gewinnwahrscheinlichkeit im Rahmen des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

DA = Dopaminagonisten, R = rechts, L = links, Z = Signifikanzniveau, NV = Number of Voxel,
Peak K. = Peak Koordinaten, x/y/z : Montreal Neurological InstitutI-Koordinaten,
P (voxel) <0,001, cluster <0,05, BA = Brodmann Area

Kontrast : 100% > 0% Gewinnwahrscheinlichkeit	R/L	Ohne DA Z	NV	Peak K. x/y/z	Mit DA Z	NV	Peak K. x/y/z	Ohne vs. Mit DA Z	NV	Peak K. x/y/z
Nacc/ ventrales Striatum	L	n.s.			3,52	20	-18/20/-8	Trend: p=0,006 (mit>ohne DA)		
Gyrus front.inf. BA 47/	R	n.s.			3,87	50	-40/20/-2	n.s.		
Lat.orb-front. Kortex	L	n.s.			3,85	42	44/26/-12			
Parahippocampus	L	n.s.			4,01	35	-26/-16/-10	n.s.		
Gyrus präcentralis BA 4	L	4,34	24	-48/-4/48						
Gyrus postcentralis BA 1/2/3	L	4,32	27	-24/-44/38						
Gyrus Cinguli	L	3,83	15	-12/-22/42						
Gyrus Lingualis BA 17	L	3,76	54	-14/-94/-12						
Occ. Kortex BA 18	L	4,21	27	-42/-84/2	4,39	75	-18/-84/-12	n.s		
		3,57	17	-34/-80/0						
	R	3,49	21	18/-98/6						
Cerebellum	R	5,10	36	28/-72/-22	4,69	44	32/-58/-36	n.s.		
		4,37	113	28/-48/-24						
	L	4,23	88	28/54/30	4,55	83	-32/-60/-32	n.s.		

3.5.1.3 Einzelanalyse 100% Gewinnwahrscheinlichkeit

Die Analyse des Regressors für die Gewinnwahrscheinlichkeit von 100 % bei richtigem Tastendruck in den Messungen unter Einnahme der DA zeigte signifikante Signale für die Bereiche des frontalen Kortex beidseits (siehe Tabelle Nr.13), für den temporal gelegenen Kortex beidseits und für den occipitalen Kortex beidseits. Desweiteren konnten Aktivierungen des Cerebellums beidseits, den linken Gyrus fusiformis und für die rechte Amygdala gezeigt werden. Zusätzlich ergaben sich signifikante Signalwerte für den Bereich des linken Gyrus Präcentralis. In den Messungen ohne Einnahme der DA konnten signifikante Aktivitäten des linken Gyrus Präcentralis, des rechten Gyrus fusiformis sowie des rechten Cerebellums gezeigt werden. Insgesamt wurden mehr Aktivierungen unter Einnahme der DA beobachtet.

Tabelle Nr.13

Übersicht der Aktivierungen des Regressors 100% Gewinnwahrscheinlichkeit im Rahmen des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

DA = Dopaminagonisten, R = rechts, L = links, Z = Signifikanzniveau, NV = Number of Voxel,
Peak K. = Peak Koordinaten, x/y/z: Montreal Neurological Institut-Koordinaten,
P (voxel) <0,001, cluster <0,05, BA = Brodmann Area

Kontrast : 100% Gewinnwahrscheinlichkeit	R/L	Ohne DA Z	NV	Peak K. x/y/z	Mit DA Z	NV	Peak K. x/y/z	Ohne > Mit DA Z	NV	Peak K. x/y/z
Lat. NACC / Amygdala	L				4,15	42	-28/8/-8			
Amygdala	R				3,53	21	32/-10/-20			
Gyrus cinguli	L				4,48	61	-6/16/38			
Gyrus front. med.	L				3,49	16	-38/14/40			
Gyrus front. sup. BA 19	R				3,85	47	28/60/-4			
Gyrus front. inf. BA 47	L				3,58	92	-36/22/2			
Gyrus front BA 8	L				4,21	108	-42/34/38			
Gyrus temp. med. BA 21	L				4,12	92	-52/12/-8			
	R				4,78	87	56/-62/0			
Gyrus Präcentralis lat. BA 4	L	3,68	93	-52/4/50						
Gyrus lingualis	R				3,98	163	2/-84/2			
Gyrus fusiformis	L				3,79	23	-48/-62-18			
Gyrus fusiformis	R	3,80	42	6/-84/-16						
Gyrus occ. inf. BA 18	L				4,47	20	-30/-82/-4			
Gyrus occ med. BA 18	R				4,32	56	20/-88/6			
Grenze Occ./ Cerebellum	L				4,18	251	-10/-58/-6			
Grenze Occ./ Cerebellum	L				3,92	67	-6/-76/-12			
Cerebellum	R				3,78	22	40/-76/-30			
	R				3,73	175	26/-70/-20			
	R				3,73	43	46/-64/-24			
	R				3,56	23	36/-58/-24			
	L				3,96	38	-20/-88/-24			
	L				3,95	42	-46/-62/-36			
	R	4,04	80	40/-56/-30						

3.5.2 Gewinnphase

3.5.2.1 Prädiktionsfehlerkontrast

Die Auswertung der Daten des Prädiktionsfehlerkontrastes für die Messungen ohne Einnahme der DA zeigten signifikante Aktivierungen des linken ventralen Striatums, im medial orbitofrontalen Kortex und im occipitalem Kortex beidseits Zusätzlich fanden sich signifikante Aktivitäten in den Bereichen Cerebellums

beidseits, des anterioren Gyrus Cinguli auf der medialen Seite sowie im präfrontalem Kortex.

In den Messungen unter Einnahme der DA zeigten sich keine signifikanten Werte für den Bereich des ventralen Striatums. Die Werte für den Bereich der Cerebellums waren nicht signifikant. Dafür konnten Aktivitäten des medialen orbitofrontalen Kortex und des occipitalen Kortex beidseits gefunden werden. Im Bereich der rechten Insula und des posterioren Gyrus Cinguli konnten nur in den Messungen mit Medikation signifikante Signale detektiert werden (siehe Tabelle Nr.14).

Ein Vergleich der Kontraste ohne<mit Medikation erbrachte signifikante Werte für den Bereich des ventralen Striatums. Wie in den Abbildungen Nr.7 und Nr.8 zu sehen ist, entstand dieser Effekt hauptsächlich aus den Bedingungen unter Einnahme der DA bei Erhalt der Belohnung bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 25%, mit der Folge der Abschwächung der Aktivität der dopaminergen Neuronen bzw. bei Nichterhalt einer Belohnung bei 75% Gewinnwahrscheinlichkeit, welches einen Anstieg der Feuerrate der dopaminergen Neuronen zur Folge hat. Die geringe Aktivierung bei Erhalt einer unwahrscheinlichen Belohnung und die starke Aktivierung bei Nichterhalt einer sehr wahrscheinlichen Belohnung ist eine Umkehr des erwarteten positiven und negativen Prädiktionsfehlersignals.

Die Ergebnisse des Prädiktionsfehlers ohne Einnahme der DA folgten der Erwartung des Kontrastes, dass eine hohe Aktivität bei Erhalt der unwahrscheinlichen Belohnung und eine niedrige Aktivierung bei Nichterhalt der sehr wahrscheinlichen Belohnung resultiert.

Der Vergleich der Kontraste ohne<mit Medikation ergab zudem für den rechten occipitalen Kortex, den anterioren Gyrus cinguli und den präfrontalen Kortex signifikante Werte.

Tabelle Nr.14

Übersicht der Aktivierungen des Kontrastes: Prädiktionsfehler im Rahmen der Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

DA = Dopaminagonisten, R = rechts, L = links, Z = Signifikanzniveau, NV = Number of Voxel,
Peak K. = Peak Koordinaten, x/y/z : Montreal Neurological InstitutI-Koordinaten,
P (voxel) <0,001, cluster <0,05, BA = Brodmann Area

Kontrast : Prädiktionsfehlerkontrast		Ohne DA			Mit DA			Ohne > Mit DA		
	R/L	Z	NV	Peak K. x/y/z	Z	NV	Peak K. x/y/z	Z	NV	Peak K. x/y/z
Ventrales Striatum	L	3,6	9	-10/14/-10		n.s.		3,7	17	-10/16/-8
med. orbito-front. Kortex	L	4,3	61	0/44/-20	5,46	296	-2/44/-18		n.s	
Gyrus front. sup. BA 8	L				3,72	17	-20/26/52			
Insula	R		n.s.		4,06	13	36/6/10		n.s.	
Gyrus Cinguli post.	L		n.s.		4,66	230	-6/-56/24		n.s.	
					4,54	104	0/-38/36			
Gyrus Cinguli ant./med.	L	3,7	38	-10/50/20		n.s.		4,1	32	-12/50/16
Gyrus präfrontalis	L	3,38	20	-4/44/6		n.s.		3,5	16	-6/46/6
Gyrus centralis BA 23	R				3,98	33	10/-54/10			
Lobus parietalis inf. BA40	R				3,83	15	50/-56/22			
Gyrus temp.med. BA21	R	4,53	151	44/-48/10						
Gyrus temp. med.	R	4,37	25	56/2/-26						
Gyrus temp. inf BA 20	L	4,31	74	-62/-16/-16						
Gyrus lingualis	R	3,82	38	12/-44/0						
Gyrus Lingualis 17/18	L	4,36	106	-12/-46/0						
Gyrus fusiformis BA 18/19	R				3,27	12	40/-62/-14			
Gyrus occ. medialis BA 18/19	L				3,96	33	-32/-88/16			
Gyrus occ inf. BA 18	L	5,01	815	-12/-102/-2	4,80	565	-16/-94/-18			
		4,45	409	-14/-88/-6						
		3,70	50	-8/-66/14						
	R	4,31	53	20/-72/6	4,65	471	20/-94/6			
		4,16	101	46/-84/6						
Cerebellum	R	3,9	44	26/-52/-32						
	L	3,47	30	-32/-40/-28	3,76	27	-16/-48/-12			

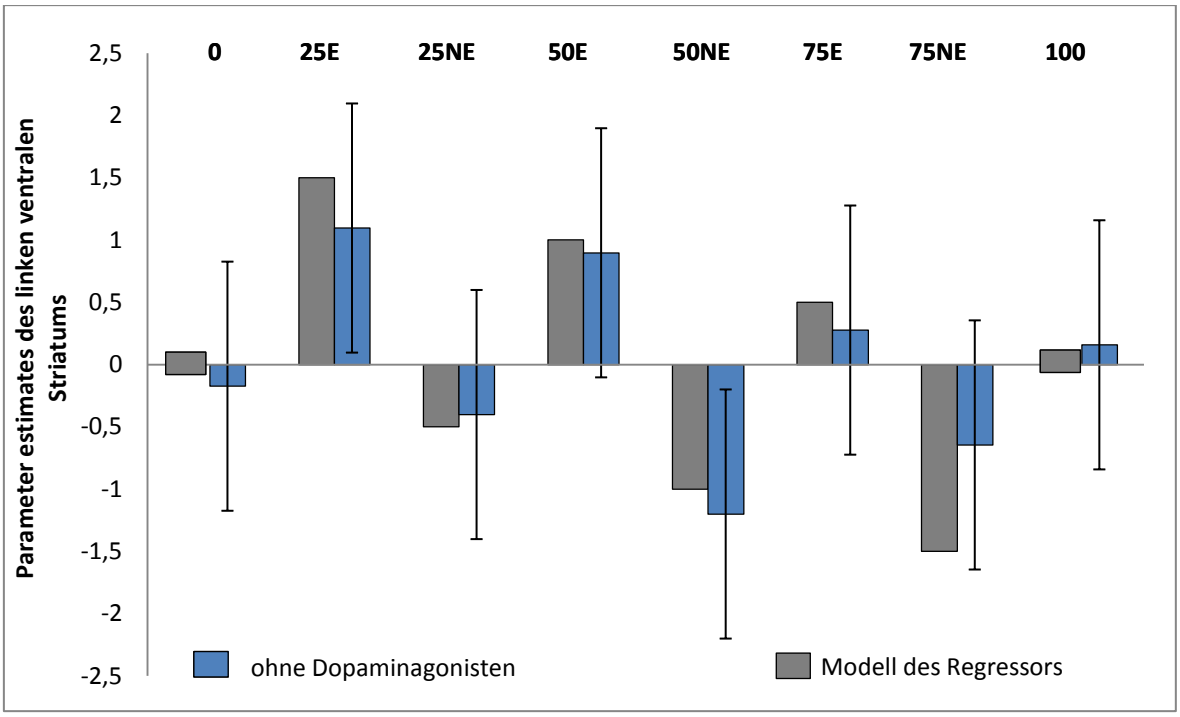


Abbildung Nr.7 Parameter estimates der Gewinnphase ohne Dopaminagonisteneinnahme zur Untersuchung neuronalen Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

Die Abbildung zeigt die geschätzten Werte (parameter estimates) für das linke ventrale Striatum bei verschiedenen Gewinnwahrscheinlichkeiten in der Gewinnphase. Dargestellt sind die geschätzten Werte für die Messungen ohne Dopaminagonisten (blau) und das Modell des Regressors (grau). 0%, 25%, 50%, 75% und 100% stellen die unterschiedlichen Gewinnwahrscheinlichkeiten dar. E= Erhalt des Gewinns, NE= Nicht-Erhalt des Gewinns.

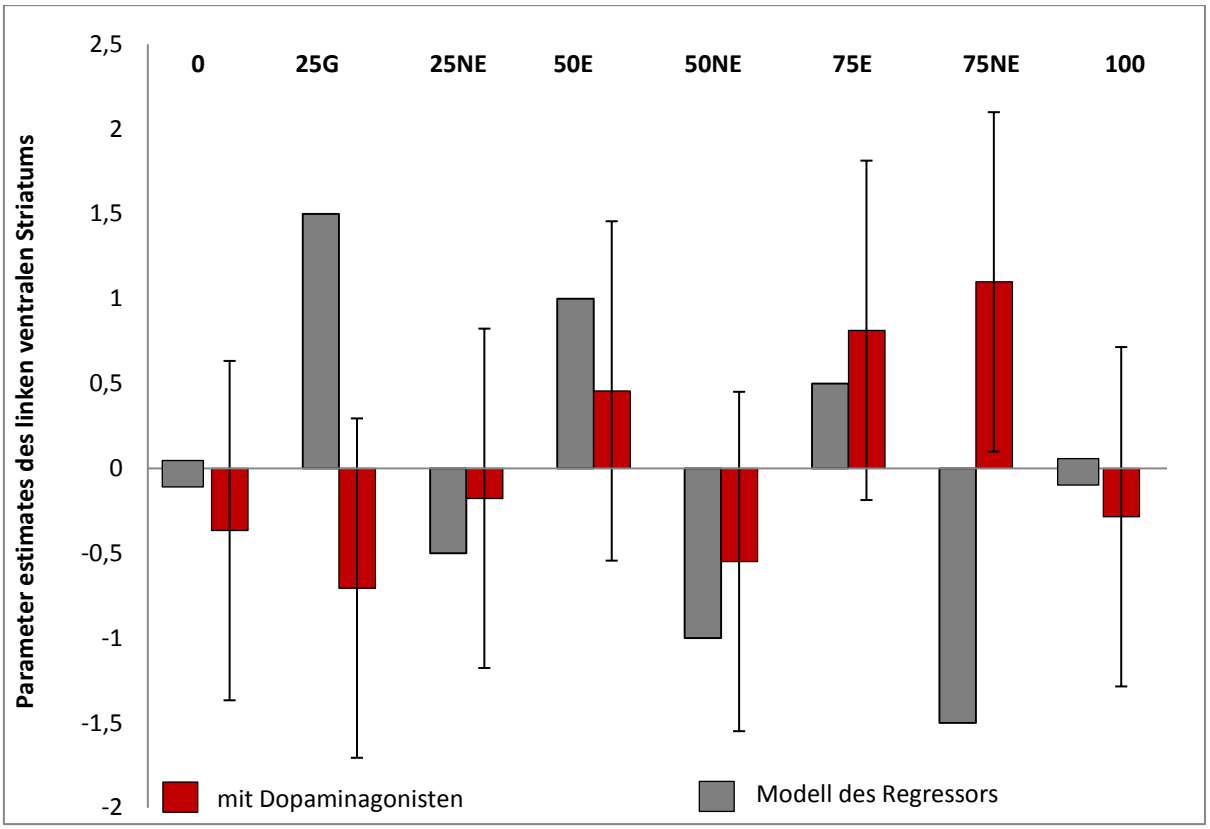


Abbildung Nr.8 Parameter estimates der Gewinnphase unter Dopaminagonisteneinnahme *zur* Untersuchung neuronalen Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

Die Abbildung zeigt die geschätzten Werte (parameter estimates) für das linke ventrale Striatum bei verschiedenen Gewinnwahrscheinlichkeiten in der Gewinnphase.Dargestellt sind die geschätzten Werte für die Messungen mit Dopaminagonisten (rot) und das Modell des Regressors (grau). 0%, 25%, 50%, 75% und 100% stellen die unterschiedlichen Gewinnwahrscheinlichkeiten dar. E= Erhalt des Gewinns, NE= Nicht-Erhalt des Gewinns.

3.5.2.2 Erhalt der Belohnung mit 25% Erhalt > 0% Gewinnwahrscheinlichkeit

Die Auswertung des Vergleiches der Kontraste Erhalt der Belohnung bei 25% > 0% Gewinnwahrscheinlichkeit ergab für die Messungen ohne Einnahme der DA Aktivierungen der Bereiche des linken occipitalen Kortex und für den rechten Gyrus Lingualis. In den Messungen unter Einnahme der DA konnten Aktivierungen im Bereich des rechten Gyrus Lingualis gezeigt werden(siehe Tabelle Nr.15).

Tabelle Nr.15

Übersicht der Aktivierungen des Kontrastes: 25% Erhalt > 0% Gewinnwahrscheinlichkeit *zur* Untersuchung neuronalen Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007

DA = Dopaminagonisten, R = rechts, L = links, Z = Signifikanzniveau, NV = Number of Voxel,
Peak K. = Peak Koordinaten, x/y/z : Montreal Neurological InstitutI-Koordinaten,
P (voxel) <0,001, cluster <0,05, BA = Brodmann Area

Kontrast : 25%<0% Gewinnwahrscheinlichkeit	R/L	Ohne DA Z	Ohne DA NV	Ohne DA Peak K. x/y/z	Mit DA Z	Mit DA NV	Mit DA Peak K. x/y/z	Ohne > Mit DA Z	Ohne > Mit DA NV	Ohne > Mit DA Peak K. x/y/z
Gyrus Lingualis BA 17/18	R				3,42	10	12/-98/2			
Gyrus Lingualis BA 17	R	3,71	30	16/-96/-4						
Occ. Kortex	L	4,19	139	-14/-92/-8						
Gyrus Occ. Med.	R	3,96	51	20/-98/14						

4 Diskussion

Das Ziel der Untersuchung war es mit Hilfe der fMRT einen möglichen Zusammenhang zwischen der therapeutischen Einnahme von Dopaminagonisten und der Entwicklung von pathologischem Glückspielverhalten experimentell abzubilden. Das Experimentaldesign beinhaltete sowohl die Erwartung als auch den Erhalt von Belohnungen. Ein besonderes Interesse galt dem Nucleus Accumbens und dem orbitofrontalen Kortex, Strukturen des mesolimbischen Dopaminsystems. Um eine mögliche Veränderung im Antwortverhalten des Belohnungssystems zu kontrastieren, wurden Messungen mit und ohne Einnahme der Dopaminagonisten durchgeführt.

Bei der Erwartung von Belohnungen zeigte sich eine Aktivität im Nucleus Accumbens nur in den Messungen unter regelmäßiger Einnahme der Dopaminagonisten. Nach Absetzen der Medikation konnte diese Aktivierung nicht gezeigt werden. In der Gewinnphase, also bei Erhalt beziehungsweise Nichterhalt des angekündigten Gewinns, folgten die Aktivierungen nach Absetzen der Medikation dem erwarteten Modell des Prädiktionsfehlers.

Unter Einnahme der DA zeigte sich ein gegensätzliches Bild. Die Strukturen des Belohnungssystems waren bei Nichterhalt der fast schon sicher geglaubten Belohnung am stärksten und nach Erhalt einer sehr unwahrscheinlichen Belohnung am geringsten aktiviert. Dies entspricht einer durch pharmakologische Intervention herbeigeführten Umkehr des Prädiktionsfehlermodells.

4.1 Reaktionszeiten

In einer Reaktionszeitmessung, die im Anschluss an das Belohnungsexperiment aufgezeichnet wurde, konnte unter Einnahme der DA ein beschleunigtes Antwortverhalten gemessen werden. Die Auswertung der Reaktionszeiten während des Belohnungsexperiments ergab für den Vergleich der Messung mit und ohne DA keine statistisch signifikanten Werte. Wie entsprechend der Vorexperimente (Abler et al., 2006) erwartet, konnten jedoch signifikante Unterschiede für die einzelnen Stufen der Gewinnwahrscheinlichkeiten mit und ohne Einnahme der DA ermittelt werden.

Eine vergleichbare Beschleunigung der Reaktionszeiten nach Einnahme von D-Amphetaminen und daraus resultierender vermehrter Dopaminfreisetzung wurde bereits beschrieben (Servan-Schreiber et al., 1998). In vorausgegangenen Studien

konnte eine Beschleunigung der Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Höhe einer Belohnung (Knutson et al., 2001b; Abler, Walter and Erk, 2005) gezeigt werden. Weiterhin ist ein linearer Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit, eine Belohnung zu erhalten und einer Akzeleration der Reaktionszeiten (Abler et al., 2006) bekannt. In einer randomisierten Doppelblindstudie, die die Wirkungsweise von DA auf das Belohnungssystem untersucht, wurde allerdings eine Verlangsamung der Reaktionszeiten unter Einnahme des DA beschrieben (Pizzagalli et al., 2008). Im Unterschied zur vorliegenden Studie erhielten die Probanden eine einmalige Dosis von 0,5 mg des D2-Rezeptor-Agonisten Pramipexol.

Die Beschleunigung der Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Gewinnwahrscheinlichkeit bestätigt die Ergebnisse von Abler et al. (2006). In dieser Studie wurde das gleiche Belohnungsexperiment bei jungen, gesunden Probanden benutzt. Über eine mögliche Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Gewinnhöhe durch den DA kann im vorliegenden Experiment keine Aussage getroffen werden, da der Betrag des Gewinns konstant mit 1,50 Euro festgesetzt war.

Unsere Ergebnisse stimmen nicht mit der Studie von Pizzagalli et al. (2008) überein. Die dort beobachtete Verlangsamung der Reaktionszeiten durch die einmalige Einnahme des DA Pramipexol können wir nicht bestätigen. Anzumerken ist jedoch, dass die Probanden in dieser Studie über Übelkeit als Folge der Medikamenteneinnahme klagten. Diese körperliche Beeinträchtigung könnte als Erklärung für die verlangsamten Reaktionszeiten dienen. Im Gegensatz zur einmaligen Einnahme zeigte die dauerhafte Einnahme eines DA in unserer Studie statistisch signifikanten Beschleunigungen der Reaktionszeiten. Auf Grund der regelmäßigen Einnahme des DA und die Gewöhnung an das Medikament, berichtete keine der Probandinnen über Übelkeit oder Unwohlsein. Die Beschleunigung der Reaktionszeiten kann als vermehrte Motivation, die Belohnung erhalten zu wollen interpretiert werden. Aus der gesteigerten Motivation könnte die beobachtete erhöhte Aktivierung des Belohnungssystems resultieren.

4.2 FMRT- Ergebnisse

4.2.1 Faustschluss

Der Vergleich der Aktivität im Motorcortex in den Messungen mit und ohne Einnahme der DA erreichte auf Grund zu hoher Standardabweichungen keine signifikanten Werte. Anzumerken ist, dass deutlich mehr Regionen in den Messungen ohne Einnahme des DA aktiviert waren. Im Gegensatz zu den Messungen ohne Einnahme der DA konnte keine Stimulation bzw. erhöhte Aktivität des Motorcortex unter Einnahme der DA nachgewiesen werden.

4.2.2 Belohnungsexperiment Erwartungsphase

Der mögliche Zusammenhang zwischen der Einnahme von DA und pathologischem Glückspielverhalten wirft die Fragen auf, ob und wie die Kodierung des Antwortverhaltens, der in die Verarbeitung von Belohnungen und deren Erwartung eingebundenen Strukturen, verändert wird. Um die neuronalen Korrelate bei Erwartung und Erhalt einer Belohnung getrennt auswerten zu können, wurden Regressoren für die Erwartungs- und für die Gewinnphase definiert. Die Erwartungsphase beinhaltete die Präsentation der unterschiedlichen Gewinnwahrscheinlichkeiten. Für jede Wahrscheinlichkeit wurde ein eigener Regressor definiert.

Der modellierte Kontrast für die ansteigenden Wahrscheinlichkeiten bei Erwartung einer Belohnung zeigte nur in den Messungen unter regelmäßiger Einnahme der Medikation statistisch signifikante Aktivierungen im Bereich des lateralen orbitofrontalen Kortex (OFC). Die Werte für den OFC waren in den Messungen ohne Einnahme der DA statistisch nicht signifikant, ebenso der Vergleich der Messungen ohne Medikation mit den Messungen unter DA Einnahme.

Der Vergleich der Bedingungen 100% Gewinnwahrscheinlichkeit mit der Bedingung 0% Gewinnwahrscheinlichkeit zeigte nur unter Einnahme der DA signifikante Aktivierungen des Nucleus Accumbens und des OFC. Die Kontrastierung der Messungen unter DA mit den Ergebnissen der Messungen ohne DA zeigte einen Trend zur verstärkten Aktivierung des Nucleus Accumbens unter DA an.

Teile dieser Ergebnisse replizieren tierexperimentelle Befunde: Nicht nur bei Erhalt (Shidara et al.,1998,Apicella et al.,1991), sondern auch bei der Erwartung (Hollermann,Tremblay,Schultz.,1998;Tremblay,Schultz,1999) einer Belohunung,

konnte im Tierexperiment an Primaten eine eröhte Feuerrate dopaminerger Neuronen im ventralen Striatum und im orbitofrontalem Teil des präfrontalen Kortex festgestellt werden. Die aus dem Tierexperiment bekannten Befunde konnten in einer fMRt Studie an jungen, gesunden Probanden auch für den Menschen bestätigt werden. In der Pilotmessung zum vorliegenden Experiment, beschreiben Abler et al. (2005) einen linearen Aktivitätsanstieg im ventralen Striatum bei ansteigender Gewinnwahrscheinlichkeit.

Ausgehend von der Annahme, dass bei Spielsucht oder in einem Zustand, der zur Spielsucht prädisponiert, wie zum Beispiel die Einnahme eines DA, die Erwartung einer Belohnungen vergleichbar mit dem Verlangen eines Abhängigen nach dem Suchtmittel (Craving) ist, lassen sich folgende Zusammenhänge aufzeigen: In Hinblick auf süchtiges Verhalten beschreiben Volkow et al. (2001) eine verminderte Anzahl an Dopamin D2 Rezeptoren und eine verminderte Ausschüttung von Dopamin bei Substanzabhängigen im Entzug. Eine verminderte Aktivierung des ventralen Striatums konnte sowohl für Kokain (Martinez et al., 2009), als auch für alkoholabhängige Personen (Martinez et al., 2005) bestätigt werden. Diesen hypodynamen Zustand des Dopaminhaushaltes versucht der Abhängige durch Substanzeinnahme auszugleichen (Robbins und Everitt, 1999). In Zusammenhang mit pathologischem Glückspiel ist, analog zur substanzgebundenen Abhängigkeit, eine verminderte Aktivierung des mesolimbischen Belohnungssystems beschrieben worden (Reuter et al., 2005). Während der Substanzeinnahme und bei starkem Verlangen nach der Droge ist der orbitofrontale Kortex bei Abhängigen aktiviert; im Entzug jedoch inaktiviert (Goldstein; Volkow, 2002). Bei Rauchern, die zwölf Stunden abstinent waren und starkes Verlangen nach Nikotin hatten, konnte ein gesteigerter zerebraler Blutfluss unter anderem für den OFC und den Nucleus Accumbens gemessen werden (Wang et al., 2007).

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Zusammenhang mit den Ergebnissen bei Substanzabhängigen und Spielsüchtigen, lassen sich Parallelen beobachten. Die für die Verarbeitung von Belohnungserwartung relevanten Strukturen zeigten nur unter Einnahme der DA eine signifikante Aktivität. Der Vergleich der Messungen unter DA Einnahme mit den Messungen ohne DA für die Bedingungen 100% Gewinnwahrscheinlichkeit gegenüber 0% Gewinnwahrscheinlichkeit zeigt eine erhöhte Aktivierung des Nacc und des OFC

im Trend. In Verbindung mit der Beschleunigung der Reaktionszeiten unter Einnahme der DA kann man die gesteigerte Aktivierung des OFC und des Nacc möglicherweise als eine gesteigerte Erwartung von Belohnungen interpretieren. Die gesteigerte Erwartung kann analog als ein gesteigertes Verlangen die Belohnung zu erhalten gesehen werden, vergleichbar zum Craving bei substanzgebundener Abhängigkeit .

4.2.3 Belohnungsexperiment Gewinnphase

4.2.3.1 Grundlagenforschung zum Prädiktionsfehlermodell

Ausgehend vom Modell des Prädiktionsfehlers, der als die Differenz oder Abweichung zwischen der Wahrscheinlichkeit mit der eine Belohnung vorhergesagt wird und dem tatsächlichen Eintreffen der Belohnung verstanden wird (Sutton und Barto, 1981), zeigte die Auswertung der Messungen für die Gewinnphase des Belohnungsexperimentes ohne DA die erwarteten Aktivierungen. Die stärkste Signalaktivität konnte im ventralen Striatum bei Erhalt einer sehr unwahrscheinlichen Belohnung detektiert werden. Dies entsprach im verwendeten Paradigma dem Gewinn des Geldes bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 25%. Die geringste Signalaktivität für diese Regionen wurde bei Nichterhalt einer fast sicher geglaubten Belohnung, in diesem Fall das Ausbleiben des Geldgewinns trotz korrekten Tastendrucks bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 75%, gemessen.

Unter regelmäßiger Einnahme der DA zeigte sich ein der Theorie des Prädiktionsfehlers entgegengesetztes Aktivitätsmuster. So konnte die höchste Signalaktivität bei Nichterhalt des Geldes trotz richtigen Tastendrucks mit einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 75%, und die geringste Aktivität bei Erhalt des Geldes bei richtigem Tastendruck mit einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 25% gemessen werden. Außerdem konnte eine zur Prädiktionsfehlertheorie passende Aktivität des medialen orbitofrontalen Kortex, sowohl ohne DA als auch unter Einnahme der DA, gemessen werden.

Was hier gezeigt wurde, bestätigt Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien: Dort wurde eine phasische Aktivitätszunahme der Regionen des dopaminergen Belohungssystems, insbesondere des ventralen Striatums, bei Erhalt einer unwahrscheinlichen Belohnung gezeigt, die der Theorie des positiven Prädiktionsfehlers folgt (Hollermann, Schultz, 1998, Schultz 1998; Schultz 2007).

Den Zusammenhang zwischen Vorhersagbarkeit einer Belohnung und Antwortverhalten des Belohnungssystems beschreibt auch bereits Berns et al. (2001) in einer Studie mit Hilfe der fMRT beim Menschen. Berns berichtet darüber, dass nach dem Erhalt einer unerwarteten Belohnung, ein dem Modell des positiven Prädiktionsfehlers entsprechendes Antwortverhalten des dopaminergen Belohungssystems folgt. Fiorillo et al. (2003) konnten einen linearen Zusammenhang zwischen dem Prädiktionsfehler und der phasischen Dopaminantwort im Tierexperiment herausarbeiten. Das Antwortverhalten des dopaminergen Belohnungssystems bei negativen Prädiktionsfehlern ist in einer dieser Arbeit vorausgegangenen Studie von Abler et al. (2005) beim Menschen beschrieben.

4.2.3.2 Pathologisches Glückspiel in der fMRT

Die beschriebenen Regionen, die in der vorliegenden Studie durch DA Einnahme einem veränderten Aktivierungsmuster folgten, zeigten sich auch bei pathologischen Spielern verändert. Eine Studie an Patienten, die ein pathologisches Glücksspielverhalten aufwiesen, zeigte eine verminderte Aktivität des ventralen Striatums und des ventromedialen präfrontalen Kortex (Reuter et al., 2005) in der fMRT. Das Probandenkollektiv setzte sich aus zwölf pathologischen Spielern und zwölf jungen, gesunden Probanden zusammen. Die Aufgabe bestand darin, zwischen zwei verdeckten Karten auszuwählen. War die ausgewählte Karte in roter Farbe, konnte ein Euro pro Karte gewonnen werden. Im Falle einer schwarzen Karte wurde ein Euro vom Gewinn abgezogen. Ein direkter Vergleich der beiden Gruppen zeigte eine geringere Aktivierung des ventralen Striatums bei den Spielern. Weiterhin konnte nur in der Gruppe der gesunden Probanden Aktivitäten im ventromedialen präfrontalen Kortex (VMPFC) gemessen werden.

Auch in Studien von Potenza et al. (2003a, 2003b) konnten verminderte Aktivierungen des VMPFC bei Spielsüchtigen beschrieben werden. Bei der Durchführung des Stroop Tests, in dem Farbwörter in kongruenter und inkongruenter Druckfarbe dargestellt werden, zeigte die Gruppe der pathologischen Spieler wiederum erniedrigte Aktivität des VMPFC (Potenza et al., 2003a). Die Ergebnisse unterstützen Daten einer vorausgegangenen Studie von Potenza et al. (2003b). In dieser Arbeit wurden den Probanden

Glückspielsequenzen über eine Videobrille im Scanner präsentiert. Die Gruppe der Spieler zeigte im Vergleich zu der Gruppe der Gesunden eine verminderte Aktivität unter anderem im Bereich des VMPFC. Eine verminderte Aktivierung des VMPFC steht möglicherweise in Zusammenhang mit Störungen der Impulskontrolle: In einer computergestützten Aufgabe zur Entscheidungsfindung erreichten Patienten mit Läsionen des PFC und Personen mit bekanntem chronischem Amphetaminabusus vergleichbar suboptimale Ergebnisse in der Entscheidungsfindung. Weiterhin benötigten sie signifikant längere Zeiten, um diese Entscheidung zu treffen (Rogers et al.,1999). Eine verminderte Aktivität des ventralen Striatum wurde auch in Zusammenhang mit Drogenabhängigkeit gezeigt (Volkow et al., 2002). Volkow beschreibt eine verminderte Dopaminfreisetzung und eine verminderte Anzahl an Dopaminrezeptoren bei Substanzabhängigen im Entzug. Dieses Defizit wird versucht, durch Substanzeinnahme auszugleichen (Robbins und Everitt, 1999; Volkow et al.,2002).

4.2.3.3 Pathologisches Glückspiel in Zusammenhang mit therapeutischer Dopaminagonisten Einnahme

Das Auftreten von pathologischem Glücksspiel in Zusammenhang mit der therapeutischen Einnahme von DA ist nicht nur bei Patienten, die auf Grund einer Parkinson Erkrankung (Dodd et al., 2005; Gallagher et al., 2007; Voon et al., 2007) eine hochdosierte Therapie erhielten, bekannt. Auch bei RLS-Patienten (Driver-Dunkley et al., 2007; Tippmann-Peickert et al., 2007), die mit einer niedrig dosierten Therapie behandelt wurden, sind Fälle beschrieben worden. In einem Zeitraum von 2 Jahren beobachteten Dodd et al. (2005) elf Fälle von neuaufgetretenem pathologischem Glückspiel unter DA Einnahme. Nach Absetzen der Medikation bildete sich der Drang zu Spielen vollständig zurück. Gallagher et al. (2007) beschreiben ein häufigeres Auftreten von pathologischem Glückspiel bei Personen, die zur Behandlung des Morbus Parkinson DA einnahmen, als in der Gesamtpopulation. Interessanterweise waren 75% der betroffenen Patienten männlichen Geschlechts. Voon et al. (2007) berichten über ein möglicherweise erhöhtes Risiko Glückspielverhalten zu entwickeln, bei einer frühen Manifestation des Morbus Parkinson, hohen Werten für Novelty Seeking (NS) und oder einer positiven Familienanamnese für Alkoholabusus.

Problematisch ist für die betroffenen Patienten der Verlust von Geld, in Einzelfällen von bis zu 140.000 US-Dollar (Tippmann-Peickert et al., 2007), sowie die Folgen des finanziellen und sozialen Abstiegs. Die Ausprägung des Glückspielverhaltens begann entweder nach dem Start der Therapie mit DA oder in Folge einer Dosiserhöhung. Nach Absetzten der Mediaktion bildete sich die Symptomatik vollständig zurück. Diese Beobachtungen erhärten den Verdacht, dass eine Therapie mit DA eine reversible Prädisposition zur Entwicklung von pathologischem Glücksspiel verursachen kann.

4.2.3.4 Experimentelle pharmakologische Intervention mit Dopaminagonisten in der fMRT

Aktuell gibt es nur sehr wenige Studien, die eine durch DA induzierte Beeinflussung des Belohnungssystems untersucht haben. Weiterhin liegen keine experimentellen Daten zur Wirkungsweise bei dauerhafter Einnahme der Medikamente vor. Deshalb bestand ein Interesse die Wirkung von DA bei dauerhafter Einnahme auf das Belohnungssystem experimentell abzubilden.

In einer placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an jungen gesunden Probanden die, analog zu einer Studie von Pizzagalli et al. (2008), einmalig 0,5 mg Pramipexol erhielten, beschreibt Riba (Riba et al., 2008) Veränderungen in Risikoverhalten der Probanden und in der Aktivität des ventralen Striatums. Nach Präsentation von zwei grau unterlegten Zahlen (25 und 5). veränderte sich die Farbe der Zahl, nach dem Drücken der korrespondierenden Taste, in rot oder grün. Grün stand für Gewinn des Betrages in Cent, Rot für den Verlust. Zusätzlich wurden sogenannte “boost-trial” programmiert, in denen der Gewinn in dieser Runde verdoppelt wurde. Die Pramipexolgruppe neigte in diesem Experiment zu ausgeprägterem Risikoverhalten nach den “boost-trials”. Die Analyse der funktionellen Daten zeigte eine starke Verminderung der Aktivität des ventralen Striatums in der Pramipexolgruppe

Pathologische Spieler folgen irrationalen Spielstrategien, um Gewinne zu erzielen, unter anderem aber auch, um die verlorenen Geldbeträge wiederzuerhalten. Ein weiteres Merkmal ist das Ignorieren der negativen Konsequenzen, die aus dem Verhalten resultieren. Die regelmäßige Einnahme von DA könnte in Verbindung mit einem veränderten Antwortverhalten des dopaminergen Belohnungssystems auf Erhalt und Verlust von Belohnungen stehen. Als pharmakologischen

Mechanismus postulierten Pizzagalli et al. (2008) eine negativen Rückkopplungsmechanismus, der durch die dysproportional starke Stimulation des D3 Rezeptors bei DA Einnahme verursacht wird. Es resultiert eine verminderte phasische Feuerrate der Dopaminneuronen.

In einer doppeltverblindeten Studie (Pizzagalli et al., 2008) erhielten die Probanden entweder 0,5mg Pramipexol oder ein Placebo. Über ein Display wurde ein mundloses Gesicht dargestellt. Als Zielreiz wurde entweder ein großer oder ein kleiner Mund dargestellt. Nach der Präsentation sollte die dem Zielreiz zugeordnete Taste korrekt gedrückt werden. Der Zielreiz wurde in 40% der Fälle mit einem Geldgewinn von 20 Cent honoriert. Die zwei unterschiedlichen Zielreize wurden im Gewinnverhältnis von 30:10 gestaltet. Unter Einnahme der geringen Dosis Pramipexol verlangsamte sich die motorische Antwort in einem einfachen Reaktionszeittest im Vergleich zur Kontrollgruppe. Außerdem zeigte die Pramipexolgruppe eine signifikant geringer ausgeprägte Antworttendenz für den Zielreiz, der mit einer höheren Belohnung verknüpft war, als die Kontrollgruppe.

Die Auswertung der funktionellen Daten der Gewinnphase unserer Studie in den Messungen ohne Einnahme der DA stimmt mit dem angenommenen Regressionsmodell und vorausgegangenen Arbeiten (Abler et al., 2006) sehr gut überein. Die Ergebnisse des Prädiktionsfehlerkontrastes unter DA weichen jedoch entscheidend vom Modell ab. Im der Studie von Pizzagalli et al. (2008) hatten die Probanden im Belohnungsexperiment nur Aufgaben zu bearbeiten, die einen positives Feedback lieferten. Das in unserer Arbeit verwendete Belohnungsexperiment enthielt Bedingungen, die sowohl die behaviorale Antwort auf den negativen, als auch den positiven Prädiktionsfehler abfragten. Ein wesentlicher Unterschied zur Studie von Pizzagalli ist die chronische Einnahme des DA bei den Probandinnen im Gegensatz zu einer geringen Einmaldosis. So klagten die Probanden in der Studie von Pizzagalli nach Einnahme der Einmaldosis Pramipexol über Übelkeit. Weiterhin sei auf einen unterschiedlichen Wirkstoffspiegel im Organismus bei einmaliger und dauerhafter Einnahme von Medikamenten hingewiesen. Das von Pizzagalli et al. (2008) postulierte und durch präsynaptische Autorezeptorstimulation hervorgerufene verminderte Antwortverhalten des Dopaminsystems unter DA Einnahme können wir nicht bestätigen. Besonders für die hohen Prädiktionsfehler (Nichterhalt der Belohnung bei 75% Gewinnwahrscheinlichkeit und Erhalt der Belohnung bei 25%

Gewinnwahrscheinlichkeit) zeigten sich deutliche Aktivierungen im Bereich des ventralen Striatums, die sich dem vorausgesetztem Modell entgegengesetzt verhielten. Diese veränderte, beziehungsweise umgedrehte Kodierung des Prädiktionsfehlers kann als Folge der pharmakologischen Intervention mit DA interpretiert werden. Vorausgesetzt ein stärkeres Signal im dopaminergen Belohnungssystem führt zu einer Steigerung des Lernverhaltens in Bezug auf die daraus folgenden Handlungen, ein abgeschwächtes Signal zu einer Auslöschung oder verminderten Ausprägung des Verhaltens, dann zeigen die Ergebnisse eine mögliche Prädisposition zu dysfunktionalem Verhalten in Verbindung mit belohnungsbezogenem Lernen unter Einnahme von DA. Die starke Aktivierung des ventralen Striatums, jedoch mit umgekehrt kodierten Antwortverhalten, könnte sich in Veränderungen der behavorialen Antwort der Betroffenen äußern.

In Bezug auf das ausschließlich weibliche Probandenkollektiv der vorliegenden Arbeit, sei auf die die erhöhte Prävalenz der männlichen Bevölkerung in der Entwicklung von pathologischem Glückspiel bei Morbus Parkinsonpatienten unter DA Therapie hingewiesen (Gallagher et al., 2007).

Trotz der veränderten Aktivierung des ventralen Striatums unter chronischer Einnahme der DA, zeigte keine der Probandinnen Hinweise auf das Vorhandensein von pathologischem Glückspiel. In Verbindung mit den Studien von Reuter et al. (2005) und Potenza et al. (2003a; 2003b) scheint das gleichzeitige Auftreten von verminderter Aktivität im ventralen Striatum und im medialen orbitofrontalen Kortex charakteristisch für das Auftreten von pathologischem Glückspiel zu sein. Die normale Aktivität des orbitofrontalen Kortex, auch unter Einnahme der DA, könnte ein Teil der Erklärung sein, wieso keine der Probandinnen pathologisches Glücksspielverhalten aufwies. Die normale Aktivität im OFC könnte als möglicher Schutzmechanismus angesehen werden, der die Ausprägung der Impulskontrollstörung unterdrückt. Man kann also nicht davon ausgehen, dass die Einnahme der DA, mit der Folge einer veränderten Aktivität bei der Verarbeitung von Erhalt und Verlust von Belohnungen, allein zur tatsächlichen Veränderung des Verhaltens führt.

4.3 Klinik-Implikationen

Für den klinischen Alltag wäre es sinnvoll, die Patienten und auch die Angehörigen über mögliche Nebenwirkungen der Therapie mit DA zu informieren

und für Veränderungen im Verhalten der Patienten zu sensibilisieren. Denn oft erkennen die Betroffenen nicht den Zusammenhang zwischen der Einnahme der Medikamente und dem Auftreten von Störungen der Impulskontrolle (Driver-Dunkley et al., 2007). Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass nicht nur bei Neubeginn einer Therapie, sondern auch bei Dosiserhöhungen Änderungen des Verhaltens auftreten können, die auf die eingenommenen Medikamente zurückzuführen sein können. Die Therapie mit DA führt bei RLS-Patienten zu einer Besserung der klinischen Symptomatik des Krankheitsbildes. Unbehandelt haben die Betroffenen einen hohen Leidensdruck, da durch die gestörte Nachtruhe auch die Aktivitäten am Tag stark beeinträchtigt sind. Bei der Behandlung des RLS ist neben der pharmakologischen Therapie die nicht-pharmakologische Therapie von großer Bedeutung. Die ausreichende Einhaltung der sogenannten Schlafhygiene mit regelmäßiger Nachtruhe unter Vermeidung von Koffein, Alkohol, schweren Mahlzeiten vor dem Schlafengehen sowie weiteren Maßnahmen wie Aktivitätsreduktion in den Abendstunden oder Schlafen in einer spezifisch dafür vorgesehenen Räumlichkeit (Kassubek und Unrath, 2009) stellt eine wichtigen Bestandteil zur Linderung der Symptome dar. Wenn Patienten schon vor der angedachten Therapie mit DA zu pathologischem Glückspiel neigen, besteht im Rahmen der Behandlung des RLS die Möglichkeit, unter Beachtung des Nebenwirkungsprofil, auf niederpotente Opioide wie Tramadol oder Tilidin zurückzugreifen. Außerdem wäre ein Screening mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens vor Beginn der Therapie mit DA, welches die aktuellen Gewohnheiten zum Glückspielverhalten abfragt, durchzuführen und im Verlauf der Therapie regelmäßig zu wiederholen, um eventuelle Veränderungen im Verhalten frühzeitig zu erkennen.

5 Zusammenfassung

Eine wichtige Voraussetzung für die Entscheidungsfindung ist die die korrekte Einschätzung einer Belohnung in ihrer Wertigkeit und Vorhersagbarkeit. Für die Motivation eine Handlung auszuführen und Lernvorgänge sind Belohnungen von entscheidender Bedeutung. Tierexperimentelle Studien an Affen konnten das Catecholamin Dopamin als vermittelnden Botenstoff identifizieren. Als kodierende Gehirnregionen wurde das mesolimbisch-mesokortikale Dopaminsystem beschrieben. So konnten funktionelle Verbindungen der dopaminergen Neuronen des ventralen Tegmentums mit dem ventralen Striatum und dem orbitofrontalem Kortex nachgewiesen werden. Patienten, die auf Grund eines Morbus Parkinson oder eines idiopathischen Restless Legs Syndroms, regelmäßig Dopaminagonisten einnahmen, zeigten gehäuft neu aufgetretene Störung der Impulskontrolle. Der ätiologische Zusammenhang zwischen der Einnahme von Dopaminagonisten und der Entwicklung von pathologischem Glücksspiel ist weitesgehend ungeklärt. Die funktionelle Magnetresonanztomographie stellt eine nichtinvasive Möglichkeit dar, das Dopaminsystem mit Hilfe von Belohnungsaufgaben abzubilden. Belohnungsaufgaben bilden die bei der Entwicklung von pathologischem Glückspiel relevanten Prozesse ab und können mit dem physiologischen Antwortverhalten bei gesunden Probanden verglichen werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die neuronalen Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation zu untersuchen und einen möglichen Unterschied in der Kodierung des Antwortverhaltens bei Erhalt und Ausbleiben einer angekündigten Belohnung zu beobachten. Dafür wurden zwölf weibliche Restless Legs Syndrom Patienten gebeten, ein Glückspiel, in dem Geld gewonnen werden konnte, zu bearbeiten. Die Messungen wurden einmal unter regelmäßiger Einnahme eines Dopaminagonisten und ein zweites Mal nach Absetzten der Medikation durchgeführt. Im Focus der Untersuchung stand das Antwortverhalten des Belohnungssystems auf Erhalt und Ausbleiben einer mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit angegebenen Belohnung. In der Erwartungsphase zeigte sich nur unter Einnahme der Dopaminagonisten Aktivität im linken ventralen Striatum. Der Vergleich der Messungen ohne und mit Dopaminagonisten zeigte eine stärkere Aktivierung unter Einnahme der Dopaminagonisten im Trend. In der

Gewinnphase wurden die aus Voruntersuchungen bekannten Regionen, das ventrale Striatum und der orbitofrontale Kortex, ohne Einnahme der Medikamente zuverlässig aktiviert und folgten dem erwarteten Aktivierungsmuster. Die Messungen unter Einnahme der Dopaminagonisten zeigten ein dem Modell des Prädiktionsfehlers entgegengesetztes Aktivierungsmuster. So war die stärkste Aktivität bei Nichterhalt des Geldbetrages bei 75% Gewinnwahrscheinlichkeit und die geringste bei Erhalt des Geldes bei einer Gewinnwahrscheinlichkeit von 25% zu finden. Ergebnisse von Studien mit Einmalgaben einer niedrigen Dosis des Dopaminagonisten Pramipexol, die eine verminderte Aktivität des Belohnungssystems und verlangsamte Reaktionszeiten unter Einwirkung des Dopaminagonisten beschreiben, können wir nicht bestätigen. So konnten wir beschleunigte Reaktionszeiten unter Dopaminagonisteneinnahme in einer im Anschluss an das Experiment durchgeführten Reaktionszeitmessung zeigen. Des Weiteren konnten wir eine normale Aktivität des präfrontalen Kortex, auch unter Einnahme der Medikamente messen. In Studien konnte ein Zusammenhang zwischen pathologischem Glückspielverhalten und einer verminderten Aktivität des ventralen Striatums und des ventromedialen präfrontalen Kortex beschrieben werden. Die normale Aktivität des präfrontalen Kortex könnte als Erklärung dienen, wieso keine der Probandinnen Hinweise auf pathologisches Glückspielverhalten zeigte. Die veränderte Verarbeitung von Belohnungsreizen unter Einnahme von Dopaminagonisten, im Besonderen das umgekehrte Aktivierungsmuster des Belohnungssystems in Bezug auf die Verarbeitung des positiven und negativen Prädiktionsfehlermodells, kann als neuronales Korrelat für die Entwicklung von pathologischem Glückspielverhalten unter Dopaminagonisteneinfluss interpretiert werden.

6 Literaturverzeichnis

[1] Abler B, Walter H, Erk S: Neural correlates of frustration.
Neuroreport 16: 669-672 (2005)

[2] Abler B, Walter H, Erk S, Kammerer H, Spitzer M: Prediction error as a linear function of reward probability is coded in human nucleus accumbens.
Neuroimage 31: 790-795 (2006)

[3] Allen RP, Earley CJ: The role of iron in restless legs syndrome.
Mov Disord Suppl 18: 440-448 (2007)

[4] Allen RP, Pichetti D, Henning WA: Restless-Legs-Syndrom: diagnostic criteria, special considerations and epidemiology. A report from the restless legs syndrom diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health.
Sleep Med 4: 101-119 (2003)

[5] Apicella P Ljungberg T, Scarnati E, Schultz W: Responses to reward in monkey dorsal and ventral striatum.
Exp Brain Res 85: 491-500 (1991)

[6] Ashburner J, Friston KJ: Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp 7: 254-266 (1999)*

[7] Beck AT, Rush J, Shaw B, Emery G: Kognitive Therapie der Depression. Psychologie Verlags Union, Weinheim, S. 41-51 (1992)

[8] Blood AJ, Zatorre RJ: Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion.
Proc Natl Acad Sci USA 98: 11818-11823 (2001)

[9] Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P: Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses.
Neuron: 619-639 (2001)

[10] Chernoloz O Mansari ME, Blier P: Sustained Adminstration of Pramipexole Modifies the Spontaneous Firing of Dopamine, Norepinephrine, and Serotonin Neurons in the Rat Brain.
Neuropsychopharmacology (2008)

[11] Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog E: Pathological Gambling Caused by Drugs Used to Treat Parkinson Disease.
Arch Neurol 62: 1-5 (2005)

[12] Driver-Dunckley E, Noble BN, Hentz JG, Evidente VGH, Caviness JN, Parish J, Krahn L, Adler CH: Gambling and Increased Sexual Desire with Dopaminergic Medications in Restless Legs Syndrome.
Clinical Neuropharmacology 30: 249-255 (2007)

[13] Elliott R, Newman JL, Longe OA, Deakin JF: Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study.
J Neurosci 23: 303-307 (2003)

[14] Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging:a general linear approach.
Hum Brain Mapp 2: 189-210 (1995)

[15] Friston KJ, Josephs O, Zarahn E, Holmes AP, Rouquette S, Poline J: To smooth or not to smooth?Bias and efficiency in fMRI time-series analysis.
Neuroimage 12: 196-208 (2000)

[16] Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R: Movement related effects in fMRI time-series.
Magn Reson Med 35: 346-355 (1996)

[17] G Meyer: Glücksspiel - Zahlen und Fakten Jahrbuch Sucht Suchtfragen DHf. Geesthacht: Neulang Verlag, 2007.

[18] Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag S: Pathological Gambling in Parkinson's Disease: Risk Factors and Differences from Dopamine Dysregulation. An Analysis of Published Case Series.
Movement Disorders 22: 1757–1763 (2007)

[19] Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F: Beck-Depressions-Inventar (BDI),Testhandbuch. Hans Huber, Bern (1995)

[20] Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W: Influence of reward expectation on behavior-related neuronal activity in primate striatum.
J Neurophysiol 80: 947-963 (1998)

[21] Hollermann JR, Schultz W: Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning.
Nat Neurosci 1: 304-309 (1998)

[22] Iranzo A, Comella CL, Santamaria J, Oertel W: Restless legs syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases of the central nervous system.
Mov Disord Suppl 18, 424-430 (2007)

[23] Joyce JN, Woolsey C, Ryoo H, Borwege S, Hagner D: Low dose pramipexole is neuroprotective in the MPTP mouse model of Parkinson's disease, and downregulates the dopamine transporter via the D3 receptor.
BMC Biology 2: 1-12 (2004)

[24]. Kassubek J,. Unrath A: Unruhige Beine, unruhige Nächte: leidet Ihr Patient an einem Restless Legs Syndrom?"
MMW - Fortschritte der Medizin: 151: 65-69 (2009)

[25] Kessler J, Calabrese P, Kalbe E, Berger F: DemTect. Ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik.
Psycho 6: 343-347 (2000)

[26] Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D: Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens.
J Neurosci 21: RC159 (2001)

[27] Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D: Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI.
Neuroreport 12: 3683-3687 (2001)

[28] Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, Hommer D: FMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task.
Neuroimage 12: 20-27 (2000)

[29] Ljunberg T, Apicella P, Schultz W: Responses of monkey dopamin neurons during learning of behavorial reactions.
J Neurophysiol 67: 145-163 (1992)

[30] O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ: Neural responses during anticipation of a primary taste reward.
Neuron 33: 815-826 (2002)

[31] Oertel WH, Trenkwalder C, Zucconi M, Benes H, Borreguero DG, Bassetti C, Partinen M, Ferini-Strambi L, Stiasny-Kolster K: State of the art in restless legs syndrome therapy: practice recommendations for treating restless legs syndrome. *Mov Disord Suppl 18, 466-475 (2007)*

[32] Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P: Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields.
Magn Reson Med 14: 68-78 (1990)

[33] Petry NM, Stinson FS, Grant BF: Comorbidity of DSM IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and related conditions.
J Clin Psychiatry 66: 564 –574 (2005)

[34] Pizzagalli DA, Eden Evins A, Cowman Schetter E, Frank MJ, Pajtas PE, Santesso DL, Culhane M: Single dose of a dopamine agonist impairs reinforcement learning in humans: Behavioral evidence from a laboratory-based measure of reward responsiveness.
Psychopharmacology 196: 221-232 (2008)

[35] Potenza MN, Leung HC, Blumberg HP, Peterson BS, Fulbright RK, Lacadie CM, Skudlarski P, Gore JC: An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers.
Am J Psychiatry Nov;160: 1990-1994 (2003a)

[36] Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, Fulbright RK, Lacadie CM, Wilber MK, Rounsaville BJ, Gore JC, Wexler BE: Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study.
Arch Gen Psychiatry 60: 828-836 (2003b)

[37] Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness,the Edinburgh inventory.
Neuropsychologia 9: 97-113 (1971)

[38] Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Gläscher J, Büchel C: Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system.
Nat Neuroscix 8: 147-148 (1971)

[39] Riba J, Krämer UM, Heldmann M, Richter S, Münte TF: Dopamine Agonist Increases Risk Taking but Blunts Reward-Related Brain Activity.
PLoS ONE 3: e2479 (2008)

[40] Rilling J, Gutman D, Zeh T, Pagnoni G, Berns G, Kilts C: A neural basis for social cooperation.
Neuron 35: 395-405 (2002)

[41] Romo R, Schultz W: Dopamine neurons of the monkey midbrain: contingencies of responses to active touch during self-initiated arm movements.
J Neurophysiol 63: 592-606 (1990)

[42] Servan-Schreiber D, Carter CS, Bruno RM, Cohen JD: Dopamine and the mechanisms of cognition: Part II. D-amphetamine effects in human subjects performing a selective attention task.
Biol Psychiatry 43: 723-729 (1998)

[43] Shidara M, Aigner TG, Richmond BJ: Neuronal signals in the monkey ventral striatum related to progress through a predictable series of trials.
J Neurosci 18: 2613-2625 (1998)

[44] Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M: Changes in brain activity related to eating choclate:from pleasure to aversion.
Brain 124: 1720-1733 (2001)

[45] Sutton RS, Barto: Toward a modern theory of adaptive networks: expectation and prediction.
Psychol Rev 88: 135-170 (1981)

[46] Talairach J Tournoux P: Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. Thieme, Stuttgart (1988)

[47] Tippmann-Peickert M Park JG, Boeve BF, Shepard JW, Silber MH: Pathologic gambling in patients with restless legs syndrome treated with dopaminergic agonists.
Neurology 68: 301-303 (2007)

[48] Tremblay L, Schultz W: Reward-related neuronal activity during go-nogo task performance in primate orbitofrontal cortex.
J Neurophysiol 83: 1864-1876 (2000)

[49] Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS: The restless legs syndrome.
Lancet Neurol 8: 465-475 (2005)

[50] Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, Duff-Canning S, Lang AE, Zurowski M: Factors Associated With Dopaminergic Drug–Related Pathological Gambling in Parkinson Disease.
Arch Neurol 64: 212-216 (2007)

[51] Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons.
J Neurophysiol 80: 1-27 (1998)

[52] Schultz W: Responses of midbrain dopamin neurons to behavioral trigger stimuli in the monkey.
J Neurophysiol 56: 1439-1461 (1986)

[53] WHO Weltgesundheitsorganisation ICD 10 , F63

[54] Winkelmann J: Genetics of restless legs syndrome.
Curr Neurol Neurosci Rep 3: 211-216 (2008)

[55] Worsley KJ Friston KJ: Analysis of fMRI time-series revisited–again.
Neuroimage 2: 173-181 (1995)

[56] Zimmermann P, Fimm B: Testbatterie zur Erfassung von Aufmerksamkeitsstörungen. Herzogenrath, Germany (1993)

[56] Zuckerman M: Behavioural Expressions and Biosocial Bases of Sensation Seeking. Cambridge Univ. Press, New York (1994)

7 Anhänge

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung Nr.1 Darstellung des Belohnungsexperiments zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.18

Abbildung Nr.2 Gewichtung der Regressoren der Erwartungsphase zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.23

Abbildung Nr.3 Gewichtung der Regressoren des Prädiktionsfehlerkontrastes *zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit und ohne dopaminerge Medikation* am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.23

Abbildung Nr.4 Signalverläufe im Faustschlussexperiment im Rahmen des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.30

Abbildung Nr.5 Darstellung der Reaktionszeiten des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung der neuronalen Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.32

Abbildung Nr.6 Parameter estimates der Erwartungsphase zur Belohnungsexperimentes zur Untersuchung der neuronalen Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.34

Abbildung Nr.7 Parameter estimates der Gewinnphase ohne Dopaminagonisteneinnahme *zur* Untersuchung neuronalen Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.41

Abbildung Nr.8 Parameter estimates der Gewinnphase unter Dopaminagonisteneinnahme zur Untersuchung neuronalen Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.42

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle Nr.1 Übersicht der Probandinnen des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.9

Tabelle Nr.2 Übersicht der verwendeten Fragebögen und Skalen zum Screening im Rahmen des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.12

Tabelle Nr.3 Regressoren der Erwartungsphase des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.24

Tabelle Nr.4 Regressoren der Gewinnphase des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.24

Tabelle Nr.5 Ergebnisse der Fragebögen und Skalen zur Überprüfung der Ausschlusskriterien des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.25

Tabelle Nr.6 Übersicht der Ergebnisse der Fragebögen zur Überprüfung der Samples des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.26

Tabelle Nr.7 Übersicht der Werte der post-scan Reaktionszeitüberprüfung des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.27

Tabelle Nr.8 Ausprägung der RLS-Symptomatik auf einer visuellen Analogskala der Probandinnen des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.28

Tabelle Nr.9 Übersicht der Aktivierungen des Faustschlussexperimentes Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.29

Tabelle Nr.10 Übersicht der Reaktionszeiten während des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung der neuronalen Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.31

Tabelle Nr.11 Übersicht der Aktivierungen des Kontrastes: Ansteigende Erwartung im Rahmen des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.35

Tabelle Nr.12 Übersicht der Aktivierungen des Kontrastes: 100% > 0% Gewinnwahrscheinlichkeit im Rahmen des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.36

Tabelle Nr.13 Übersicht der Aktivierungen des Regressors 100% Gewinnwahrscheinlichkeit im Rahmen des Belohnungsexperimentes zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.38

Tabelle Nr.14 Übersicht der Aktivierungen des Kontrastes: Prädiktionsfehler im Rahmen der Untersuchung neuronaler Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.40

Tabelle Nr.15 Übersicht der Aktivierungen des Kontrastes: 25% Erhalt > 0% Gewinnwahrscheinlichkeit *zur* Untersuchung neuronalen Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2006-2007 S.43

7 Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Dem Ärztlichen Direktor der Abteilung Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III des Universitätsklinikums Ulm **Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer** für die Möglichkeit diese Arbeit in seiner Abteilung anfertigen zu können.

Mein besonderer Dank gilt **PD Dr. Birgit Abler** für die Überlassung des Themas und die sehr gute Betreung. Für die stetige Unterstützung und Motivation, auch in schwierigen Phasen der Auswertung und Fertigstellung der Arbeit, möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. Jan Kassubek danke ich für die Planung und Durchführung der Probandenrekrutierung und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes in seiner Abteilung.

Dr. med Alexander Unrath für die Möglichkeit in der Sprechstunde für Bewegungsstörungen die Diagnossestellung und Therapie des Restless Legs Syndroms kennenzulernen.

Prof. Dr. Georg Grön für die Unterstützung bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse, sowie für das Engagement bei der Datenrettung.

Kathrin Brändle für das unkomplizierte Zusammenarbeiten während der Messungen und das spontane Einspringen in Notfallsituationen.

Meinen Eltern und ihren Ehegatten danke ich für die Unterstützung während und nach dem Medizinstudium. Auch wenn mein Weg nicht immmer geradeaus geht, wird er trotzdem ein Ziel haben.

Meiner Schwester **Jessica**,an die ich mich immer wenden kann und die mich immer unterstützt hat, das zu tun, was ich für richtig halte.

Meinem Bruder **David** für input-output, breathe in and breathe out in allen Lebenslagen.

Meiner Freundin **Nina** für die Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit. Vor Allem danke ich Dir für die unvergessliche Zeit, die ich mit Dir während, neben und nach dem Studium verbringen durfte.