

Aus der Psychiatrischen Klinik und Hochschulambulanz  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Präfrontale kortikale Funktionsstörung bei Rauchern  
vs. Nichtrauchern gemessen durch die akustisch  
evozierte P300-Komponente in Abhängigkeit vom  
genetischen Polymorphismus der COMT**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Stephen

aus Magdeburg

Datum der Promotion: 22.09.2017

# **Inhaltsverzeichnis:**

<b><u>1. Abstract</u></b>	<b>6</b>
<b><u>2. Einleitung</u></b>	<b>9</b>
<b>2.1 Nikotinkonsum</b>	<b>9</b>
2.1.1 Epidemiologie	9
2.1.2 Folgen	9
2.1.2.1 somatische Folgen	9
2.1.2.2 kognitive Folgen	10
2.1.3 Therapiestrategien	13
<b>2.2 EEG/ P300</b>	<b>16</b>
2.2.1 Grundlagen des EEGs und akustisch evozierter Potentiale	16
2.2.2 Eigenschaften des P300-Potentials	18
<b>2.3 Der präfrontale Kortex</b>	<b>20</b>
2.3.1 Anatomie und Physiologie	20
2.3.2 Bedeutung	21
2.3.3 Veränderungen unter Nikotinkonsum	24
<b>2.4 Das dopaminerge System</b>	<b>26</b>
2.4.1 Physiologie und Transmittersystem	26
2.4.2 Rolle bei Suchtentwicklung	28
2.4.3 Rolle bei psychiatrischen Erkrankungen	30
2.4.4 Der COMT-Polymorphismus und seine Bedeutung bei der Suchtentwicklung	32
<b>2.5 abgeleitete Fragestellungen</b>	<b>36</b>
<b><u>3. Material und Methoden</u></b>	<b>38</b>

<b>3.1 Einführung</b>	<b>38</b>
<b>3.2 Rekrutierung</b>	<b>39</b>
<b>3.3 Beschreibung der Probandengruppe</b>	<b>40</b>
3.3.1 Gruppe der Nichtraucher	40
3.3.2 Kontrollgruppe	40
3.3.3 Testgruppe (Raucher) und Vergleich mit Kontrollgruppe	40
3.3.4 Spezifische Daten der Raucher	42
<b>3.4 Durchführung der Untersuchung und der EEG-Messungen</b>	<b>43</b>
3.4.1 Ablauf der Studie	43
3.4.2 Die Messung des EEG	44
3.4.3 Die Auswertung des EEG und Bestimmung des P300-Potentials	45
<b>3.5 Gewinnung der Blutproben</b>	<b>46</b>
<b>3.6 Statistik</b>	<b>47</b>
<b><u>4. Ergebnisse</u></b>	<b>48</b>
<b>4.1 Die frontale P300-Amplitude im Gruppenvergleich</b>	<b>48</b>
4.1.1 Überprüfung auf Normalverteilung und Varianzenhomogenität	48
4.1.2 Amplitudenvergleich der P300 an der Elektrode Fz	48
<b>4.2 Einfluss der Kovariaten auf die P300-Amplitude</b>	<b>49</b>
4.2.1 Geschlecht	49
4.2.2 Alter	50
<b>4.3 Einfluss des Rauchverhaltens auf die P300-Amplitude</b>	<b>51</b>
4.3.1 Einfluss der täglich gerauchten Zigaretten auf die frontale P300-Amplitude	52
4.3.2 Einfluss der Packungsjahre auf die frontale P300-Amplitude	53

4.3.3 Einfluss des Fagerström-Scores auf die frontale P300-Amplitude	54
<b>4.4 Genotypische Einflüsse des COMT-Polymorphismus auf die Gruppenzugehörigkeit, auf Parameter des Rauchverhaltens und die P300-Amplitude</b>	<b>55</b>
4.4.1 Einfluss des Genotyps auf die Gruppenzugehörigkeit	56
4.4.2 Einfluss des Genotyps bei Rauchern auf die Anzahl der Zigaretten pro Tag	57
4.4.3 Einfluss des Genotyps auf die Summe der Packungsjahre	58
4.4.4 Einfluss des Genotyps auf den Fagerström-Score	59
<b>4.5 Amplitudenvergleich der frontalen P300 in Abhängigkeit vom Genotyp</b>	<b>60</b>
4.5.1 Amplitudenvergleich der P300 an der Fz-Elektrode in Abhängigkeit von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit	61
<b><u>5. Diskussion</u></b>	<b>63</b>
<b>5.1 Amplitudenvergleich der P300 zwischen Rauchern und Nichtrauchern</b>	<b>63</b>
5.1.1 Einfluss des Geschlechts auf die P300-Amplitude	65
5.1.2 Einfluss des Alters auf die P300-Amplitude	65
5.1.3 Einfluss von Parametern des Rauchverhaltens auf die P300-Amplitude	66
<b>5.2 Einfluss des Genotyps auf die Gruppenzugehörigkeit und auf Parameter des Rauchverhaltens</b>	<b>67</b>
<b>5.3 Einfluss des Genotyps auf die P300-Amplitude</b>	<b>70</b>
<b>5.4 Diskussion der Methodik</b>	<b>72</b>
<b><u>6. Literaturverzeichnis</u></b>	<b>75</b>

<b><u>7. Abkürzungsverzeichnis</u></b>	<b>99</b>
<b><u>8. Einheitenverzeichnis</u></b>	<b>101</b>
<b><u>9. Anhang</u></b>	<b>102</b>
<b>9.1 Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>102</b>
<b>9.2 Lebenslauf</b>	<b>103</b>
<b>9.3 Danksagung</b>	<b>104</b>

# 1. Abstract

Einleitung: Das Rauchen von Tabak ist weltweit die häufigste vermeidbare Todesursache und bedingt aktuell jährlich etwa 5 Millionen Todesfälle mit weiterhin steigender Tendenz. Nikotin ist der hauptsächliche psychoaktive Bestandteil des Tabakrauchs und entfaltet seine Wirkung u.a. über die Ausschüttung von Dopamin im limbischen System. Von besonderer Bedeutung ist hierbei der nikotinische Acetylcholinrezeptor, über den eine vermehrte Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens nach Nikotinzufuhr, mit daraus resultierendem Belohnungsgefühl, ausgelöst wird. In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Nikotinabhängigkeit durch genetische Determinanten beeinflusst wird und dass genetische Varianten des COMT-Gen, genauer gesagt der Val158Met-Polymorphismus (SNP rs 4680) Einfluss auf die Nikotinabhängigkeit haben kann.

Das ereigniskorrelierte Potential P300 ist ein Marker für Arbeits- und Aufmerksamkeitsprozesse. Es konnte eine Amplitudenreduktion bei Rauchern sowie bei Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen werden. Die P300 unterliegt ebenfalls genetischen Determinanten. In der vorliegenden Arbeit wird zum einen die bereits mehrfach gezeigte Amplitudenreduktion der P300 bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern repliziert sowie ihre mögliche Abhängigkeit von genetischen Varianten des SNP rs4680 des COMT-Gens untersucht.

Methodik: Bei 378 gesunden Probanden, davon 171 Nichtraucher und 207 Raucher, wurde die akustisch evozierte P300-Komponente frontal gemessen sowie Blutproben zur Untersuchung der Genotypverteilung des SNP rs4680 gewonnen und ausgewertet.

Ergebnisse: Es konnte eine signifikante Amplitudenreduktion der P300 an der frontalen Ableitung bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern in Abhängigkeit von

den Kofaktoren Geschlecht und Alter gezeigt werden ( $p=0,007$ ). Weiterhin zeigte sich in der Gruppe der Raucher keine weitere Amplitudenreduktion an der Fz-Elektrode mit steigender Konsummenge (Zigaretten/d) oder steigenden Packungsjahre. Der Einfluss des Genotyps des SNP rs4680 im COMT-Gen auf den Raucherstatus zeigte sich als nicht signifikant ( $p=0,516$ ). Weiterhin konnte auch kein signifikanter Einfluss des Genotyps des SNP rs4680 auf die P300-Amplitude nachgewiesen werden ( $p=0,088$ ) - auch nicht in Interaktion mit dem Raucherstatus ( $p=0,102$ ).

Schlussfolgerung: Dasd Ergebnisse dieser Arbeit konnte den signifikanten Unterschied der P300-Amplitude zwischen Rauchern und Nie-Rauchern replizieren, eine Korrelation zwischen dem Grad des Nikotinkonsums und dem Ausmaß der Amplitudenreduktion der P300 konnte jedoch nicht repliziert werden. Ein Einfluss des Genotyps SNP rs4680 im COMT-Gen lässt sich weder bezüglich des Raucherstatus noch bezüglich der Amplitudenreduktion der P300 bei Rauchern beobachten. Es sind sicherlich weitere Untersuchungen notwendig, um festzustellen, ob sich eine genetische Ursache für diese Effekte finden lässt und welche Gene bzw. Varianten diese beeinflussen.

Introduction: Smoking is still the biggest single form of avoidable death worldwide. There are 5 million deaths due to smoking every year, with this figure set to increase in future.

Nicotine is the main psychoactive component of tobacco smoke and spreads its effects through the release of dopamine in the limbic system. Inter alia this takes place in the frontal lobe. The nicotinic acetylcholine receptor is of particular importance, because it stimulates an increased dopamine secretion in the nucleus accumbens after nicotine intake. This in turn leads to a feeling of reward. Several studies have shown, that nicotine addiction is influenced by genetic determinants. Genetic variants in the COMT-gene, more precisely the Val158met polymorphism (SNP rs4680) have an impact on nicotinic addiction.

The event-related potential P300 is a marker for work and attention processes. An amplitude reduction could be proved among smokers and patients with other psychiatric disorders compared to healthy persons. The P300 is also influenced

by genetic determinants. This paper aims to replicate the amplitude reduction of the P300 amongst smokers compared to non-smokers and to examine its possible dependence on genetic variants of SNP rs4680 in the COMT-gene.

Methodology: 378 healthy test persons, 171 non-smokers, 207 smokers participated in the study. The auditory evoked P300 component was frontally measured in all test persons. Furthermore, genetic material was acquired and analysed to examine the genotype distribution of SNP rs4680.

Results: The study could show that smokers have a significant amplitude reduction of the P300 on the frontal recording compared to non-smokers. For this result the cofactors age and sex ( $p=0,0007$ ) were taken into account. The collective of the smokers didn't show an increased amplitude reduction at the fz-electrode when bigger quantities were consumed (cigarettes/d) or the test persons had a higher amount of pack years. The influence of the genotype SNP rs4680 in the COMT- gene on the smoking status was insignificant ( $p=0,5616$ ). Furthermore, the genotype SNP rs4680 didn't have a significant influence on the P 300 amplitude ( $p=0,088$ ) - not either in conjunction with the smoking status.

Conclusion: The results of this paper indicate, that there is a correlation between nicotine consumption and the reduction of the P300 amplitude. Other studies confirm this result. An influence of the genotype SNP rs4680 in the COMT-Gen on the smoking status or the P300 amplitude reduction couldn't be observed. Further studies will be necessary to find out, if there is a genetic cause for this effects and which genes or variants are due to have an influence.



## **2. Einleitung**

### **2.1 Nikotinkonsum**

#### **2.1.1 Epidemiologie**

Weltweit rauchen mehr als 1,1 Milliarde Menschen Nikotin [5]. In Deutschland sind es laut WHO [1] mehr als ein Drittel aller erwachsenen Menschen (33.9%), 37.1% der Männer und 30.5% der Frauen. Auch die Anzahl jugendlicher Raucher ist nur unwesentlich geringer (33%). Gerade bei jungen Mädchen und Frauen stieg die Prävalenz des Nikotinkonsums stark an (in den letzten 13 Jahren um 13%). Weltweit liegen die relativen Zahlen noch höher. In wirtschaftlich weniger entwickelten Ländern geht man davon aus, dass bis zu 50 % der männlichen Bevölkerung Nikotin konsumiert [3]. Durchschnittlich 251 Millionen Zigaretten werden allein in Deutschland täglich geraucht, dazu kommen 18 Millionen Zigarren und Zigarillos sowie 61 Tonnen Feinschnitt und 4 Tonnen Pfeifentabak [4]. Auch wenn die Anzahl der Raucher sich in den letzten Jahren verringert hat, bedeutet dies eine erhebliche Belastung für das öffentliche Gesundheitssystem.

#### **2.1.2 Folgen**

##### **2.1.2.1 Somatische Folgen**

Zigarettenkonsum ist der bedeutendste vermeidbare Faktor für zahlreiche Erkrankungen, nicht nur in Deutschland, sondern auch weltweit. Jeder zweite langjährige Raucher stirbt an einer Krankheit, die nachweislich durch Tabakkonsum hervorgerufen wurde [2]. Die Hälfte der Dauerkonsumenten wird vor dem 70. Lebensjahr versterben. Der durchschnittliche Verlust an Lebensjahren beträgt bei diesen Rauchern 15 Jahre [1]. Im Jahre 2006 betrug allein die Anzahl der an tabak-assoziierten Krebserkrankungen Verstorbenen in Deutschland 42.348, davon 12.099 Frauen [4]. Hierbei wird die Zahl durch weitere Erkrankungen (hauptsächlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen) zusätzlich erhöht. Man geht daher von ca. 130.000

Menschen aus, die durch ihren Tabakkonsum jährlich in Deutschland versterben [5]. Weltweit sind es sogar 5.4 Millionen, mit steigender Tendenz [15]. 13% aller Todesursachen stehen im Zusammenhang mit Tabakkonsum, bei den über 35-jährigen bis 70-jährigen sogar 23% [1]. Tabakkonsum erhöht nachweislich das Risiko vieler Krebsarten, sowie respiratorischer und kardiovaskulärer Erkrankungen [7]. Das Risiko eines Myokardinfarktes ist dreifach erhöht im Vergleich zu Nichtrauchern, dabei zeigt es direkte Proportionalität zur Anzahl der gerauchten Zigaretten mit einem Odds Ratio von 9.16 (99% KI. 6.18-13.58) [13]. Auch die Gefahr an einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit zu erkranken, ist bei Rauchern zehnfach erhöht. Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden verdoppelt sich [14]. Die Säuglingssterblichkeit ist bei Kindern von Raucherinnen erhöht [8], dazu droht eine Minderentwicklung der Feten, wenn während der Schwangerschaft geraucht wird [9]. Des Weiteren hat der Konsum von Tabak Einfluss auf Knochenumbauprozesse und erhöht bei postmenopausalen Osteoporosepatientinnen das Frakturrisiko und verringert die Knochendichte [10]. Auch bei Operationen treten bei Rauchern häufiger Komplikationen auf [11, 12].

Aufgrund dieser negativen Effekte des Zigarettenkonsums ist es erwähnenswert, dass natürlich auch der passive Konsum mit zahlreichen Schäden einhergeht. Nicht nur bei Säuglingen, sondern auch bei Kindern und Erwachsenen wird die ungewollte Inhalation von Tabakrauch, ähnlich wie bei aktiven Rauchern, mit möglichen und gesicherten Erkrankungen assoziiert [15]. Es ist daher festzuhalten, dass dem Konsum von Tabak weltweit mit allen möglichen Mitteln entgegengewirkt werden sollte, insbesondere, weil Schätzungen besagen, dass die Zahl der Todesfälle weiter steigen wird und bald schon 8 Millionen Menschen jährlich an den Folgen ihres Konsums versterben könnten [15].

### **2.1.2.2 Kognitive Folgen**

Beim Rauchen von Tabak kann die Hauptwirkung auf das Gehirn dem Nikotin zugeschrieben werden, wie Tierversuche zeigen konnten [16, 17]. Dabei bindet das Nikotinmolekül primär an die nikotinergen Acetylcholinrezeptoren und bewirkt im Folgenden die Ausschüttung von zahlreichen Neurotransmittern; in erster Linie von Dopamin [18, 19]. Es ist hinreichend bewiesen worden, dass der Nikotinkonsum zu einer Leistungssteigerung beim Lösen von kognitiven Aufgaben führt [20, 21]. Hierbei

sind die Unterschiede von akutem und chronischem Nikotinkonsum in Bezug auf Kognition und Verhalten erwähnenswert. Bei akutem Konsum kommt es zum Beispiel zur Verbesserung von Aufmerksamkeit und Erinnerungsvermögen [22]. Diese gesteigerte kognitive Leistungsfähigkeit manifestiert sich häufig in der Reaktionszeit der Probanden beim Lösen von Aufgaben [24]. Auch weitere Parameter verbessern sich. So sind die Reaktionen genauer (mehr Treffer und/oder weniger Fehler). Es gibt Hinweise, dass auch bei Nichtrauchern die Erhöhung des Nikotinspiegels zu verbesserten Leistungen führt [23]. Neurophysiologisch kann die verbesserte Gedächtnis- und Lernleistung mit Langzeitpotentialen (LTP) erklärt werden, die im Hippocampus generiert werden. Einige Arbeitsgruppen konnten nachweisen, dass die Gabe von Nikotin diese LTP's im Hippocampus hervorruft und damit direkt die Gedächtnis- und Lernleistung beeinflusst [25- 27]. Dementsprechend konnte auch gezeigt werden, dass bei Blockade von hippokampalen Nikotin-Rezeptoren das Gedächtnis beeinflusst wird [28]. Ebenso konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass es zu einer Aktivierung verschiedener kortikaler Strukturen kommt, die Einfluss auf Verhalten, Aufmerksamkeit und Gedächtnis haben. So wurde die Aktivierung des präfrontalen Kortex (PFK) [29, 30] des orbitofrontalen Kortex (OFK) [31] und des anterioren cingulären Kortex [32] bei Rauchern nachgewiesen. Thiel et al. [33] konnten dieses Phänomen auch bei Nichtrauchern replizieren. Einige Versuche mit Ratten haben jedoch genau das Gegenteil bewiesen. Sie zeigten zum einen, dass bei der Gabe von kleinen Dosen eines nAChR-Antagonisten Gedächtnis- und Lernerfolg größer waren [34, 35], zum anderen aber auch, dass die Gabe von Nikotin zu einer Verschlechterung führte [36]. Dies kann mit adversen Effekten des Nikotins in unterschiedlichen Hirnarealen begründet werden. Eine Studie von Cannady et al. [37] zeigte, dass Infusionen (sowohl einmalig als auch mehrfach über längere Zeiträume) von Acetylcholin-Rezeptor-Blockern in die mediodorsalen thalamischen Kerne von Ratten zu einer verringerten Fehlerzahl bei Gedächtnistests führten. Die elektrophysiologischen Effekte auf das fronto-parietale Aufmerksamkeitsnetzwerk sind dagegen noch wenig verstanden. Es gibt erste Hinweise auf ein modulierendes Verhalten des Nikotins im PFK in Bezug auf Signal-Rausch-Verhältnisse, die zu Veränderungen in der Generierung bestimmter plastischer Prozesse führen [38]. Da diese Prozesse noch nicht ausreichend untersucht worden sind, kann dies sicher nur ein erster Ansatz für die Erklärung des Einflusses von Nikotin auf präfrontale Strukturen sein. Diese modulierenden Effekte

sind nun gerade sehr eindrücklich bei psychiatrischen Störungen zu beobachten. Bei schizophrenen Pat. und auch bei Pat. mit ADHS zeigte sich eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten nach dem Konsum von Nikotin [39, 40, 41]. Dies könnte ein Erklärungsansatz dafür sein, warum bei diesen Pat. die Prävalenz zu rauchen noch deutlich höher ist, als in der Gesamtbevölkerung. Der Konsum von Zigaretten könnte als ein Versuch der Selbstmedikation verstanden werden, der auch klinische Bedeutsamkeit erlangen könnte und damit eventuell für pharmakologische Intervention geeignet ist.

Beim chronischen Konsum von Nikotin kommt es im Gegensatz zum akuten Konsum hingegen zu Neuromodulationen, die negative Auswirkungen auf die Kognition haben. Über die Zusammenhänge zwischen Nikotinabusus und dessen Einfluss auf kognitive Prozesse, anhand der Wirkungsweise und Plastizität der nikotinerger Signaltransduktion, haben Kenney und Gould [49] eine umfassende Übersicht über den aktuellen Forschungsstand erarbeitet, die den Effekt verdeutlicht. Diese vielschichtigen wissenschaftlichen Erkenntnisse möchte ich nun in kurzer Form rekapitulieren: Kommt es z.B. bereits bei Jugendlichen, deren Gehirn sich noch in der Entwicklung befindet, zu chronischem Nikotinkonsum, zeigt sich eine verringerte Aktivierbarkeit des PFK [42]. Auch bei erwachsenen Rauchern zeigen sich in Bezug auf die Hirnaktivität Unterschiede zu Nichtrauchern, die auf die neurotoxische Wirkung des Nikotinkonsums zurückzuführen sein könnten. So konnten Ernst et al. [43] sowie Jacobsen et al. [44] die negativen Effekte auf kognitive Leistungen wie Aufmerksamkeit und Gedächtnis bei chronischem Tabakkonsum nachweisen, die speziell in der Entzugssymptomatik vorherrschen. Zu gleichen Ergebnissen kamen Domier et al. [53]. Hierbei zeigte sich auch, dass die Kognition bei Rauchern die bereits als Jugendliche angefangen hatten, noch schlechter war als im Durchschnitt aller chronischen Raucher [44]. Bei Versuchstieren konnten einige Folgen von chronischem Nikotinkonsum erarbeitet werden. So zeigten sich verringerte Zellzahlen, erhöhte Apoptoseraten und veränderte synaptische Aktivitäten im Kortex, dem Hippocampus und im Cerebellum [45, 46, 47]. Gallinat et al. [48] konnten mit ihrer Arbeit die neurotoxische Wirkung auf den Hippocampus bei Rauchern mit Hilfe neurochemischer Parameter aufzeigen. Andere Arbeiten belegen einen Volumenverlust in präfrontalen Arealen, dem Cerebellum und dem anterioren cingulären Kortex bei Rauchern [50, 51]. Auch die allgemeine kortikale Erregbarkeit ist bei Rauchern verringert und wird mit dem chronischen Nikotinkonsum assoziiert

[52]. Ob und wie diese funktionelle Veränderungen auf die kognitiven Eigenschaften Einfluss nehmen, muss noch valide untersucht werden. In einer weiteren Studie konnte belegt werden, dass sowohl bei aktuellen Rauchern als auch bei ehemaligen Rauchern in frontalen Arealen eine verkleinerte EEG-Amplitude bei ereigniskorrelierten Potentialen zu finden war [54]. Diese wird ebenfalls mit geringerer kortikaler Aktivierbarkeit erklärt und beweist, dass auch Jahre nach Beendigung des Nikotinkonsums noch dysfunktionale Zustände vorherrschen, die die Kognition nachhaltig beeinflussen.

### **2.1.3 Therapiestrategien**

Aufgrund der weitreichenden gesundheitlichen Konsequenzen des Tabakkonsums, sollte den Menschen, die mit dem Rauchen aufhören möchten, mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln geholfen werden. Dabei kommt ein Rauchstopp dem Patienten zu jeder Zeit zugute, auch wenn sich der langjährige Konsum bereits in gesundheitlichen Schäden manifestiert hat. Laut einer britischen Studie von Doll et al. verlängert sich die Lebenserwartung je nach dem Alter, in dem der Pat. das Rauchen aufgegeben hat, um 3 bis 10 Jahre [55]. Ein Großteil der Raucher (ca. 42% in UK) nimmt sich vor mit dem Rauchen aufzuhören, aber nur ein Bruchteil derer (10-20%) hat wirklich Erfolg [56]. Hierbei spielt laut Kotz et al. besonders die Zugehörigkeit zu einer sozialen Schicht eine bedeutende Rolle für den Erfolg. Wohlsituierten Rauchern gelingt demnach leichter der Ausstieg aus dem Tabakkonsum als Geringverdienern, wobei dies nicht allein darauf zurückzuführen ist, dass Besserverdiener eher professionelle Hilfe in Anspruch nehmen. Als häufige Ursache für Misserfolge erweisen sich insbesondere mangelnde Planung bzw. ein abrupter Konsumstopp [57]. Gute Erfolgsraten verspricht die gezielte Raucherentwöhnung mit Hilfe von pharmakologischen und/oder behavioralen Therapien. Auf Seiten nicht-pharmakologischer Unterstützung gibt es zahlreiche unterschiedliche Möglichkeiten. Laut Coleman [58] ist die beste Therapie zur Raucherentwöhnung die behaviorale therapeutische Begleitung durch geschultes Personal, welches sich eingängig und ohne Zeitdruck mit dem Patienten, seiner Motivation und seinen individuellen Anforderungen an die bestehende Situation auseinandersetzen kann.

Auf pharmakologischer Seite gibt es zurzeit 3 „first-line“ Therapiestrategien: die Nikotinersatztherapie, das atypische Antidepressivum Bupropion und als neuste Variante den partiellen  $\alpha 4\beta 2$ -nACh-Rezeptoragonisten Vareniclin. Zudem können als „second-line“-Medikamente auch Clonidin und Nortryptilin verwendet werden.

Ein bereits lange angewandtes Therapieprinzip ist die Substitution der „Hauptdroge“ des Tabaks, das Nikotin. Die Nikotinersatztherapie ist von der WHO und zahlreichen weiteren Gesundheitsorganisationen anerkannt. Die Applikationsform kann dabei sehr variabel gewählt werden. Sehr bekannt sind sicherlich die Nikotinpflaster, die den basalen Spiegel auf einem gleichbleibenden Niveau halten sollen und somit den Entzugssymptomen vorbeugen. Dabei kann die Dosis individuell an den Patienten angepasst werden. Falls es unter dieser Substitution dennoch zu Situationen kommt, in denen das Rauchverlangen sehr groß wird, kann dem mit verschiedenen Mitteln entgegengewirkt werden, die den Nikotinspiegel, ähnlich einer Zigarette, schnell steigern. Hierbei kann das Nikotin als Kaugummi oder Tablette/Lutschtablette zu sich genommen werden, es gibt Nikotin-Inhalatoren, Nasensprays mit Nikotin, und sublinguale Tabletten. Bei diesen akuten Darreichungsformen kann die Dosis ebenfalls individuell angepasst werden. Für nähere Informationen zu den unterschiedlichen Eigenschaften der Nikotinersatztherapeutika siehe [59]. Die Datenlage zu den Erfolgsraten der Nikotinersatzmittel liegt bei einem OR für Kaugummi von 1.5 (KI. 95%: 1.2-1.7) und ist am höchsten bei der nasalen Applikation mit einem OR von 2.3 (KI. 95%: 1.7-3) (61). Bei einer Kombination von Pflaster und Kaugummi oder Spray konnte sogar ein OR von 3.6 (KI. 95%: 2.5-5.2) ermittelt werden.

Die hilfreiche Wirkung des Antidepressivums Bupropion bei entzückigen Rauchern kann durch pharmakologische Angriffspunkte erklärt werden. Es erhöht die Konzentrationen von Dopamin und Noradrenalin im Nucleus accumbens und dem Striatum. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung des mesolimbischen Systems und Beeinflussung des Belohnungszentrums, wodurch die Entzugserscheinungen verringert werden können [60]. In Studien wurden Erfolgsraten mit einem OR von 2 [KI. 95%: 1.8–2.2] für die Monotherapie und sogar von 2.5 (KI. 95%: 1.9-3.4) für die Kombination mit einem Nikotinpflaster erreicht [61]. Die Kombination mit einem Nikotinersatzmittel sollte besonders bei stark abhängigen Rauchern und bei Patienten mit psychiatrischer Vorerkrankung in Erwägung gezogen werden, sowie

bei Rauchern bei denen Monotherapien zu keinem dauerhaften Rauchstopp geführt haben [62].

Die dritte und auch neuste zugelassene Erstlinientherapie ist Vareniclin, ein partieller Agonist des  $\alpha 4\beta 2$ -nACh-Rezeptors. Dieser Rezeptor-Subtyp zeigt eine hohe Affinität zu Nikotin, führt zu einem erhöhten Dopaminspiegel und spielt eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung einer Abhängigkeit [64]. Vareniclin wurde eigens für die Raucherentwöhnung entwickelt. Tonstad et al. [63] wiesen mit einer randomisierten kontrollierten Studie nach, dass unter Vareniclin Gabe signifikant weniger Rückfälle zu beobachten waren als im Vergleich zur Gabe von Placebo (OR: 2.48, bis Woche 24; 1.34 bis Woche 52). Auch bei anderen Studien zeigte sich ein signifikant verbessertes Outcome bei der Behandlung mit Vareniclin. So wurden bei einer Studie im asiatischen Raum bis Woche 24 ein OR von 1.92 (KI. 95%: 1.18-3.13) vs. Placebo erreicht [65]. Auch im Vergleich mit Bupropion zeigt Vareniclin eine größere Effektivität [66, 67, 68]. Für mögliche Kombinationen aus Vareniclin und Bupropion zeigt eine Studie von Ebbert et al., dass gute Effekte erzielt werden können und eine gute Verträglichkeit besteht [69]. Die Studie gibt Grund zur Hoffnung, dass mit einer Kombination der beiden Medikamente die Abstinenzraten weiter gesteigert werden können. In der Studie lagen diese nach 12 Wochen bei 63%. Im Vergleich dazu kamen Wang. et al. [65] z.B. nur auf 50% nach 12 Wochen. Insgesamt könnte der Grund für diese hohen Prozentsätze abstinenten Probanden in der durch die Medikamente herbeigeführten Verminderung des subjektiven Rauchverlangens liegen, welches von den Probanden beschrieben wurde.

Ebenfalls einen positiven Effekt auf die Nikotinentwöhnung, aber aufgrund schwerer Nebenwirkungen nicht als Erstlinientherapie zugelassen, sind das trizyklische Antidepressivum Nortryptilin und der  $\alpha 2$ -Rezeptor-Agonist Clonidin. Beide Medikamente werden primär bei anderen Erkrankungen angewendet, haben sich für den Nikotinentzug aber als wirksam erwiesen. Für Clonidin gilt, dass es durch die Wirkung am  $\alpha 2$ -Rezeptor die vegetativen Begleiterscheinungen des Entzugs, wie etwa Anspannung, Reizbarkeit oder innere Unruhe mildert. Es kann nicht nur oral verabreicht werden, sondern ist auch subkutan applizierbar. In 6 Studien wurde eine erhöhte Abstinenzrate im Vergleich zu Placebo nachgewiesen [70].

Das trizyklische Antidepressivum Nortryptilin greift in den Noradrenalin- und Dopaminhaushalt ein und mildert somit die Entzugssymptome. So wurde von

Probanden berichtet, dass sich das Rauchverlangen nicht verringerte, aber die beim Entzug entstehende Angstsymptomatik geringer ausfallen würde [71]. Diesen Effekt spiegelt auch das Outcome einiger Studien wieder, die einen positiven Einfluss auf die Abstinenzraten ergeben haben [72]. Steigern lässt sich der Erfolg dieser Behandlung möglicherweise durch die Kombination mit einer Nikotinersatztherapie. Die Datenlage hierzu ist jedoch noch nicht ausreichend geklärt [73, 71].

Als zukünftige Strategie bei der Raucherentwöhnung wird gerade an einem Impfstoff gearbeitet, der das Nikotin im Blut neutralisiert und somit die abhängig machende Komponente des Rauchens eradiziert. Die immunologische Strategie dahinter ist, das Nikotinmolekül, welches selbst nicht immunogen wirksam ist, an ein entsprechendes Trägermolekül zu koppeln und somit eine Immunantwort auf das Nikotin zu erreichen [74, 75]. Da sich die Entwicklung noch in einer frühen Phase befindet, ist noch nicht endgültig klar, welchen Nutzen und welche Risiken dieses Verfahren hat. Erste Ergebnisse zeichnen ein positives Bild der neuen Behandlung [76]. Weiterhin sind die geringen Nebenwirkungen, die denen anderer Impfungen gleichen, ein weiterer Pluspunkt. Ob sich diese Therapie durchsetzen kann, ist Stand der Forschung. Die ersten Ergebnisse geben sicherlich Anlass zur Hoffnung.

Abschließend kann gesagt werden, dass auch eine Verhaltenstherapie sehr wirkungsvoll ist, um den richtigen Umgang mit Entzugssymptomen und Rauchverlangen zu erlernen und praktisch anzuwenden. Der Nutzen dieser nicht-pharmakologischen Intervention ist weitgehend belegt [77]. Gerade bei schwer abhängigen Rauchern (Fagerström > 7) muss allerdings auch mit pharmakologischen Therapien unterstützend eingegriffen werden.

## **2.2 EEG/P300**

### **2.2.1 Grundlagen des EEGs und akustisch evozierter Potentiale**

Das Elektroenzephalogramm (EEG), welches von der Kopfhaut abgeleitet wird, stellt ein wichtiges Werkzeug in der Erforschung des menschlichen Gehirns dar. Die Elektroenzephalografie wurde erstmalig 1927 von Hans Berger in Jena entdeckt. Mit dieser noninvasiven Technik können mittels Oberflächenelektroden elektrische Potentialschwankungen an der Schädeloberfläche aufgezeichnet werden und damit Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung sowohl bei gesunden als auch bei



erkrankten Menschen untersucht werden. Besonders häufig findet das EEG in der klinischen Praxis bei Epilepsie- und Schlafstörungsuntersuchungen Anwendung. Ein Vorteil ist dabei die unmittelbare, Millisekunden genaue, Auskunft über die neuronale Aktivität im Gehirn. Durch diese hohe zeitliche Auflösung ist eine dynamische Analyse der sich rasch ändernden Muster der Gehirnaktivität möglich. Dabei ist es möglich, kognitiven Funktionen bzw. Fehlfunktionen sichtbar zu machen. Zu unterscheiden ist zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Aktivitäten. Die Schwächen des EEGs liegen hingegen in der geringen räumlichen Auflösung und der unzureichenden Standardisierung der Datenerhebung in verschiedenen Laboratorien [78].

Zur Erregungsübertragung zwischen Nervenzellen kommt es durch Neurotransmitterausschüttung. Die Transmitter wie z.B. GABA oder Glutamat bewirken an postsynaptischen Membranen eine Änderung des Ionenflusses. Das Ruhemembranpotential verändert sich. Wenn das Potential eine entsprechend große Änderung erfahren hat, kommt es zur Auslösung eines postsynaptischen Potentials. Die dabei auftretenden intrazellulären Stromflüsse bedingen gegensätzliche Stromflüsse extrazellulär. Bei exzitatorischen Synapsen kommt es dabei an der Membranaußenseite zu einer relativen Negativierung. Dies führt zur Entstehung eines elektrischen Dipols. Die kurzen Stromflüsse, die innerhalb dieses entstandenen Dipols fließen, können sich mit abnehmender Stärke über weite Bereiche außerhalb der Zelle ausdehnen. Diese Einzeldipole können nun bei gleichzeitiger Erregung vieler Nervenzellen zu einem Summendipol addiert werden. Dieses kann dann bei entsprechender Größe als EEG abgeleitet werden. Hierbei sind die senkrecht orientierten Pyramidenzellen maßgebend, welche als einzige zu weitreichenden kortikalen Summendipolen führen. Dafür müssen zwischen  $10^4$  und  $10^7$  Pyramidenzellen einen gleichzeitig erregten Zustand einnehmen, um eine Potentialschwankung zu generieren [79]. Nähere Erklärungen siehe [80].

Von evozierten Potentialen spricht man, wenn in zeitlicher Kopplung zu einem Reiz (z.B. ein Ton) eine Potentialschwankung im EEG auftritt. Man spricht bei diesen Potentialen auch von „ereigniskorrelierten Potentialen“ (EKP). Bei der Ableitung sind die Veränderungen durch ihre geringen Amplituden mit dem bloßen Auge schlecht sichtbar. Sie werden vom Spontan-EEG überlagert, welches als „Rauschen“ bezeichnet wird. Daher hat man Mittelungstechniken entwickelt, um das Signal-Rausch-Verhältnis so zu beeinflussen, dass die evozierten Potentiale ausgewertet

werden können. Man addiert dabei mehrere reizsynchroner Kurvensegmente und bildet daraus das arithmetische Mittel. Die nicht mit dem Ereignis verbundene, in Bezug zu dieser zufällig verteilten Aktivität wird dabei herausgemittelt. Die mit dem Ereignis in Zusammenhang stehende und damit ähnlich konfigurierte Aktivität wird als gemittelt Potential sichtbar. Da bei meiner Arbeit akustisch evozierte Potentiale verwendet wurden, möchte ich auf deren Einteilung und Eigenschaften genauer eingehen.

Die akustisch evozierten Potentiale lassen sich in verschiedene zeitlich differierende Formen einteilen. Es gibt die frühen, im Hirnstamm generierten, akustischen Potentiale bis 10ms poststimulus. Zwischen 10ms und 50-100ms poststimulus folgen die mittleren akustisch evozierten Potentiale. Ab 100ms poststimulus spricht man von späten Potentialen. Hierbei spiegeln die Hirnstammpotentiale die Erregung vom Hirnstamm bis zum Thalamus wieder. Die mittleren Potentiale sind Ausdruck myogener und neurogener Reaktionen, wobei die neurogene Komponente wahrscheinlich Ausdruck der Reizantwort des primären und sekundären auditorischen Kortex ist. Siehe hierzu [81]. Die späten akustischen Potentiale entstehen durch kognitive Prozesse in verschiedenen Kortexarealen.

Intraindividuelle Variationen der frühen und mittleren Potentiale entstehen durch äußere, physikalische Einflüsse wie z.B. Modalität, Intensität und Interstimulusintervalle. Dagegen sind die späten Potentiale sensibel auf psychologische Zustände wie Wachheit, Motivation und Aufmerksamkeit. Die Trennlinie für diese Unterscheidungen ist allerdings etwas unscharf, da bereits ab ca. 20ms Aufmerksamkeitszustände zu Veränderungen führen können [82].

### **2.2.2 Eigenschaften des P300-Potentials**

Die P300 wurde 1965 durch Sutton et al. [83] erstmals beschrieben. Es ist mittlerweile die am besten untersuchte Komponente von EKPs und trug mit dazu bei, kognitive Prozesse besser verstehen zu können. Entsprechend der allgemeinen Nomenklatur ist die Polarität der P300 positiv und hat ihr Amplitudenmaximum zwischen 200ms und 500ms post stimulus. Die P300 weist typischerweise eine steigende Amplitude von den frontalen (Fz) zu den parietalen Elektroden (Pz) auf [84]. Die P300 wird mit dem sog. „Oddball-Paradigma“ als neurophysiologische

Reaktion hervorgerufen. Bei dem Versuchsaufbau soll eine Versuchsperson in einer Umgebung von erwarteten Reizen (i.d.R. tiefe Töne) auf einen plötzlichen unerwarteten Reiz (i.d.R. ein hoher Ton) mit einer Reaktion (z.B. Maus klicken) reagieren. Trotz dieser simplen Reaktionsmuster ist das „Wie und Warum“ der Entstehung der P300 immer noch nicht vollständig geklärt. Im Rahmen verschiedener Messungen bei Epileptikern konnte gezeigt werden, dass an der Generierung der P300 verschiedene kortiko- limbische Strukturen beteiligt sind. Dazu zählen frontale und präfrontale Kortexareale, motorische und sensorische Assoziationskortex, limbische Strukturen im Temporallappen und im Hippocampus [85]. Einfluss auf Amplitude und Latenz der P300 können verschiedene Faktoren haben. So haben, wie oben schon beschrieben, die Aufmerksamkeit und das „Erregungslevel“ einen modulierenden Einfluss auf die Ausprägung der P300 [86]. Ebenso beeinflusst der Abstand zwischen den seltenen Reizen auf die reagiert werden soll die Amplitude. Je länger das Intervall, desto größer ist der positive Gipfel der P300 [87]. Ebenso spielt das Geschlecht der Versuchsteilnehmer bei der Amplitudenausprägung eine Rolle. Frauen erzielen grundsätzlich größere Amplituden als Männer. Die Latenz der P300 ist abhängig von der Lage der ableitenden Elektrode, sie verlängert sich von frontal nach parietal [88]. Es wird angenommen, dass die Latenz die Geschwindigkeit widerspiegelt, mit der die aufgenommenen Reize verarbeitet werden. Daher korrelieren kürzere Latenzen mit größerer kognitiver Leistungsfähigkeit [87]. Auch das Alter der Probanden beeinflusst die Latenz - mit zunehmendem Alter steigert sich die Latenz [89].

Die Test-Retest-Stabilität der P300 beim „Oddball-Paradigma“ beträgt für die P300 Amplitude 0.5-0.8 und für die Latenz 0.4-0.7 [87]. Diese relative intraindividuelle Konsistenz bei bekannten interindividuellen Unterschieden zeigt, dass das „Oddball-Paradigma“ ausreichend verlässlich für die Messung von kognitiven Kapazitäten ist.

Das EEG wird ebenfalls durch genetische Faktoren beeinflusst. Messungen von Katsanis et al, O'Connor et al. und Polich et al. [90, 91, 92] zeigten, dass die P300 bei monozygoten Zwillingen fast identisch aussah, bei dizygoten Zwillingen weniger identisch und bei nicht verwandten Kontrollpersonen keine Übereinstimmungen aufwies. Begleiter et al. konnten spezielle Genloci identifizieren, die auf die Eigenschaften der EKPs Einfluss haben [93].

Auch bei klinisch manifestierten Erkrankungen kommt es zu veränderten EKPs. Am besten ist dies anhand der Veränderungen der P300 bei schizophrenen Probanden belegt. Diese zeigen geringere Amplituden, sowohl in akuten Phasen, als auch bei Remission der Erkrankung. Dieser Effekt tritt sowohl bei medizierten als auch bei unmedizierten Patienten auf. Es gibt Erkenntnisse die nahelegen, dass die Reduktion der P300 mit der Schwere der Erkrankung korreliert [94]. Man kann die P300 als schwachen Vulnerabilitätsmarker für die Schizophrenie bezeichnen. Dennoch ist die P300-Reduktion weder ein hinreichender noch ein notwendiger Marker bei der Schizophrenie. Sie kommt auch bei Demenzen, Alkoholabhängigkeit und affektiven Erkrankungen vor [95, 96].

## **2.3 Der präfrontale Kortex**

### **2.3.1 Anatomie und Physiologie**

Der PFK ist ein Teil des Großhirns und nimmt ca. 29% der Kortexoberfläche ein. Er liegt im rostralen Pol der Großhirnrinde [97]. Der PFK ist in 3 funktionelle Abschnitte gegliedert: den lateralen PFK, den frontoorbitalen (frontobasalen) Kortex und den frontomedialen PFK. Er beinhaltet die granulären Kortexareale 8 bis 12 sowie 44 bis 47 nach Brodmann. Hinzu kommen das agranuläre Areal 24 und das dysgranuläre Areal 32. Der PFK besitzt zahlreiche direkte oder indirekte Verbindungen zu anderen Hirnarealen. Mit Ausnahme der primären sensomotorischen Kortices und subcorticaler sensomotorischer Kerne bestehen Verbindungen des PFK zu allen anderen Kortexarealen. Dazu zählen Afferenzen aus den dorsomedialen anterioventralen Thalamuskernen, dem Hirnstamm, den limbischen Strukturen wie Hippocampus und Amygdala, sowie aus dem Hypothalamus und Septum. Efferente Verbindungen bestehen zu den sensorischen Assoziationskortexen, den motorischen Kortexarealen, den limbischen Strukturen, dem Thalamus und den Basalganglien. Für nähere Erläuterungen siehe [98]. Die Arbeitsgruppe um Alexander et al. konnte 5 isolierte Schaltkreise beschreiben, davon 2 motorische/okulomotorische und 3 mit kognitiven Funktionen [99]. Diese spielen besonders für die Beschreibung der vielschichtigen Aufgabenbereiche des PFK eine Rolle (siehe II.3.2).

Um die Wirkungsweise des PFK zu verstehen, ist es erforderlich auf seine Organisation auf Transmitterebene näher einzugehen. Fasern von 3 monoaminergen Systemen aus dem Hirnstamm führen zum PFK:

1. Noradrenerge Afferenzen aus dem Locus Coeruleus
2. Dopaminerge Afferenzen aus der Area ventralis tegmentalis
3. Serotonerge Afferenzen aus den Raphe-Kernen

Den PFK zeichnet aus, dass dieser als einzige kortikale Region direkte Verbindungen zu den aminergen Neuronen des Hirnstamms und zu cholinergen Kernen des basalen Vorderhirns (Nucleus basalis Meynert) besitzt. Somit kann der PFK in seine eigene noradrenerge, serotonerge, dopaminerge und cholinerge Innervation modulierend einwirken. Des Weiteren ermöglichen diese Projektionen auch einen Einfluss auf andere kortikale Regionen via aminergem und cholinergem Innervation [97]. Die vorherrschenden Transmitter innerhalb des PFK sind GABA, Glutamat und Aspartat. Auch Efferenzen zu Striatum und Thalamus sind hauptsächlich glutamaterg. Neben diesen klassischen Transmittern haben auch bestimmte Neuropeptide Einfluss auf die Wirkweise des PFK. Als bedeutendste sind Somatostatin und Substanz P zu benennen. Es findet sich eine Koexprimierung mit GABA [97].

### **2.3.2 Bedeutung**

Der PFK wird auch als „menschlichster“ Teil des Gehirns bezeichnet [100]. Diese Wertung ist darauf zurückzuführen, dass der PFK in den Gehirnen von Menschen und Menschenaffen die relativ größte Fläche einnimmt [100]. Dem PFK werden insbesondere Aufgaben im Bereich höherer kognitiver Leistungen wie der situationsangemessenen Handlungsplanung und der Regulation emotionaler Prozesse zugesprochen. Zu dieser Thematik existiert eine überragend große Fülle von Studienwissen und Lehrmeinungen. Eine umfassende Reflexion würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Die folgenden Ausführungen sind daher auf einen groben Überblick über den Wissensstand beschränkt.

Über die funktionelle Organisation präfrontaler Strukturen ist bislang wenig bekannt. Es existieren zwar verschiedene Modelle über die kognitiven Leistungen des PFK,

jedoch ist keines der Modelle allgemein anerkannt. Die ersten Untersuchungen zu präfrontalen Funktionen fanden bei Patienten mit Läsionen im PFK statt. Bei diesen Menschen konnten komplexe neuropsychiatrische Funktionsstörungen entdeckt werden. Daraus konnte die Erkenntnis gezogen werden, dass der PFK bedeutsam ist für Prozesse der Selbstkognition, des Gedächtnisses und der sozialen Kognition. Ferner ließen sich den 3 Teilen des PFK unterschiedliche funktionelle Veränderungen nach Läsionen in diesen Bereichen zuordnen. Dem lateralen Teil wurden verschiedenste kognitive Prozesse zugeschrieben. Dem frontomedialen Kortex konnte man antriebsmodulierende Prozesse zuschreiben, während dem orbitalen Teil motivationale Prozesse und soziale Verhaltensweisen zugerechnet werden konnten [97]. Diese Ableitung der unterschiedlichen Funktionen anhand von Störungen war natürlich keine optimale wissenschaftliche Arbeitsweise. In den letzten 20 Jahren wurde auf diesem Gebiet durch die Bildgebung (PET, SPECT, MRT) ein wichtiger Schritt für die Erforschung des unversehrten PFK getan.

Die meisten Daten wurden bislang für den lateralen Teil publiziert. Dieser wird von zahlreichen Hirnforschern in einen ventralen (inferioren) und einen dorsalen (superioren) Abschnitt geteilt. Diese Einteilung erfolgte aufgrund der Verarbeitung unterschiedlicher Stimuli und der unterschiedlichen Verschaltungen zu anderen Hirnabschnitten [101]. Besonders visuelle Reize scheinen im lateralen Teil verarbeitet und moduliert zu werden. Es wird angenommen, dass Informationen in den beiden Teilen unterschiedlich evaluiert werden. So sollen im dorsolateralen PFK die räumlichen Informationen verarbeitet werden, während im ventrolateralen PFK die Informationen zu im Raum befindlichen Objekten, deren Eigenschaften und deren Identität, verarbeitet werden sollen. Dieses von Goldman-Rakic [102] entworfene „domänen-spezifische“ Modell wird durch neuere Untersuchungen angezweifelt, die Neurone nachweisen konnten, die sowohl auf räumliche Informationen als auch auf objektbezogene Informationen reagierten [103, 104]. Allerdings sind diese Ergebnisse mittels einzeln abgeleiteter Potentiale entstanden. Ihre Aussagekraft ist daher limitiert. Eindeutig ist dem lateralen Teil allerdings seine Rolle beim Arbeitsgedächtnis zuzusprechen - ein gut untersuchter Punkt zur Funktionalität des PFK. Es konnten Unterschiede zwischen auditorischen und visuellen Stimuli und deren unterschiedliche Verarbeitung im lateralen PFK gezeigt werden. Aus verschiedenen Studien kann geschlussfolgert werden, dass die Aufgabe des lateralen PFK nicht nur aus der reinen Speicherung und Weitergabe von

Informationen besteht, sondern die Sondierung, Weiterverarbeitung, Selektion und Nutzung dieser Ressourcen für behaviorale Prozesse beinhaltet [101, 102, 103]. Diese Funktionen sind ebenfalls für Aufmerksamkeitsreaktionen wichtig. Sie konnten anhand bildgebender Verfahren u.a. dem lateralen PFK zugeordnet werden [105]. Die selektive Aufmerksamkeit und die Inhibition präpotenter Informationen, die für zukünftige Handlungen unbrauchbar sind, ist eine weitere entscheidende Arbeitsleistung des lateralen PFK. Der Nachweis dieser wichtigen Funktion gelang mit Hilfe des „Wisconsin Card Sort Test“ und bildgebender Verfahren [106, 107, 108]. Weiterhin stellte sich bei Studien heraus, dass es verschiedene inhibitorische Areale im PFK geben muss, die sowohl im dorsalen als auch im ventralen Anteil (rechtsseitig) zu finden sind [109, 110]. Des Weiteren spielt der laterale PFK auch für Entscheidungsfindungen eine wichtige Rolle [111].

Über die Funktionsweise und dementsprechend die Bedeutung des orbitofrontalen Kortex (OFK) ist bisher noch wesentlich weniger bekannt als zum lateralen Teil des PFK. Die Ergebnisse der bildgebenden Studien decken sich mit neuropsychologischen Untersuchungen an Personen mit orbitofrontalen Läsionen. So zeigten sich im OFK erhöhte Aktivitäten bei positiven oder negativen (schmerzhaften) Berührungsempfindungen, die auf eine affektive Verarbeitung dieser schließen lassen [112]. Auch bei visuellen, olfaktorischen und gustatorischen Reizen, die als Verstärker fungieren, ist eine erhöhte Aktivität im OFK nachweisbar [113, 114]. Man geht daher davon aus, dass der OFK beim Verstärkungslernen für die Bildung von Assoziationen zwischen den Reizen und der entsprechenden positiven oder negativen Konsequenz (Belohnung oder Bestrafung) verantwortlich ist. Demzufolge hat der OFK auch einen Einfluss auf Abhängigkeitsprozesse. In Studien ließen sich negative Korrelationen zwischen Aktivität des OFK und subjektivem Rauchverlangen nachweisen [115]. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Aufgabe des OFK darin besteht, Verhaltensweisen zu modifizieren, die in direktem Zusammenhang mit unmittelbar zu erwartenden Reaktionen (im Sinne von Belohnung oder Bestrafung) stehen. Hieraus folgt ein starker Einfluss des OFK auf motivationale Handlungen.

Zahlreiche Forscher gehen davon aus, dass sich der frontomediale Kortex (FMK) in den posterioren und den anterioren Teil untergliedern lässt, wobei beide Teile sich in ihrer Funktionsweise unterscheiden. Im posterioren Teil des FMK sollen Überwachungsprozesse der Umwelt stattfinden, die dort auf mögliche

Antwortkonflikte untersucht werden [116]. Hierbei zeigt sich besonders eine Aktivierung bei konkurrierenden Antworttendenzen [117]. Gerade beim Entdecken von Fehlern, unsicheren Entscheidungen und verpassten Zielen aktiviert der posteriore Teil besonders stark [118]. Diese Aktivität wird jedoch nicht sofort zu einer Verhaltensänderung umgesetzt, sondern wird zur kognitiven Bearbeitung an den lateralen PFK weitergeleitet [119]. Für die weiter anterior gelegenen Anteile des FMK liefern Studien Anhaltspunkte, dass diese immer dann aktiv werden, wenn Personen sich mit selbst-referenziellen Gedanken beschäftigen [120, 121]. Des Weiteren wird vermutet, dass der FMK bei der Ausführung von intrinsisch motivierten Aktivitäten involviert ist. Er soll hierbei auch die Anstrengungsbereitschaft von Personen regulieren. Diese Annahme würde sich auch mit dem Phänomen der Antriebsminderung bei Menschen mit Läsionen im FMK decken [97].

Es wird vermutet, dass der PFK auf zahlreiche psychiatrische und auch neurologische Krankheitsbilder Einfluss nimmt [122]. Bei Frontalhirnläsionen kommt es beispielsweise vor, dass die betroffenen Patienten unter Hypo- bzw. Hyperkinesie leiden, obwohl keine motorischen Areale in Mitleidenschaft gezogen wurden. Hierbei ist die Art der motorischen Störung von dem Ort der Läsion abhängig. Sprachstörungen und Neglecte können ebenfalls bei Frontalhirnschädigungen auftreten. Während linkshemisphärisch die Sprachstörung zu beobachten ist, tritt rechtshemisphärisch eher der Neglect auf. Nach Schädigungen im PFK kann es auch zu psychiatrischen Krankheitsbildern kommen. Die meisten Fälle wurden für Depressionen und Zwangsstörungen beschrieben. Andererseits wird bei psychiatrischen Störungen, die nicht durch Läsionen hervorgerufen wurden, ein Teil der Symptomatik ebenfalls durch ein frontales Defizit im PFK erklärt. Dies konnte in bildgebenden Studien für die affektiven Störungen, für Zwangsstörungen und für Schizophrenien gezeigt werden (für eine detaillierte Übersicht siehe [122]). Ob diese ersten Erkenntnisse lange Bestand haben werden, ist zu bezweifeln, da der PFK in seiner Funktion nicht isoliert zu betrachten ist. Seine Wirkweise ist vielmehr eingebettet in ein Netzwerk von kortiko-subkortikalen Verhältnissen. Die genaue Rolle des PFK in diesem System ist daher noch nicht abschließend geklärt.

### **2.3.3. Veränderungen unter Nikotinkonsum**



Die kognitiven Folgen des Konsums von Nikotin wurden unter II.1.2.2 eingehend besprochen. Sie hängen unmittelbar mit Veränderungen im PFK zusammen. Hierbei spielen die chronischen Einflüsse des Nikotins auf neuronale Aktivität, Plastizität und Genexpression eine entscheidende Rolle. So konnten durch bildgebende Verfahren Volumenminderungen und atrophische Veränderungen in verschiedenen Hirnarealen, darunter im PFK, nachgewiesen werden [50]. Dies korreliert mit anderen Studien, die eine verringerte Aktivität dieser Bereiche während verschiedener Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsaufgaben im Vergleich zu Nichtrauchern, nachwies [42,43]. Für die gefundenen Ergebnisse war insbesondere die Länge der Zeitspanne in der die jeweilige Testperson in ihrem Leben geraucht hatte bedeutsam. Je mehr „Packungsjahre“ eine Person aufwies, desto geringer war entsprechend die Hirnaktivität. Bei Ratten konnte in einer Studie gezeigt werden, dass besonders in der Adoleszenz, das Rauchen zu veränderter Genexpression führt [123]. Die durch die Genexpression beeinflussten Gene nehmen wiederum Einfluss auf den Transport von Vesikeln, Signaltransduktion, Zytoskelett und Transkription. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass besonders das Rauchen im Jugendalter mit eingreifenden Veränderungen in Struktur und Funktionalität des präfrontalen Netzwerkes verknüpft ist. Des Weiteren zeigte sich bei Neuronen des medialen PFK unter chronischer Nikotinzufuhr eine Verlängerung von Dendriten und eine Erhöhung der Rezeptordichte [124]. Gleichfalls verdeutlichen neue wissenschaftliche Erkenntnisse die Rolle glutamaterger Transmission, vermittelt durch direkte Aktivierung von NMDA-Rezeptoren, und deren Wirkung auf den Dopaminspiegel im PFK. Die NMDA-Rezeptoren könnten durch ihre Dopamin-verringemde Wirkung Einfluss auf das Suchtverhalten eines Rauchers haben [125]. Einen weiteren Einfluss auf die dopaminerge Transmission, nimmt die inhibitorische Wirkung GABAerger Neuronen. Amantea et al. konnten bei Ratten, welche 2 Wochen eine Nikotininjektion erhielten, zeigen, dass sich die Kopplung der GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren und des folgenden G-Protein-vermittelten Signalweges verringerte und es somit zu einer Disinhibition von mesokortikolimbischen dopaminergen Neuronen kam. Dieser Effekt ließ sich jedoch nur im medialen präfrontalen Areal nachweisen. Dabei wurden Dichte und Affinität der GABA-Rezeptoren nicht beeinflusst [126]. In einer weiteren Studie zeigte sich, dass chronischer Nikotinkonsum auch die serotonerge Transmission beeinflusst. Diese wies in der Studie eine gesteigerte Anzahl von Serotonintransportern [127] auf. Hierdurch entstand dementsprechend ein Einfluss auf die Konzentration des Serotonins im

synaptischen Spalt. Serotonin spielt ebenfalls bei der Suchtentstehung eine Rolle, hat darüber hinaus aber auch Einfluss auf Angstentstehung und Kognition. Zusammenfassend ist daher die Rolle des chronischen Nikotinkonsums als Grund für (patho)physiologische Umbau- und Reorganisationsprozesse im PFK hervorzuheben. Diese Prozesse könnten wohlmöglich einen Angriffspunkt für therapeutische Konzepte bieten.

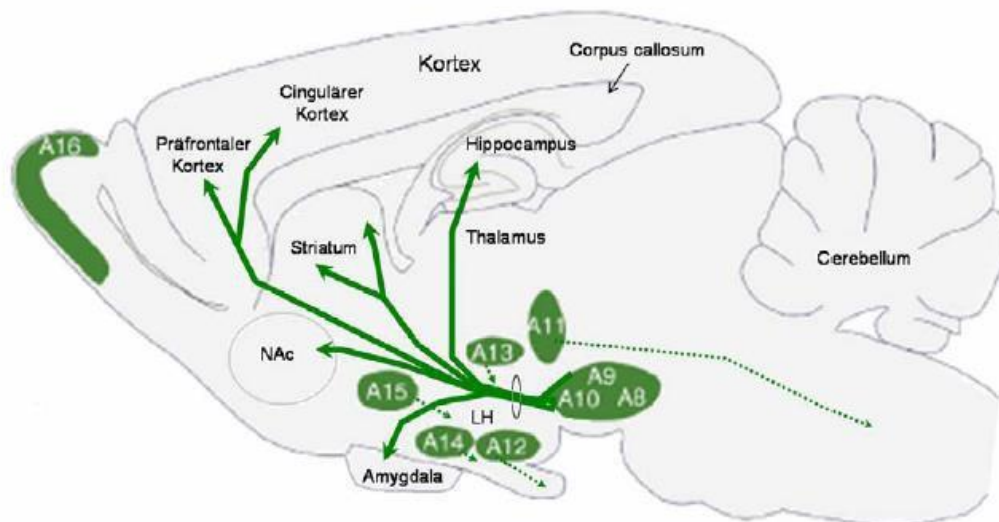
## 2.4 Das dopaminerge System

### 2.4.1 Physiologie und Transmittersystem

Das Dopaminsystem stellt eines der am intensivsten untersuchten Themen im Bereich der Neuropsychiatrie dar. Vor über 50 Jahren wurde die entscheidende Entdeckung gemacht, dass bei Tieren, die mit Dopamin behandelt wurden, bei Depletion akinetische Effekte auftraten [128]. Eine weitere wichtige Erkenntnis war, dass bei Parkinson-Patienten post mortem verringerte Dopaminkonzentrationen in der Substantia nigra nachgewiesen werden konnten. Damit wurde die Bedeutung dieses Transmitters für motorische Abläufe erstmals erkennbar. Chemisch besitzt Dopamin eine Catechol- ( $C_6H_6O_2$ ) und eine Amino- ( $NH_2$ ) Gruppe und wird demzufolge zu den Katecholaminen bzw. biogenen Aminen gezählt. Der Dopaminspiegel kann durch zahlreiche Synthese- und Abbauschritte verändert werden. Hierbei kann in jedem Gen, welches für ein Enzym codiert, das bei diesen biochemischen Reaktionen eine Rolle spielt, ein Angriffspunkt für wissenschaftliche Untersuchungen gesehen werden. In dieser Arbeit werde ich mich mit dem Val<sup>158</sup>Met-Polymorphismus der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) beschäftigen, einem Enzym, welches für den extrazellulären Abbau von Dopamin verantwortlich ist. Bei einer Punktmutation im Codon 158 kann es bei diesem Polymorphismus zu einem Austausch von Valin zu Methionin kommen. Bei homozygoten Methionin-Allelen (Met-Allele) wird die Aktivität des Enzyms deutlich gesenkt, was wiederum zu einer erhöhten Dopaminkonzentration führt. So beeinflusst dieser Polymorphismus u.a. das Belohnungssystem. Es konnte gezeigt werden, dass bei homozygoten Met-Allelen gegenüber homozygoten Valin-Allelen (Val-Allele) die Aktivität im PFK und im ventralen Striatum erhöht war [129].

Ebenso können durch genetische Variationen in Abschnitten, die für die Dopaminrezeptoren codieren, die Aktivität und die damit verbundenen Effekte im Belohnungszentrum beeinflusst werden. Es gibt 5 verschiedenen Dopaminrezeptoren, die aufgrund gleicher Eigenschaften in D1-artige (D1 und D5) und D2-artige (D2, D3, D4) unterteilt werden. Alle Rezeptoren gehören zur Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren, die 7 transmembranäre Domänen aufweisen [132]. D1-artigen Rezeptoren wirken über stimulierende G-Proteine, die zu einer Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase führen. D2-artige Rezeptoren wirken genau umgekehrt, also über eine Hemmung der Adenylatzyklase. Des Weiteren wirken D2-Rezeptoren auch über G-Protein unabhängige Signalwege. Dabei spielen die Arrestine eine entscheidende Rolle. Sie verbinden den membranständigen Rezeptor mit Proteinkinasen, die durch Ligandenbindung am Rezeptor zur Phosphorylierung anderer Enzyme angeregt werden. Studien konnten weiterhin zeigen, dass der D2-Rezeptor auch als Autorezeptor an präsynaptischen Enden fungiert und über einen klassischen Feedback-Mechanismus die Dopaminausschüttung hemmt [133].

Dopaminerge Neurone befinden sich zu einem überwiegenden Teil im ventralen Mittelhirn. Für die Suchtentwicklung bedeutsam sind die Area ventralis tegmentalis (VTA), die Substantia nigra pars compacta und die Area retrorubralis, die daher besonders hervorzuheben sind. Des Weiteren wurden dopaminhaltige Neurone im Diencephalon, im Bulbus olfactorius und in der Retina nachgewiesen. Die Efferenzen dieser 3 im Mittelhirn liegenden „Dopaminzentren“ laufen vereinfacht gesagt vor allem in striatale, limbische und kortikale Areale (siehe Abb. 2). Für motorische Prozesse von elementarer Bedeutung ist dabei das nigrostriatale System, da es in die Basalganglienschaltung eingreift, welche für die Bewegungsabläufe entscheidenden Charakter hat. Darüber hinaus gibt es jedoch auch Efferenzen von der Substantia nigra zu kortikalen und limbischen Neuronen (mesokortikolimbisches System). Den Großteil der Afferenzen erhalten kortikale und limbische Strukturen aber aus dem ventralen tegmentalen Areal. Hierbei befinden sich die Afferenzen hauptsächlich im Nucleus accumbens (mesolimbisches System) und im PFK (mesokortikales System). Darüber hinaus verteilen sich die mesokortikalen Projektionen bei Primaten und Menschen über den gesamten Neokortex [131].



### Abbildung 2: Projektionsgebiete dopaminerger Neurone im Nager und deren Verschaltungen

(nach Björklund und Dunnett [130]): A8= Area retrorubralis, A9= Substantia nigra, A10= ventrales tegmentales Areal, A11-15= diencephale Neurone und deren Projektionen, A11 projizieren ins Rückenmark und sind an descendierender Schmerzhemmung beteiligt, A12= hypothalamische Neurone, projizieren ins hypophysäre Pfortadersystem (tuberoinfundibuläres System), A13 projizieren von der Zona incerta in hypothalamische (präoptische Region) und limbische Areale, A14 und A15 enden im Hypothalamus und sind am tuberoinfundibulären System beteiligt. Des Weiteren sind Efferenzen zu zahlreichen anderen Arealen beschrieben, u.a. Amygdala, entorhinaler Kortex, cingulärer Kortex, Hippocampus und Habenula.

### 2.4.2 Rolle bei der Suchtentwicklung

Die wissenschaftlichen Fakten deuten heute darauf hin, dass Dopamin für belohnungsassoziiertes Verhalten und Suchtentwicklung ein entscheidender Transmitter ist. Die Ergebnisse, die bei Versuchen über den Zusammenhang von belohnungsassoziierten Reizen und Dopaminausschüttung gewonnen wurden, sind für das Verständnis von Suchtentstehung von großer Relevanz. Eine Theorie besagt, dass wiederholter Substanzgebrauch neuromodulierende Prozesse initiiert, die zu einer Sensitivierung des mesokortikolimbischen Systems führen und demzufolge die Aufmerksamkeit für substanz- und belohnungsassoziierte Reize steigert [134]. Ein entscheidender Aspekt für die Frage nach der Rolle des Dopamins, ist die Qualität der Informationen für die Dopamin steht. Während frühere Studien zu der Erkenntnis

fürten, dass Dopamin als Transmitter für hedone Signale fungiert, geht man heute von einer belohnungsankündigenden Funktion aus [135]. Hierbei konnten Studien zeigen, dass die dopaminerge „Feuerung“ bei Testpersonen vom Outcome einer situativen Belohnungserwartung abhing. Vereinfacht kann man sagen, dass die Situation sich für den Beteiligten „besser als erwartet“ darstellen musste, damit es zu einem Anstieg des extrazellulären Dopamins kam. Folglich kam es bei einem „schlechter als erwarteten“ Ausgang zu einer verringerten Dopaminkonzentration bzw. Aktivität der dopaminergen Neurone [139]. Lerntheoretisch wird nun angenommen, dass sich durch die direkten Effekte von Psychostimulanzien wie Alkohol, illegalen Drogen oder Nikotin die Situation für den Konsumenten immer als „besser als erwartet“ darstellt und somit für das Gehirn eine positive Assoziation mit dem Konsum dieser Substanzen entsteht. Dies führt zu einem „erlernten Konsumieren“ und kann durch die neuroplastischen Veränderungen in einer Sucht enden [140]. Des Weiteren besteht die Hypothese, dass es verschiedene zeitlich differierende Phasen der Dopaminausschüttung gibt (tonisch und phasisch), die unterschiedliche Rollen für das Suchtverhalten spielen [136]. Interessanterweise ist eine Aktivierung des mesokortikolimbischen Dopaminsystems nicht zwingend notwendig, um die akuten Effekte einer Droge hervorzurufen. Während bei Tierversuchen durch eine Blockade des mesolimbischen Systems die Wirkung von Amphetaminen und Kokain gehemmt werden konnte, führte bei anderen Versuchen die neurochemische Läsion des Nucleus accumbens nicht zu einer verminderten oder gestoppten Aufnahme von Heroin oder Ethanol. [137, 138]. Alle diese Drogen haben jedoch gemein, dass der akute pharmakologische Effekt ein direkt oder indirekt gesteigerter Dopaminspiegel ist. Passend dazu konnten verschiedene Studien eindrucksvoll belegen, dass bei intracranieller Hirnstimulation mit verschiedenen Suchtmitteln bei Tieren, im Rahmen von Abstinenzphasen, dopaminerge Neurone eine geringere Aktivität aufwiesen und im Zuge dessen besonders die mesolimbischen Areale hypoaktiv waren [141, 142]. Dementsprechend konnten Volkow et al. zeigen, dass bei abhängigen Menschen D2- und D3- Rezeptoren in striatalen Regionen in geringerer Anzahl vorhanden waren, als bei gesunden Menschen und sich somit dieser Faktor als zuverlässiger „Marker“ für eine Abhängigkeit heranziehen lassen kann [143]. Besonders beachtenswert ist dabei, dass selbst bei Probanden nach einer Langzeitentwöhnung, die Anzahl dopaminerger Neurone weiter reduziert war und hiermit die Neuroplastizität des

limbischen Systems bei Substanzabhängigkeit gezeigt werden konnte. Darüber hinaus konnte durch einen Versuch an Mäusen gezeigt werden, dass die dopaminerge Transmission nicht nur einen belohnenden Effekt auf das Individuum hat, sondern auch die negativen emotionalen Auswirkungen des Nikotinentzuges durch die Ausschüttung von Dopamin und dessen Bindung an den D2-Rezeptor beeinflusst werden (sog. B-Prozess) [144]. Diese neuronalen Umbauprozesse führen zu veränderten Reaktionen des Gehirns im Entzug und werden als einer der Hauptgründe dafür angesehen, dass der Konsum von Suchtmitteln wie Alkohol oder Nikotin aufrechterhalten wird und letztendlich zu einer Abhängigkeit führen kann. Daher liegt es natürlich nahe, dass bestimmte Gene, die für Dopaminrezeptoren, oder andere im Dopaminstoffwechsel eine Rolle spielende Moleküle, kodieren, einen Einfluss auf die Suchtentwicklung nehmen können.

### **2.4.3 Die Rolle des dopaminergen Systems bei psychiatrischen Erkrankungen**

Nicht nur bei Abhängigkeitserkrankungen wird dem dopaminergen System eine wichtige Rolle in der Entstehung von psychischen Krankheiten zugeschrieben. Bereits seit vielen Jahrzehnten versucht man mit verschiedenen pharmakologischen Ansätzen in das dopaminerge System einzugreifen und damit zahlreiche Erkrankungen zu behandeln. Die Dopaminhypothese der Schizophrenie geht von einer kortiko-subkortikalen Dopamin-Imbalance aus. Funktionelle bildgebende Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Negativsymptome der Schizophrenie Folge einer verminderten D1-Rezeptorstimulation im PFK sind [145]. Demnach liegt einerseits Hypoaktivität von Dopaminprojektionen zum PFK und andererseits Hyperaktivität subkortikaler mesolimbischer Dopaminprojektionen vor, letztere wird für die Positivsymptomatik verantwortlich gemacht [146]. In der Therapie der Schizophrenie werden antipsychotische Medikamente (Neuroleptika) eingesetzt. Alle derzeit auf dem Markt erhältlichen Neuroleptika wirken zumindest teilweise als Dopaminrezeptorantagonisten. Als eines der ältesten Beispiele ist dabei Haloperidol zu nennen, welches bis heute als ein sehr wirkungsvolles Antipsychotikum gilt und noch immer in der (Akut-)Behandlung schizophrener Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt. Die Wirkungsweise wird dabei vor allem durch die Blockade von D2-Rezeptoren hervorgerufen.

Eine weitere Erkrankung, die eng mit dysfunktionaler dopaminergem Transmission assoziiert wird, ist das Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS). ADHS ist mit einer Prävalenz von 5-8 % eine häufige Störung im Kindes- und Jugendalter. Hauptsymptome sind Hyperaktivität, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen und Impulsivität [147]. Es wird u.a. eine dopaminerge Minderfunktion fronto-striataler Hirnregionen als Ursache für die Erkrankung diskutiert [148]. Bildgebende Studien konnten zeigen, dass die striatale Dopamintransporter- (DAT) Dichte bei ADHS-Patienten erhöht ist [149]. Dadurch kommt es zu einer vermehrten präsynaptischen Dopamin-Wiederaufnahme. Der daraus resultierende chronische relative extrazelluläre Dopaminmangel scheint dabei eine wesentliche neurochemische Ursache der Erkrankung zu sein. Einen Grundstein bei der Behandlung einer hyperkinetischen Störung stellt die Pharmakotherapie mit psychomotorisch stimulierenden Substanzen dar. Dabei ist Methylphenidat (Handelsname: Ritalin®), ein Amphetaminderivat, das mit Abstand am häufigsten verwendete Präparat. Methylphenidat bedingt eine reversible und dosisabhängige Blockade des DAT, wodurch infolge der Inhibition der Wiederaufnahme von Dopamin, dessen extrazelluläre Konzentration ansteigt [150]. Damit gleicht das Wirkprinzip von Methylphenidat dem der Stimulanzien Kokain und Amphetamin. Im Vergleich zu Amphetamin oder Kokain kommt es bei Methylphenidat jedoch zu keiner unkontrollierten Entleerung vesikulärer Speicher, sondern der freigesetzte Transmitter hat eine verlängerte Wirkungsdauer. Das Risiko einer Toleranzentwicklung ist bei Methylphenidat dadurch deutlich vermindert [151].

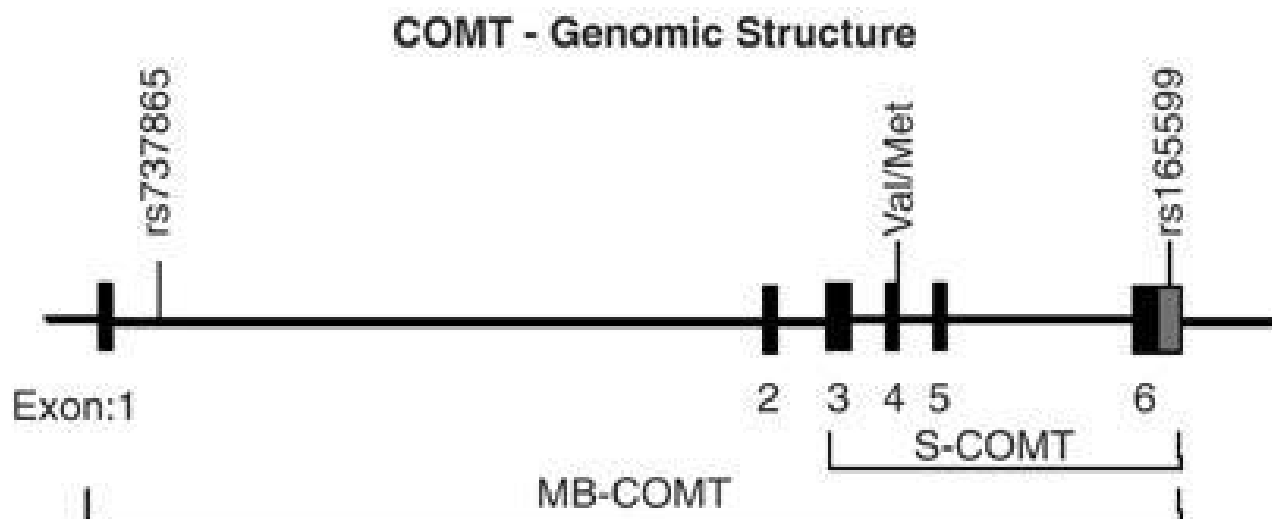
Auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wird in der Pathogenese eine dopaminerge Dysfunktion diskutiert. So werden Zwangsstörungen ebenfalls mit Veränderungen des dopaminergen Systems assoziiert. Die Effektivität von Antipsychotika in Kombination mit SSRIs als Behandlung wurde dabei in diversen Studien beschrieben. In bildgebenden Untersuchungen fanden sich bei Patienten mit Zwangsstörungen eine erhöhte Dopamintransporterdichte im Bereich der Basalganglien, eine verminderte striatale Dopamintransporterdichte und Veränderungen im Bereich des Ncl. caudatus [152]. Es wird diskutiert, dass erhöhte Dopaminkonzentrationen, über eine dominante D1-regulierte direkte Bahn, zu einer Hyperaktivierung von Regelkreisen führen [153]. Eine erfolgreiche Therapie mit SSRIs kann die Dopaminrezeptorbindung im Bereich der Basalganglien offenbar

reduzieren: Die Abnahme der Symptomatik korreliert dabei mit einer Abnahme der Dopaminbindung [154].

#### **2.4.4 Der COMT-Polymorphismus und seine Rolle bei der Suchtentwicklung**

Die COMT (Catechol-O-Methyl-Transferase) ist ein Enzym, welches durch seine postsynaptisch-inaktivierende Funktion im Abbau von Katecholaminen wie Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin eine wichtige Rolle spielt [155, 156]. Erstmals konnte dieses Enzym 1958 isoliert und beschrieben werden [158]. In den letzten 50 Jahren ist die Bedeutung des COMT-Gens für den Dopaminhaushalt und den PFK ausgiebig untersucht worden. Biochemisch findet durch die COMT bei der Verstoffwechslung des Dopamins ein extraneuronaler Transfer einer Methyl-Gruppe von S-Adenosylmethionin zu den Katecholaminen statt, der mit einer Inaktivierung und einem weiteren Abbau dieser Transmitter verbunden ist. Eine hohe Aktivität der COMT im menschlichen Körper führt demnach zu einem schnelleren Abbau und damit zu geringeren Mengen von Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin im synaptischen Spalt. Eine geringe Aktivität dieses Enzyms führt hingegen entsprechend zu höheren Katecholaminkonzentrationen im synaptischen Spalt. Das COMT-Gen ist auf dem menschlichen Chromosom 22q11 lokalisiert [157]. Es besteht aus 6 Exons und ist ca. 1,5 kb groß [155]. Innerhalb des Gens existieren 2 Promoterregionen, die die Transkription von 2 versch. mRNA's steuern. Eine längere mRNA codiert für eine membrangebundene Form (MB-COMT), eine kürzere mRNA codiert für eine lösliche Form (S-COMT). MB-COMT ist vorwiegend in Gehirnneuronen exprimiert [159]. S-COMT findet sich hauptsächlich in anderen Organen wie Leber, Blut und Niere. Die membrangebundene längere Isoform beinhaltet ein zusätzliches Segment von 50 Aminosäuren am N-Terminus [155]. MB-COMT mRNA kommt im PFK konzentriert vor und hat ein signifikant geringeres Niveau im Striatum und anderen Gehirnbereichen [159]. Durch die geringe Anzahl an Dopamintransportern im PFK spielt die Dopamininaktivierung durch die COMT in diesem Bereich eine herausragende Rolle. So konnte gezeigt werden, dass im PFK mehr als 60 % des Dopamins durch die COMT verstoffwechselt werden [160]. Eine schematische Darstellung des COMT-Gens erfolgt in Abbildung 3.





**Abbildung 3** [aus 160]: Die einfache schematische Darstellung zeigt die 6 Exons des Gens und ihre relative Lage sowie die 2 Transkripte MB- u. S-COMT. Weiterhin werden die 3 am häufigsten untersuchten Polymorphismen gezeigt. Diese Arbeit konzentriert sich auf den SNP rs4680 in Exon 4.

Der Einfluss der COMT auf kognitive Prozesse im PFK ist bereits vielfältig dargestellt worden. Schon seit langem sind die modulierenden Effekte des Dopamins auf die Funktionalität des PFK bekannt [131]. Mit Hilfe von kognitiven, pharmakologischen und bildgebenden Untersuchungen wurde der Einfluss der COMT untersucht [161]. Es wird vermutet, dass aufgrund des Einflusses des PFK auf das Belohnungssystem, der COMT eine pharmakogenetische Schlüsselrolle bei Nikotinsucht und deren medikamentöser Behandlung zukommt.

Besonders großes wissenschaftliches Interesse besteht bezüglich des funktionellen COMT-Polymorphismus Val/Met. Dieser ist auf Exon 4 des COMT-Gens lokalisiert (siehe Abbildung 3). Er entsteht durch den Austausch eines Basenpaares, durch die Transition von Guanin zu Adenin, wodurch es bei Codon 108/158 (S-COMT/MB-COMT) zum Austausch der Aminosäure Methionin durch Valin kommt. Das Ergebnis dieses Prozesses wird als „Single Nucleotid Polymorphism“ (SNP) bezeichnet. Der COMT-Polymorphismus wird in der wissenschaftlichen Literatur als SNP rs4680 bezeichnet.

Kommt es nun zur Synthese der COMT die an besagter Stelle Valin enthält, führt dies zu einer 3- bis 4-fach erhöhten Wirksamkeit [177].

Der Einfluss des SNP rs4680 auf Belohnungsprozesse und Suchtentwicklung wurde durch zahlreiche Arbeiten aus verschiedensten Blickwinkeln untersucht. Bezüglich der Nikotinabhängigkeit konnte in der bis heute größten Studie allerdings noch keine eindeutige Aussage darüber getroffen werden, ob und wie der SNP rs4680 eine Nikotinabhängigkeit bzw. das Rauchverhalten beeinflusst [162]. Nedic et al. konnten dagegen z.B. signifikante Unterschiede der Genotypen bei männlichen Rauchern im Vergleich zu Nie-Rauchern zeigen [163]. Tammamäki et al. bezeichneten in ihrer Arbeit den COMT-Polymorphismus als einen unter vielen Einflüssen, die bei der Entwicklung einer Abhängigkeit eine Rolle spielen können [164]. Des Weiteren scheint der COMT-Polymorphismus bei Rauchern auch Einfluss auf kognitive Prozesse zu haben. So wurde in einer Studie von Loughhead et al. ein stärkerer Einfluss auf kognitive Prozesse im PFK bei Rauchern mit dem Val-Allel gezeigt, die mehr als 14 Stunden abstinent waren. Dies lässt indirekt auf einen stärkeren Grad der Abhängigkeit bei Val-Trägern schließen [165]. Munafo et al. kamen in ihrer Studie zu einer ähnlichen Schlussfolgerung als sie darstellen konnten, dass Val-Träger signifikant früher nach einer Abstinenzphase wieder anfangen zu rauchen als die homozygoten Met-Träger [166]. Dem folgend konnten Lee et al. ebenfalls einen Effekt des homozygoten Val-Allels auf verschiedene neurobiologische Regelmechanismen (u.a. im ACC und im dorsalem Striatum) zeigen, die zu einer verminderten Erfolgsrate im Rahmen einer Nikotinentwöhnung (mit Hilfe transdermaler Nikotinsubstitution) führten [167]. Wang et al. konnten in einer interessanten Studie (die Studie beschäftigte sich mit den strukturellen Veränderungen, die mit den unterschiedlichen Genotypen assoziiert sind) zeigen, dass bei Rauchern, die homozygote Val-Träger waren, nach 12-stündiger Abstinenz, Areale, die mit dem Suchtverlangen (Craving) in Verbindung gebracht werden, stärker durchblutet waren, als bei Rauchern ohne diese Eigenschaft [168]. Herman et al. untersuchten in einer relativ neuen Arbeit die akuten Effekte von Nikotinzufuhr sowie die negativen Konsequenzen des Nikotinentzuges. Sie konnten ebenfalls herausarbeiten, dass Val-Träger signifikant stärkere Entzugserscheinungen empfanden und sogar die positiven Effekte des Nikotins geringer waren. Ebenso wurden die negativen Effekte der Nikotinzufuhr (Nebenwirkungen) signifikant stärker bewertet [169].

In einer weiteren Studie konnten Falcone et al. erstmalig aufzeigen, dass u.a. auch bei Prozessen zur kognitiven Verarbeitung und Integration von überzeugenden

Argumenten gegen das Rauchen (vermittelt durch öffentliche Aufklärungskampagnen), die genetische Prädisposition bezüglich des COMT-Polymorphismus eine signifikante Rolle spielt und Einfluss auf die Erfolgsraten solcher Aufklärungskampagnen hat. Allerdings waren es in dieser Studie die Val-Träger, die unter bestimmten Voraussetzungen eine stärkere emotionale Verarbeitungsfähigkeit und damit höhere geistige Flexibilität als die Met-Träger zeigten [170].

Bezüglich des Einflusses des SNP rs4680 auf hirnstrukturelle Veränderungen konnten Zhang et al. mittels fMRT-Untersuchungen zeigen, dass es bei Substanzabhängigen im linken PFK zu einer Verringerung der weißen Substanz kam, die signifikant für homozygote Met-Träger war [171]. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass die erhöhte Dopaminkonzentration an der Volumenminimierung entscheidenden Anteil hat.

Bezüglich anderer Suchterkrankungen konnte in verschiedenen Studien ebenfalls ein Einfluss durch den COMT-Polymorphismus nachgewiesen werden. So zeigte sich bei cannabisabhängigen Probanden ein signifikant häufiger vorkommendes Val-Allel als in der nicht abhängigen Kontrollgruppe [172]. Allerdings waren die Probandenzahlen bei dieser Studie relativ gering und sollte Anlass zu weiteren Untersuchungen an größeren Gruppen geben. Bezüglich des Alkoholkonsums konnte erstaunlicherweise ein riskanteres Trinkverhalten bei Met-Trägern herausgearbeitet werden und mit der oben erwähnten, geringeren kognitiven Flexibilität bezüglich einmal erlernter Bewältigungsstrategien, erklärt werden [173]. Des Weiteren konnte bezüglich Methamphetamin- und Heroinabhängigkeit gezeigt werden, dass signifikant häufiger homozygote Val-Träger unter den Abhängigen zu finden waren [174, 175].

In zahlreichen weiteren Arbeiten wurden vielfältigste psychiatrische Erkrankungen und deren mögliche Verbindung mit dem Val/Met-Polymorphismus untersucht. In einer aktuellen Meta-Analyse wurden diese Studien zusammengefasst und bezüglich des COMT-Polymorphismus eine Assoziation mit Schizophrenien, Panikstörungen und bipolaren Störungen dargestellt [176].

## 2.5 Abgeleitete Fragestellungen und Hypothesen

Wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben hat der Konsum von Nikotin Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten und führt dabei zu spezifischen elektrophysiologischen Veränderungen, die mithilfe des EEG's sichtbar gemacht werden können und ein Korrelat dafür sind, wie sich Aufmerksamkeit und höhere kognitive Funktionen beeinflussen lassen. Die in der Einführung diskutierte Literatur macht deutlich, dass bei (abhängigen) Rauchern eine verminderte Aufmerksamkeit und Kognition eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie spielt. Dass bei diesen Prozessen Dopamin eine wichtige Rolle im PFK spielt, wurde weiter oben besprochen. Dass komplexe Transmittersysteme auch genetischen Variablen unterliegen ist unbestreitbar. So erscheint es logisch, dass mithilfe von SNP genetische Varianten bestimmt werden können, die mit den erwähnten kognitiven Prozessen assoziiert sind. Bereits veröffentlichte Literatur legt nahe, dass der in dieser Arbeit beschriebene COMT-Polymorphismus maßgeblich an kognitiven Prozessen, sowie an der Suchtentwicklung bei Rauchern, beteiligt ist.

Die folgende Arbeit soll nun einen Zusammenhang herstellen zwischen der Beeinflussung kognitiver Prozesse durch Nikotinkonsum und dem Einfluss der Genetik auf diesen Prozess. Dafür wird zunächst die P300 bei Rauchern mit der P300 von Nie-Rauchern verglichen. Im Anschluss wird die Assoziation zwischen COMT-Polymorphismus und Kognition näher betrachtet.

### **Hypothesen:**

Laut zahlreicher Publikationen [u.a. 42 u. 54] konnte in der Vergangenheit bereits eine verringerte Amplitude der P300 im PFK nachgewiesen werden, aus der sich pathophysiologische Veränderungen in dieser Region ableiten lassen.

Stellvertretend für die präfrontale Hirnregion wird in dieser Arbeit die Ableitung der P300 an der Elektrode Fz gemessen. Es wird untersucht, ob diese Ergebnisse auch bei der für diese Arbeit untersuchten Probandengruppe repliziert werden können.

**Hypothese 1: Die P300-Amplitude ist als Zeichen der gestörten kognitiven Funktion des PFK bei Rauchern geringer als bei Nicht-Rauchern.**

Die Varianten des SNP rs4680 führen zu Veränderungen im Dopaminstoffwechsel und haben damit Einfluss auf kognitive Prozesse. Es soll daher der Zusammenhang mit der präfrontalen P300 untersucht werden.

**Hypothese 2: Die Amplitude der P300 an der Elektrode Fz ist mit dem Val/Met-COMT-Polymorphismus assoziiert.**

### **Weitere Fragestellungen**

Es soll weiterhin in dieser Arbeit untersucht werden, ob die Stärke der Abhängigkeit anhand des Fagerström-Score einen Einfluss auf die Amplitude der P300 hat. Im Anschluss wird untersucht, ob Alter und Geschlecht der Probanden einen Einfluss auf die P300-Amplitude haben. Ebenso wird analysiert, ob der COMT-Polymorphismus mit dem Raucherstatus korreliert und die Stärke der Abhängigkeit anhand des Fagerström-Score ermittelt.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Einführung**

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen einer übergeordneten DFG-geförderten, in 6 Zentren deutschlandweit durchgeführten Studie im Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charite Universitätsmedizin Berlin am Standort Berlin Mitte unter der Leitung von Prof. Dr. Jürgen Gallinat erhoben. Die Studienzentren befanden sich in Aachen, Berlin, Bonn, Düsseldorf, Erlangen und Mainz. Eine Genehmigung durch die Ethikkommission der Charite Berlin wurde vor Studienbeginn schriftlich eingeholt. Alle Probanden erhielten eine umfassende Aufklärung über den Ablauf und das Ziel der Studie. Die Erhebung der biografischen Daten, die Durchführung der neuropsychologischen Testungen und elektrophysiologischer Daten sowie die Gewinnung und Lagerung des biologischen Probenmaterials wurden durch mehrere Doktoranden (einschließlich des Autors dieser Dissertation) sichergestellt. Die Auswertung der EEG-Daten sowie die genetischen und laborchemischen Bestimmungen erfolgten an zentralen Einrichtungen im Rahmen dieser Multi-Center-Studie. Die Verwendung der erhobenen Daten, fand in Einvernehmen mit dem Datenschutzbeauftragten der Charite statt.

## 3.2 Rekrutierung

Die Probanden für diese Studie wurden ausschließlich über persönliche Briefe rekrutiert, die mithilfe randomisierter Listen des Einwohnermeldeamtes erstellt werden konnten. Dabei wurden die potentiellen Probanden über Ablauf und Ziel der Studie informiert. Bei Interesse konnten die Angeschriebenen telefonisch Kontakt aufnehmen. Dabei wurden die Probanden nach Ein- und Ausschlusskriterien befragt. Nach Ausschluss der Probanden im Prescreening beziehungsweise am Studientag im Screening mit Hilfe einer körperlichen Untersuchung und des strukturierten klinischen Interview SCID-I, einem Drogentest und einer CoHb-Messung, konnten letztendlich 207 Raucher und 171 Kontrollprobanden in die Stichprobe eingeschlossen werden.

Folgende Einschlusskriterien waren notwendig um in die Studie aufgenommen zu werden: Alter 18 bis 65 Jahre, Raucherstatus: **Aktueller Raucher** (auch Gelegenheitsraucher mit einem Minimum von 7 Zigaretten pro Woche / einer Zigarette pro Tag) oder **Nicht-Raucher** (maximal 20 Zigaretten/ Lebenszeit). Sämtliche Großeltern des Probanden stammen aus Deutschland oder einem unmittelbaren Nachbarland zu Deutschland, d.h. Benelux, Dänemark, Frankreich, Österreich, Polen, Schweiz oder Tschechien, Deutsch auf Mutterspracheniveau, es dürfen nur Probanden genommen werden, die persönlich angeschrieben worden sind.

Ausschlusskriterien für Raucher und Nichtraucher waren folgende: Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 6 Monate (Männer: regelmäßig mehr als 40 g reinen Alkohol/ Tag; Frauen: regelmäßig mehr als 20 g reinen Alkohol/ Tag), Substanzmissbrauch innerhalb der letzten 6 Monate, Abhängigkeiten (Drogen, Alkohol, Medikamente), Achse I-Störung innerhalb der letzten 6 Monate; Psychotherapie innerhalb der letzten sechs Monate, Schwere Seh- oder Hörbeeinträchtigung, Schwangerschaft, ZNS-relevante Medikation innerhalb der letzten 6 Monate (Cortison, Psychopharmaka), ZNS-relevante Erkrankung (Lebenszeit): Hirnverletzungen, Epilepsie, Koma, Multiple Sklerose, Demenz, Hirninfarkt/ Schlaganfall, HIV, Migräne, wenn eine Medikation oder eine andere Behandlung erfolgt ist.

Bei 57 Probanden musste im Nachhinein ein Ausschluss erfolgen da ihre Blutproben aufgrund versch. Gründe (Lagerungsschäden, zu geringe Volumina) nicht auf den COMT-Polymorphismus untersucht werden konnten.

### **3.3 Beschreibung der Probandengruppe**

#### **3.3.1 Gruppe der Nichtraucher**

Es wurden insgesamt 389 Probanden im Zuge der Studie rekrutiert und gemessen. Nach eingehender Prüfung kam es anschließend zum Ausschluss von 11 Probanden aufgrund verschiedener Kriterien (hoher AUDIT-Wert, Einnahme von zentral wirksamen Medikamenten, schwerwiegende Erkrankungen). Daher beziehen sich die weiter unten angegebenen Werte auf die letztlich verbliebenen 378 Probanden. Von diesen waren 207 Probanden Raucher (53,3%) und 171 Nichtraucher. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Probanden betrug in der Gesamtheit 152 Männer und 226 Frauen. Es bestand zum überwiegenden Teil aus Rechtshändern (95,76%).

#### **3.3.2 Kontrollgruppe**

Die 171 Nichtraucher, aus denen sich die Kontrollgruppe zusammensetzte teilte sich in 63 männliche und 108 weibliche Probanden auf. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe beträgt 31,5 Jahre. Die Probanden gingen durchschnittlich 12,2 Jahre zur Schule (SD=1,17). Ergänzend dazu siehe Tabelle 1. Die Gruppe setzte sich zum Großteil aus Studenten und Vollzeitbeschäftigten zusammen (für eine detaillierte Übersicht siehe Diagramm 1). Des Weiteren sind die Probanden der Kontrollgruppe größtenteils ledig oder verheiratet.

#### **3.3.3 Testgruppe (Raucher) und Vergleich mit der Kontrollgruppe**

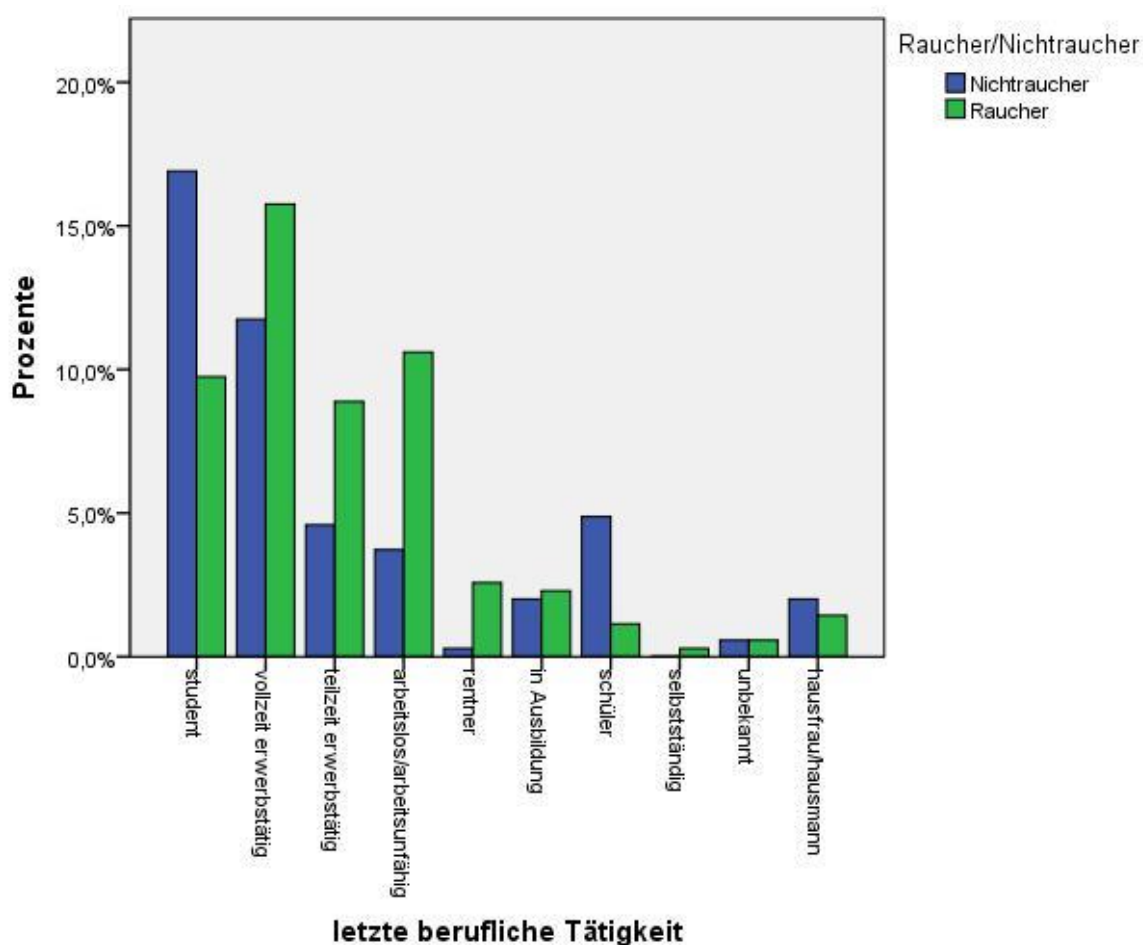
207 Raucher wurden untersucht. Die Gruppe bestand aus 118 Frauen und 89 Männern und unterschied sich damit nicht signifikant bezüglich der Kontrollgruppe ( $\text{Chi}^2=1,475$ ;  $\text{df}=1$ ;  $p=0,225$ ). In dieser Gruppe lag das Durchschnittsalter bei 37,7 Jahren. Dies stellt einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe dar ( $T=-5,136$ ;  $\text{df}=346$ ;  $p<0,001$ ). Auch bei den durchschnittlich absolvierten Schuljahren (11,2;  $\text{SD}=1,5$ ) kommt es zu signifikanten Unterschieden ( $T=6,317$ ;  $\text{df}=347$ ;  $p<0,001$ ). Ebenso signifikant sind die sozialen Unterschiede bezüglich der gesamten Ausbildungszeit ( $T=3,243$ ;  $\text{df}=375$ ;  $p=0,002$ ).



	Nie-Raucher N=171	Raucher N=207
<b>Geschlecht</b> m / w <sup>(1)</sup>	63 / 108	89 / 118
<b>Händigkeit</b> <sup>(2)</sup> rechts / links / ambi	164 / 4 / 2	198 / 7 / 2
<b>Alter</b> Mittelwert (SD) <sup>(3)</sup>	31,5 (11,5)	37,7 (11,8)
<b>Schulbildung</b> in J. (SD) <sup>(4)</sup>	12,2 (1,2)	11,2 (1,6)
<b>Gesamte Ausbildung</b> in J. (SD) <sup>(5)</sup>	15,6 (3,1)	14,6 (2,7)
<b>Genotyp</b> (AA/AG/GG) <sup>(6)</sup>	28/63/28	40/68/37
Fehlend N=114		

<sup>(1)</sup>Chi<sup>2</sup>= 1,475; df=1; p=0,225; <sup>(2)</sup>Chi<sup>2</sup>= 0,384; df=2; p=0,825; <sup>(3)</sup>T= -5,162; df=376; p<0,001; <sup>(4)</sup>T= 6,317; df=347; p<0,001; <sup>(5)</sup>T=3,243; df=375; p=0,002; <sup>(6)</sup>Chi<sup>(2)</sup>=1,004; df=2; p=0,605

**Tabelle 1:** Beschreibung der Probandengruppe; SD=Standardabweichung



**Diagramm 1:** Berufliche Tätigkeit bei Rauchern vs. Nie-Rauchern

### 3.3.4 Spezifische Daten der Raucher

Mit durchschnittlich 16,6 Jahren begannen unsere Probanden mit dem regelmäßigen Rauchen. Ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen (16,3 Jahre) und weiblichen (16,8 Jahre) Probanden kann dabei nicht festgestellt werden. Die durchschnittliche Anzahl an gerauchten Zigaretten pro Tag beträgt 16,2 (SD= 9,4), die durchschnittlichen Packungsjahre (pack-years) betragen 16,2. Dabei kann unterschieden werden zwischen starken Rauchern (Zig./d>20) und nicht starken („milden“) Rauchern. Das Verhältnis dieser liegt bei 116 „milden“ Rauchern zu 68 starken Rauchern. Selbstverständlich unterscheiden sich die durchschnittlichen Packungsjahre signifikant zwischen starken und milden Rauchern, die starken Raucher begannen auch signifikant früher als der Durchschnitt (15,4 Jahre). Bezüglich des Fagerström-Scores hatten die meisten Raucher zwischen 0 und 4 Punkten (N=104; 55,9%). Zwischen 5 und 8 Punkten lagen 79 Raucher (42,5%). Lediglich 3 Raucher hatten einen Wert größer 8 (1,6 %). Tabelle 2: Beschreibung der Rauchergruppe

	Gesamt	Männer	Frauen
Alter Rauchbeginn (SD) <sup>(1)</sup>	16,6 (4,3)	16,3 (3,5)	16,8 (4,8)
Anzahl Zigaretten/Tag (SD) <sup>(2)</sup>	16,2 (9,5)	17,5 (9,1)	15,4 (9,6)
Anzahl der pack- years (SD) <sup>(3)</sup>	16,2 (12,3)	18,7 (13,7)	14,4 (10,8)
Durchschnittlicher Fagerström-Wert (SD) <sup>(4) (5)</sup>	3,89 (2,6)	4,1 (2,5)	3,7 (2,6)

<sup>(1)</sup>T=-0,758; df= 185; p=0,449 <sup>(2)</sup> T=1,5; df=184; p=0,140 <sup>(3)</sup>T=2,369; df=181; p=0,019

<sup>(4)</sup>T=-11,933; df=183; p=0,288.

<sup>(5)</sup>Ein Proband hat keine Angaben gemacht.

## **3.4 Durchführung der Untersuchung und der EEG-Messungen**

### **3.4.1. Ablauf der Studie**

Die Durchführung der Untersuchungen erfolgte nach einem standardisierten zeitlichen Ablaufplan an einem Tag in der Zeit zwischen 9 Uhr und 16 Uhr (ca. 6h/ Proband). Nach ausführlicher Aufklärung des Probanden durch den Studienbetreuer und Gabe der schriftlichen Einverständniserklärung fand das Screening statt, welches die erneute Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien mit Hilfe einer detaillierten medizinischen sowie psychiatrischen (SCID) Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, einem Urin-Drogentest sowie einer Messung des CO-Gehalts der Atemluft enthielt. Nach dem endgültigen Studieneinschluss wurden die Probanden in die Raucher- bzw. Kontrollgruppe eingeteilt. Zur Datenerhebung gehörten umfangreiche Fragebögen zu Aspekten der Persönlichkeit, dem eigenen Rauchverhalten sowie des sozialen Umfelds. Unter den Fragebögen befanden sich folgende: AUDIT, ADHS, BDI, Beschwerdeliste (BL), FEV, FTND, NEO-FFI, PSQI, PSS-14, QSU, STAI, TPQ, Fragebogen zur Sexualanamnese. Die neuropsychologische Testung bestand aus einer speziell für diese Studie zusammengestellten Testbatterie. Diese umfasste: VLMT, HAWIE-R ZST, Trail-Making-Test, Farbwörter-Test, Zahlenspanne, Blockspanne, Buchstaben-Zahlen-Test, Wortfindungstest, MWT, CPT, ANT (die letzten beiden Tests wurden am Computer durchgeführt, die restlichen im persönlichen Befragen bzw. Testen). Die Ergebnisse dieser Tests werden in dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt werden.

Die EEG-Messung setzte sich aus der Aufzeichnung eines Ruhe-EEGs und der akustisch evozierten P50- und P300-Potentiale zusammen. Die Aufzeichnung fand bei allen Probanden zwischen 11 Uhr und 14 Uhr statt und fand 1 bis 3 Stunden nach der letzten Zigarette statt. Nach Durchführung der Neuropsychologischen Testung und der EEG-Messung folgte nach Studienablauf eine Mittagspause mit der Nahrungsaufnahme von ca. 600 kcal. Anschließend wurden die verbleibenden Fragebögen ausgefüllt. Zum Abschluss des Studientages wurde den Probanden zwischen 14 und 16 Uhr Blut zur genetischen Untersuchung sowie zur Bestimmung von metabolischen Markern abgenommen. Außerdem wurden im Verlauf des Tages

mehrere Speichelproben der Probanden zu definierten Zeitpunkten entnommen, wobei bei Rauchern 4 Proben und bei Nichtrauchern 2 Proben entnommen wurden.

### 3.4.2 Die Messung des EEG

Die Messungen fanden in einem von äußeren Einflüssen abgeschirmten Raum statt. Während der Messungen saßen die Probanden in einem bequemen Sessel mit Armlehnen und Nackenrolle in angenehmer Haltung. Sie wurden vorher instruiert, während der Messungen die Augen geschlossen zu halten, sich zu entspannen und Bewegungen zu vermeiden. Die Ableitungen erfolgten mittels einer EEG-Haube (Electrocap, ECI Inc.) nach dem erweiterten 10-20 System (zusätzliche Elektroden waren: FC1, FC2, FC5, FC6, T1, T2, CP5, CP6, PO9, PO10). Des Weiteren gab es 3 weitere Elektroden und ein EOG zur Kontrolle von Augenbewegungen 1 cm vom linken Augenrand entfernt. Als Referenzelektrode der Aufnahme diente Cz, als Erdung eine Elektrode rostral der Fz-Elektrode. Der Widerstand aller Elektroden lag unter 10 k $\Omega$ . Zur Aufzeichnung der EEGs wurde ein PC mit Pentium-III Prozessor sowie das EEG-System „Neuroscan SynAmps Modell 5083“ verwendet. Die Abtastrate betrug 500 Hz. Die Erzeugung der akustischen Stimuli wurde mittels eines PCs mit Pentium-I Prozessor und Creative Labs Soundblaster 16'-Soundkarte realisiert. Diese wurden dann binaural über einen Kopfhörer dem Probanden zugeleitet. Die verwendeten Computer sowie der Untersucher befanden sich zum Zeitpunkt der Messungen in einem vom Probanden getrenntem Raum. Es bestand Sichtkontakt durch ein Fenster.

Zu Beginn der Messungen wurde ein 5-minütiges Ruhe-EEG aufgezeichnet. Anschließend folgte nach kurzer Pause die Präsentation des P50-Paradigmas. Hierbei wurden innerhalb von 12 Minuten 168 Doppelstimuli insgesamt (Rechtecksignale, 1ms Dauer pro Klick, 100dB SPL, 500ms Interstimulusintervall) präsentiert. Nach einer weiteren kurzen Ruhepause erfolgte die Messung der akustisch evozierten P300-Potentiale mithilfe eines „Auditory oddball task“. Dabei wurden 240 akustische Stimuli mit einer Dauer von 40 ms (inklusive Anstiegs- und Abfallzeit) in 2 unterschiedlichen Tonhöhen binaural in einer Lautstärke von 83 dB Schalldruckpegel präsentiert. Davon waren 175 akustische Stimuli mit einer Tonhöhe von 1500 Hz und 55 seltenere Töne mit 2000 Hz als Vigilanzkontrolle. Die seltenen, höheren Töne wurden als ereignisrelevant angesehen. Bei Auftreten des ereignisrelevanten Tons sollten die Probanden so schnell wie möglich die linke Maustaste drücken. Die Reihenfolge der

Töne war (pseudo-)randomisiert und es bestand ein durchschnittliches Interstimulusintervall von 1750ms (zwischen 1500 und 4600ms).

### **3.4.3 Die Auswertung des EEG und Bestimmung des P300-Potentials**

Bei der anschließenden Auswertung des Datenmaterials wurden Amplituden von mehr als 100 $\mu$ V in einem der 32 Kanäle als Artefakte gewertet und von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Dies erfolgte halbautomatisch unter visueller Kontrolle an den Elektroden Fz und Cz. Dabei wurden durchschnittlich 46,2 artefaktfreie und korrekt beantwortete Stimuli gemessen von insgesamt 55 möglichen. Unterschiede zwischen Rauchern und Nie-Rauchern konnten dabei nicht beobachtet werden. Anschließend erfolgte die Segmentierung der Daten (Segmentlänge 80ms prästimulus bis 800ms poststimulus, Messung der Amplitude zwischen 200 und 500 ms poststimulus, dort der positivste Ausschlag), eine digitale Filterung (highpass-Filter: 10 Hz, 24 dB/Octave, Roll-Off, Notch-Filter: 50 Hz), die Nulllinien-Korrektur anhand des Prästimulusintervall und die Mittelung der Einzelsegmente.

## **3.5 Gewinnung der Blutproben**

Zum Abschluss aller Messungen erfolgte die Blutentnahme aus der Kubitalvene der Probanden. Dies erfolgte mithilfe des Vacutainer-Systems. Pro Proband wurden 2 mal 9 ml Blut in je ein EDTA-Röhrchen entnommen (A- und B- Probe). Anschließend erfolgte die Lagerung der Proben bei -20°C bis zum Verschicken des gesammelten Materials an das „Cologne Center for Genomics“ der Kölner Universität zur genetischen Auswertung. Die Verschickung erfolgte mittels Paketen unter Kühlung durch Trockeneis. Die elektrophoretische Auftrennung, Fluoreszenzdetektion und Datenanalyse wurde mit einem automatischen Sequenziergerät (TaqMan, PE Applied Biosystems, Foster City, California, USA) durchgeführt. Die verwendeten Primer waren die von den Herstellern zur Verfügung gestellten TaqMan MGB Proben und Primer. Mithilfe dieses Verfahrens konnten sämtliche Schritte in einem einzigen automatisierten Vorgang bearbeitet werden. Es beruhte auf der Detektion von bestimmten Genotypen mittels einer hochauflösenden Laserkamera. Auf einem vorgefertigten Chip wurden die einzelnen Felder von Arrays mit einzelsträngigen DNA-

Stücken beschichtet. Durch die Zugabe der mit einem Fluoreszenzfarbstoff markierten Untersuchungsproben konnten diese bei komplementärer Basenabfolge an die DNA auf dem Chip gebunden und damit der entsprechende Abschnitt markiert werden. Dieser Vorgang wird als Hybridisierung bezeichnet und ist Allel-spezifisch. Die so entstehenden Mischfarben konnten durch Intensität, Wellenlänge und ihre Position durch die Laserkamera detektiert und so in den entsprechenden Genotyp übersetzt werden.

Der SNP rs4680 wurde als funktionaler Ausdruck des COMT-Gens gewählt. Die Genotypisierung erfolgte mit der SNP Probenentnahme. Alle Laboruntersuchungen erfolgten verblindet ohne Wissen über den Fall-Kontroll-Status. Die Proben wurden mit dem GeneAmp PCR System 9700 Thermocyclers (Applied Biosystems) amplifiziert. Die allelische Diskriminierung erfolgte über die Messung der Fluoreszenzintensität der Darstellung am Endpunkt der Polymerasekettenreaktion, hierfür wurde das ABI Prism 7900 HT System und die SDS Software Version 2.1 (Applied Biosystems) verwendet.

### **3.6 Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik Softwarepaket SPSS V21.0. Für Mittelwertvergleiche wurde der T-Test und für Häufigkeitsvergleiche der Chi-Quadrat-Test verwendet. Zur Testung des Einflusses von festen Faktoren und Kovariaten auf abhängige Variablen wurde eine univariate Kovarianzanalyse (ANCOVA), bei Vorliegen mehrerer abhängiger Variablen eine multivariate Kovarianzanalyse (MANCOVA) verwendet. Der Kolmogorov-Smirnov Test diente der Überprüfung auf Normalverteilung, der Levene-Test der Überprüfung auf Varianzenhomogenität. Die graphische Darstellung der P300-Amplitude erfolgte im Vergleich der Untersuchungsgruppen und des Genotyps per Boxplot. Diese Art der Darstellung wurde gewählt, da in ihr insbesondere vielfältige Informationen über die Verteilung der Werte transportiert werden können. Der schwarze Balken in der Mitte der Box repräsentiert den Median. Der obere Rand des Kastens steht für das dritte Quartil, der untere für das erste Quartil. Somit liegen 50% der Werte innerhalb der Box. Die über senkrechte Linien mit den Kästen verbundenen Querbalken repräsentieren den größten und den kleinsten Wert der Gruppe, abgesehen von Ausreißern und Extremwerten. Ausreißer sind Fälle, die zwischen 1,5 und 3 Kastenlängen vom oberen bzw. unteren Kastenrand entfernt liegen. Sie sind in dem Diagramm mit einem Kreis

(°) gekennzeichnet. Extremwerte liegen mehr als drei Kastenlängen vom oberen bzw. unteren Kastenrand entfernt und sind durch einen Stern (\*) dargestellt. Korrelationen zwischen den P300-Amplituden und den klinischen Parametern wurden mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson und des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Die graphische Darstellung erfolgte dabei per Streudiagramm. Statistische Signifikanz wurde angenommen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% ( $p < 0,05$ ).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Die frontale P300-Amplitude im Gruppenvergleich

Zunächst erfolgte die Berechnung der Mittelwerte der P300 Amplituden bei Rauchern und Nie-Rauchern mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit der Variable Alter und Geschlecht als Kovariaten. Die Nie-Raucher zeigten eine durchschnittlich größere Amplitude in der frontalen Ableitung als die Raucher. Die Ergebnisse waren dabei jedoch nicht signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

	<i>Nichtraucher</i>	<i>Raucher</i>	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
<b>P300 Fz</b>	1,91 ± 2,46	1,44 ± 2,30	2,952	1	0,087

**Tabelle 2:** Mittelwerte der frontalen P300-Amplitude in  $\mu\text{V}$  mit Standardabweichung

#### 4.1.1 Überprüfung auf Normalverteilung und Varianzenhomogenität

Bei der Überprüfung der Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest (KSA) zeigte sich keine signifikante Abweichung der Amplituden von der Normalverteilung. Auch der Levene-Test auf Gleichheit der Varianzen zeigte Varianzenhomogenität der Amplituden an der Elektrode Fz. Zusammenfassend siehe Tabelle 3.

	Kolmogorov – Smirnov Test		Levene-Test	
	Z	p	F	p
P300 Fz	1,108	0,172	0,051	0,802

**Tabelle 3:** KSA auf Normalverteilung und Levene-Test auf Varianzenhomogenität

#### 4.1.2 Amplitudenvergleich der P300 an der Elektrode Fz

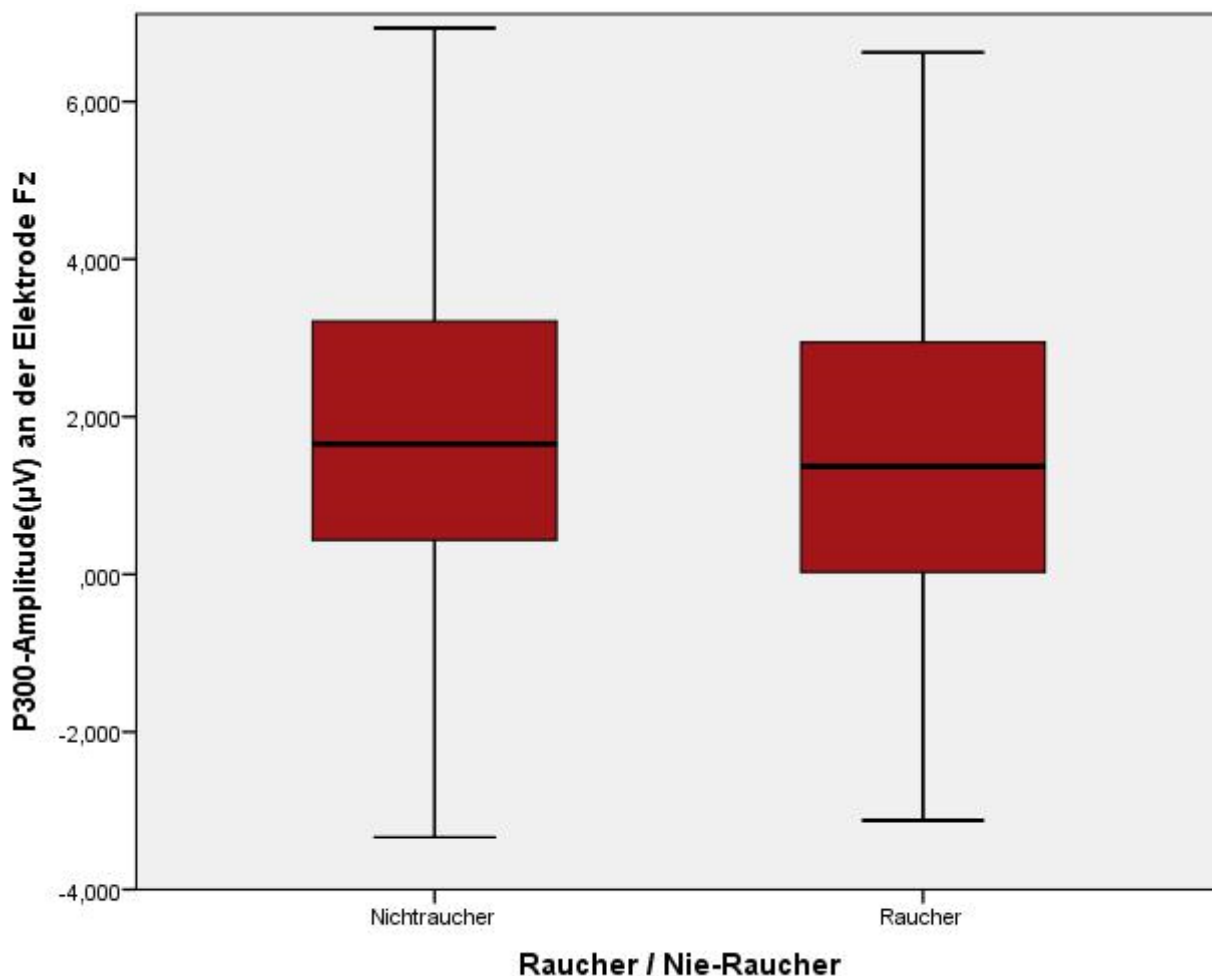
Der Amplitudenvergleich an der Fz Elektrode erfolgte mittels einer univariaten Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der Amplitude als abhängiger Variable, dem Raucherstatus (Nieraucher vs. Raucher) als Einflussfaktor und den Variablen Alter und Geschlecht als Kovariaten.

Bei der Berechnung zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Raucherstatus auf die P300 Amplitude an der Elektrode Fz ( $F=7,468$ ;  $df=1$ ;  $p=0,007$ ).

Auch bei der Überprüfung des Einflusses der Kovariate Alter zeigte sich eine signifikante Beeinflussung der P300 Amplitude ( $F=10,569$ ;  $df=1$ ;  $p=0,001$ ). Das Geschlecht hatte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die Amplitude ( $F=2,538$ ;  $df=1$ ;  $p=0,112$ ).

Im folgenden Boxplot sind die Mittelwerte der Amplituden von Rauchern und Nie-Rauchern an der Elektrode Fz dargestellt.





**Abbildung 5:** Mittelwerte der P300 Amplitude( $\mu\text{V}$ ) im Gruppenvergleich ( $n=378$ )

## 4.2. Einfluss der Kovariaten auf die P300-Amplitude

### 4.2.1 Geschlecht

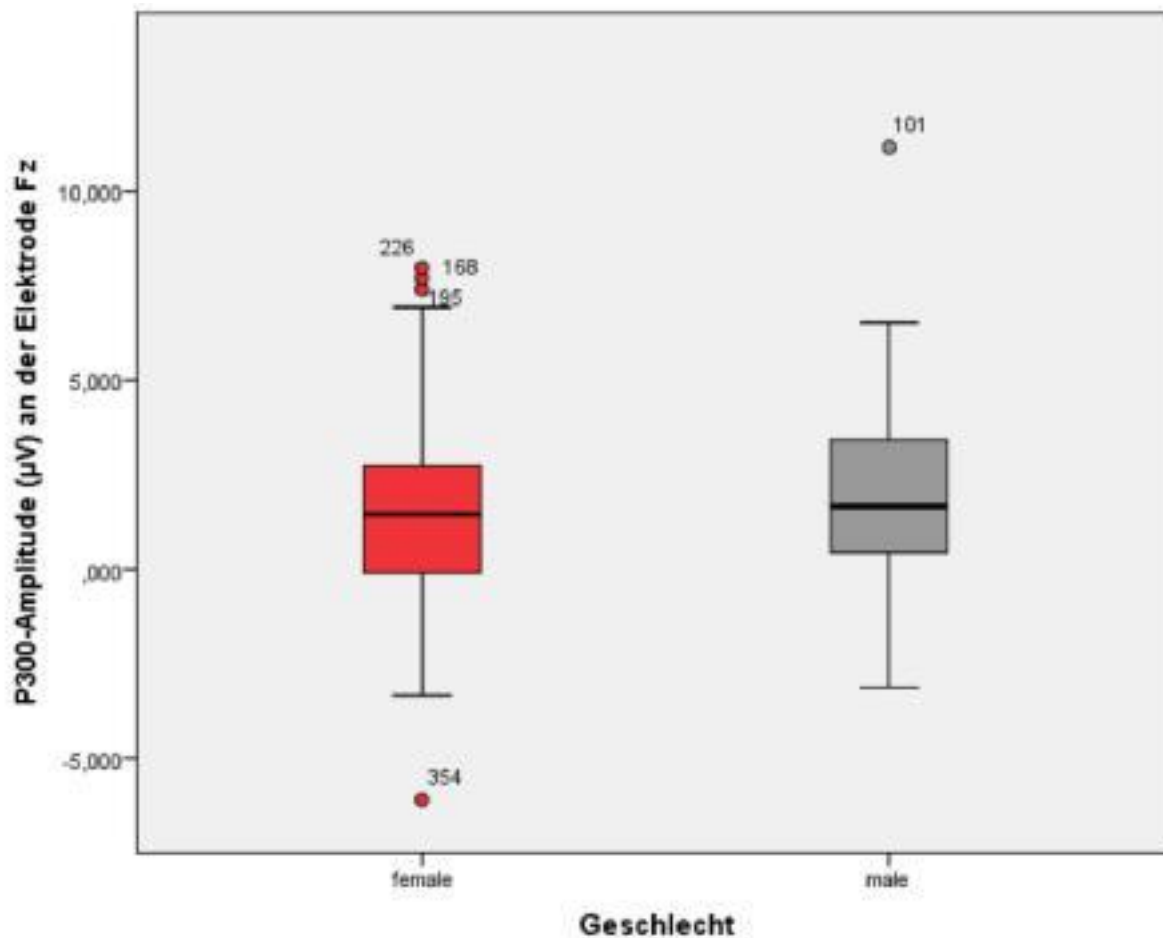
Mithilfe eines T-Tests wurde der Einfluss des Geschlechts auf die Amplitude der P300 überprüft.

Wie bereits weiter oben erwähnt hat das Geschlecht in der berechneten MANCOVA keinen signifikanten Einfluss auf die P300 ( $T=1,7$ ;  $df=308$ ;  $p=0,090$ ). Auch unter Beachtung der Gruppenzugehörigkeit zeigte sich kein signifikanter Einfluss.

Die Ergebnisse des Einflusses des Geschlechts auf die P300-Amplitude an der Elektrode Fz sind in Tabelle 4 aufgeführt und in Abbildung 6 optisch dargestellt.

	Frauen	Männer	T	df	p
P300 Fz ( $\mu\text{V}$ )	$1,47 \pm 2,40$	$1,94 \pm 2,33$	1,7	308	0,090

**Tabelle 4:** Mittelwerte der P300-Amplitude mit Standardabweichung



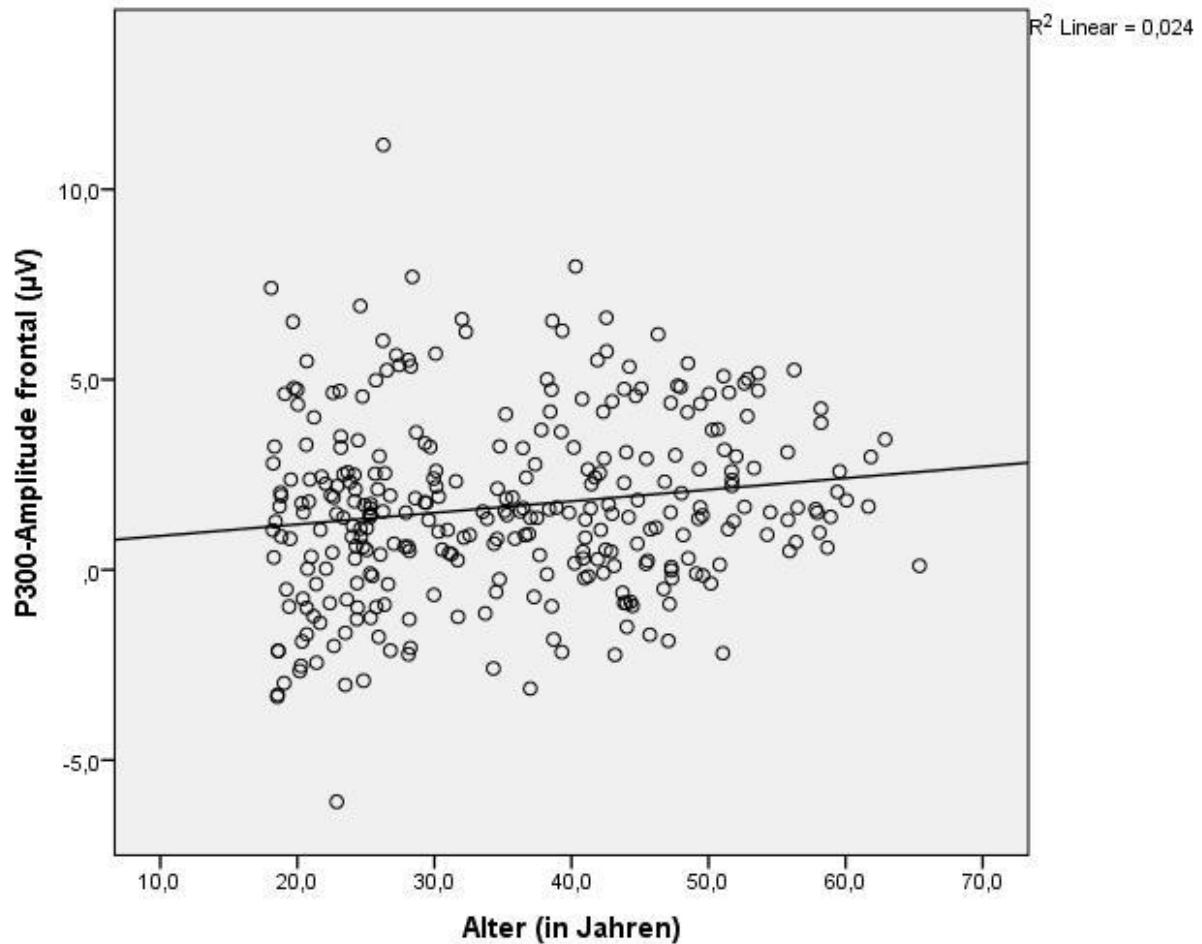
**Abbildung 6:** Amplitude der P300 ( $\mu\text{V}$ ) an der Elektrode Fz in Abhängigkeit vom Geschlecht ( $n=378$ )

#### 4.2.2 Alter

In den vorherigen dargestellten MANCOVAs zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Alters auf die P300-Amplitude. Um diese Aussagen zu überprüfen wurde eine Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson berechnet.

Hierbei zeigte sich eine signifikante positive Korrelation an der Fz-Elektrode zwischen Alter und Amplitude ( $r=0,154$ ;  $p=0,007$ ). Damit zeigt sich, dass mit steigendem Lebensalter auch die Amplitude ansteigt.

Die graphische Darstellung dieses Effektes erfolgt in Abbildung 7.



**Abbildung 7:** Korrelation zwischen dem Alter und der frontalen P300-Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) (n=378)

### 4.3 Einfluss des Rauchverhaltens auf die P300-Amplitude

Hierbei soll untersucht werden, welchen Einfluss die Summe der gerauchten Zigaretten (Zig/d.), der Packungsjahre sowie des Fagerström-Scores auf die P300-Amplitude haben. Zunächst können sie in folgender Tabelle die Mittelwerte der Parameter unter allen Rauchern sehen.

	Raucher N= 212
<b>Zig/d.</b> Mittelwert $\pm$ SD (N=212; fehlend=0)	16,06 $\pm$ 9,57
<b>Packungsjahre</b> Mittelwert $\pm$ SD (N=210; fehlend=2)	15,77 $\pm$ 12,08
<b>Fagerström-Score</b> Mittelwert $\pm$ SD (N=212; fehlend=0)	3,76 $\pm$ 2,58

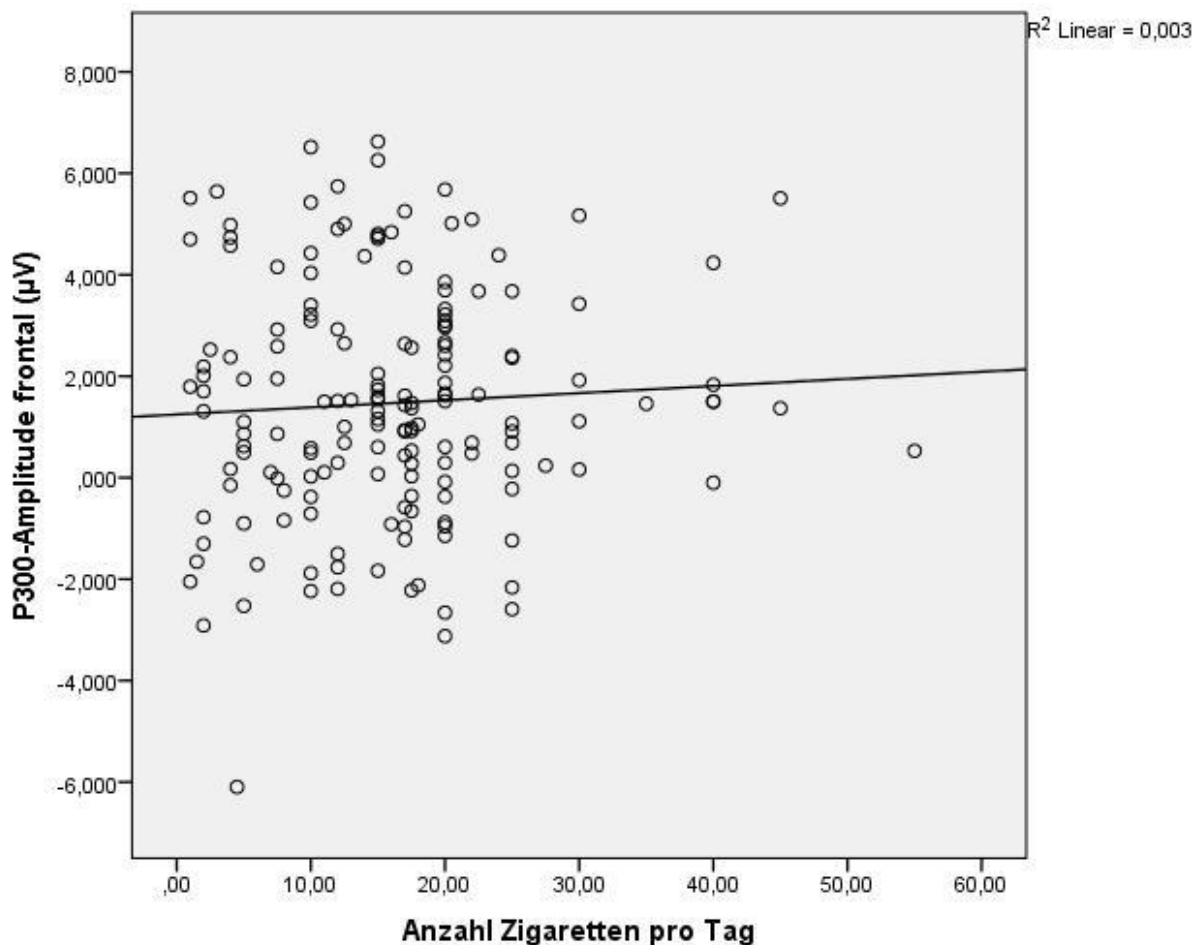
**Tabelle 5:** Mittelwerte von gerauchten Zig/d, Packungsjahren und des Fagerström-Scores

Auch bei diesen Werten wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test die Normalverteilung untersucht. Bei der ermittelten Anzahl an gerauchten Zigaretten pro Tag zeigte sich, dass keine normalverteilten Werte vorliegen ( $Z=1,95$ ;  $p=0,001$ ). Auch bei den bestimmten Packungsjahren ( $Z=1,54$ ;  $p=0,017$ ) sowie beim Fagerström-Score ( $Z=1,56$ ;  $p=0,015$ ) liegen keine Normalverteilungen vor. Da keine normalverteilten Werte vorliegen wird eine Rangkorrelation nach *Spearman* gebildet.

#### 4.3.1 Einfluss der täglich gerauchten Zigaretten auf die frontale P300-Amplitude

Wie bereits oben erwähnt erfolgt die Berechnung bei nicht normalverteilten Werten mittels Korrelation nach *Spearman*. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an gerauchten Zigaretten pro Tag und der P300-Amplitude ( $r_s=0,037$ ;  $p=0,632$ ).

Die Korrelation nach *Spearman* ist in folgender Abbildung 8 mittels Streudiagramm grafisch dargestellt.

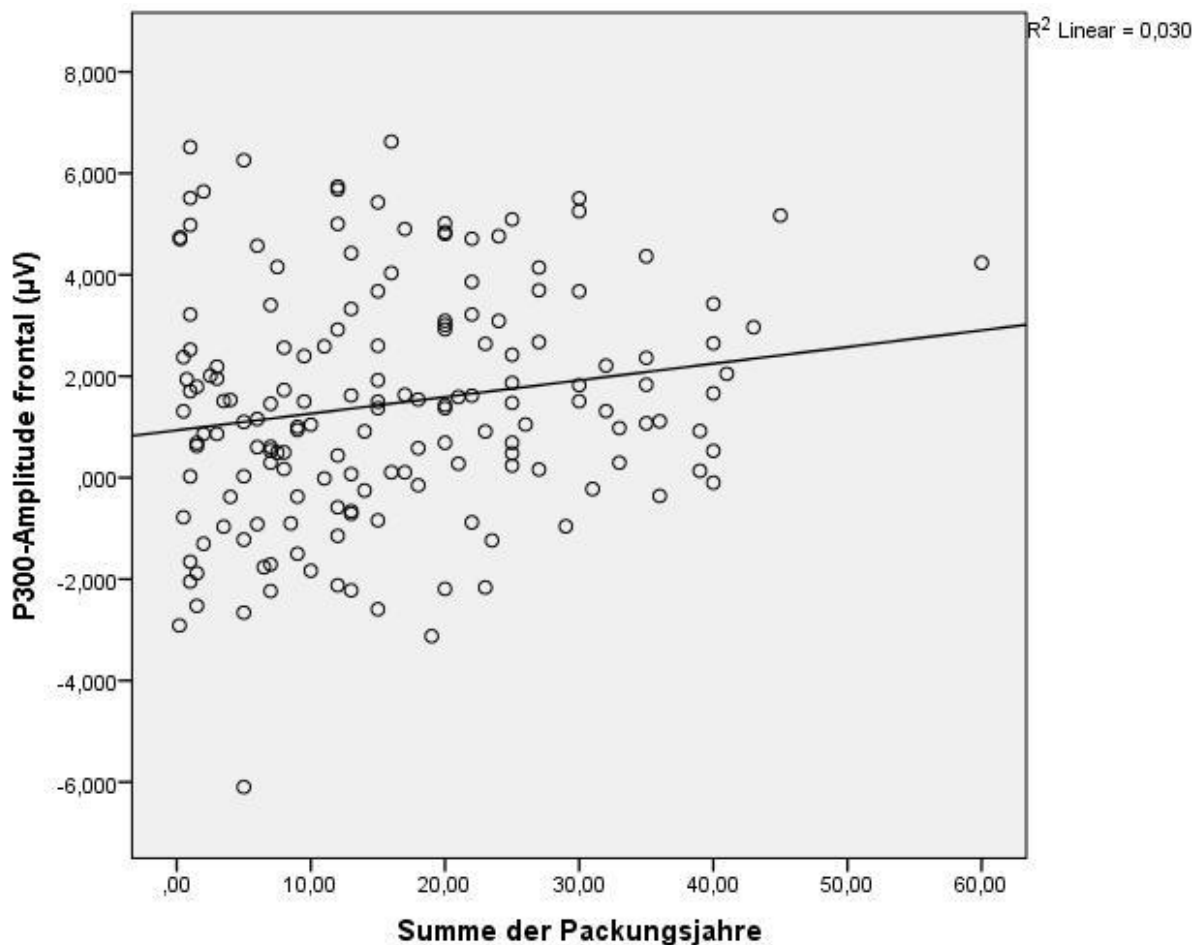


**Abbildung 8:** Korrelation zwischen der P300-Amplitude (µV) und der Anzahl an täglich gerauchten Zigaretten (n=207)

#### 4.3.2 Einfluss der Packungsjahre auf die frontale P300-Amplitude

Um den Einfluss zu ermitteln wurde erneut die Korrelation nach Spearman ermittelt. Dabei zeigte sich eine signifikante Beeinflussung der frontalen P300-Amplitude durch die Packungsjahre ( $r_s=0,168$ ;  $p=0,032$ ). Erstaunlicherweise zeigte sich ein positiv linearer Effekt der Packungsjahre auf die P300-Amplitude. Bei anschließender partieller Korrelation mit den Kontrollvariablen Alter und Geschlecht ergab sich jedoch keine signifikante Korrelation mehr ( $r_s=-0,034$ ;  $p=0,669$ ).

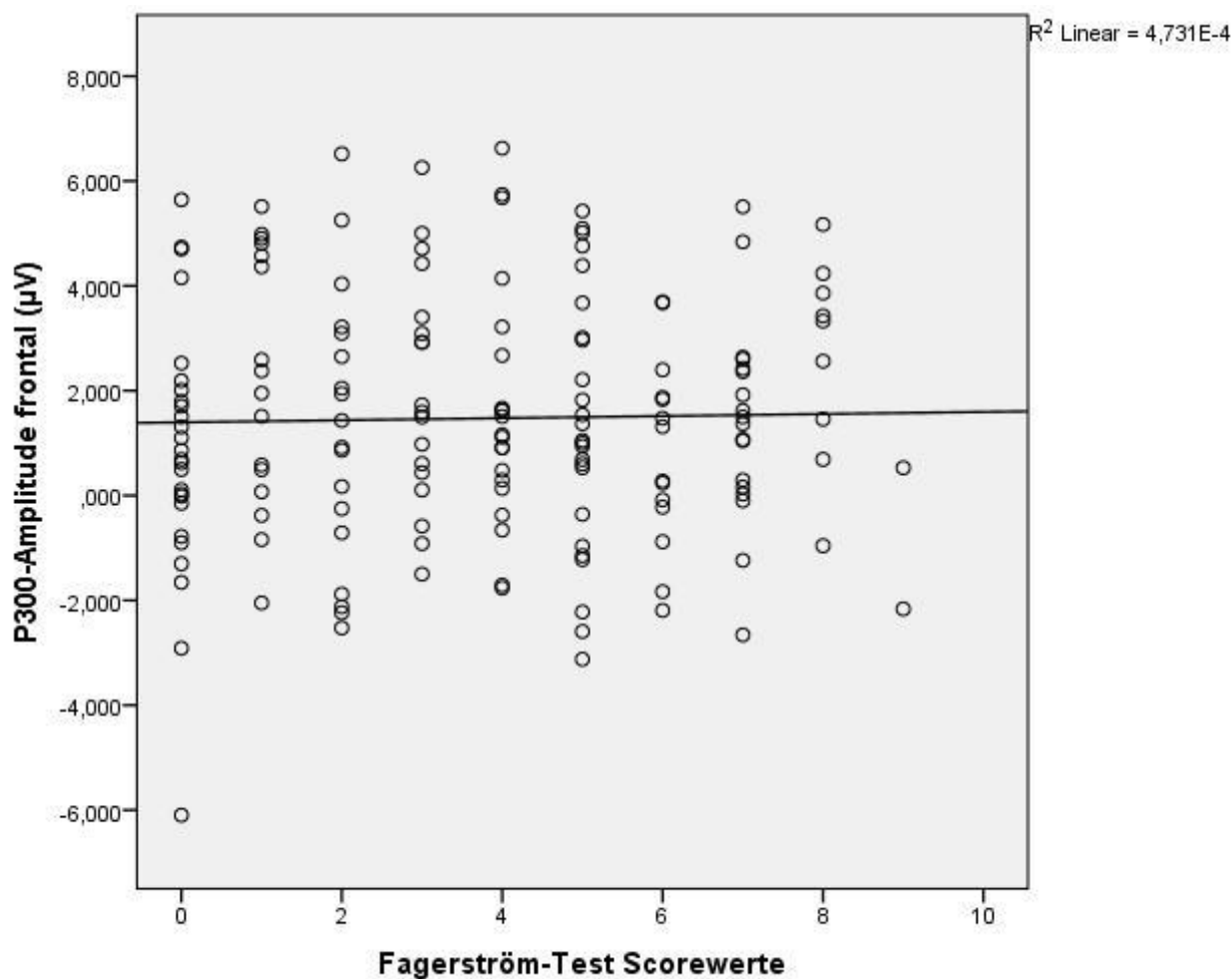
Die Korrelation nach *Spearman* ist in Abbildung 9 grafisch dargestellt.



**Abbildung 9:** P300-Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) an der Fz-Elektrode in Korrelation zur Summe der Packungsjahre ( $n=207$ )

### 4.3.3 Einfluss des Fagerström-Scores auf die frontale P300-Amplitude

Wie bei den vorherigen Untersuchungen ergab sich auch hier bei der Korrelation nach *Spearman* kein signifikanter Effekt des Fagerström-Scores auf die frontale P300-Amplitude ( $r_s=0,24$ ;  $p=0,759$ ). In Abbildung 10 ist die Korrelation mittels eines Streudiagramms grafisch dargestellt.



**Abbildung 10:** Korrelation zwischen der frontalen P300-Amplitude (µV) und dem Ergebnis im Fagerström-Test (n=207)

#### 4.4 Genotypische Einflüsse des COMT-Polymorphismus auf die Gruppenzugehörigkeit, auf Parameter des Rauchverhaltens und die P300-Amplitude

Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen dem Genotyp der Probanden und deren Gruppenzugehörigkeit geprüft. Dies erfolgte mittels Chi<sup>2</sup>-Quadrat-Test. Die Korrelation zwischen Genotyp und den Parametern des Rauchverhaltens (Anzahl der Zig./d., Pack-Years und Fagerström-Score) wurde mittels einer einfaktoriellem Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Alter und Geschlecht als Kovariaten untersucht. Bei beiden Tests zeigte der Levene-Test Varianzenhomogenität.

#### 4.4.1 Einfluss des Genotyps auf die Gruppenzugehörigkeit

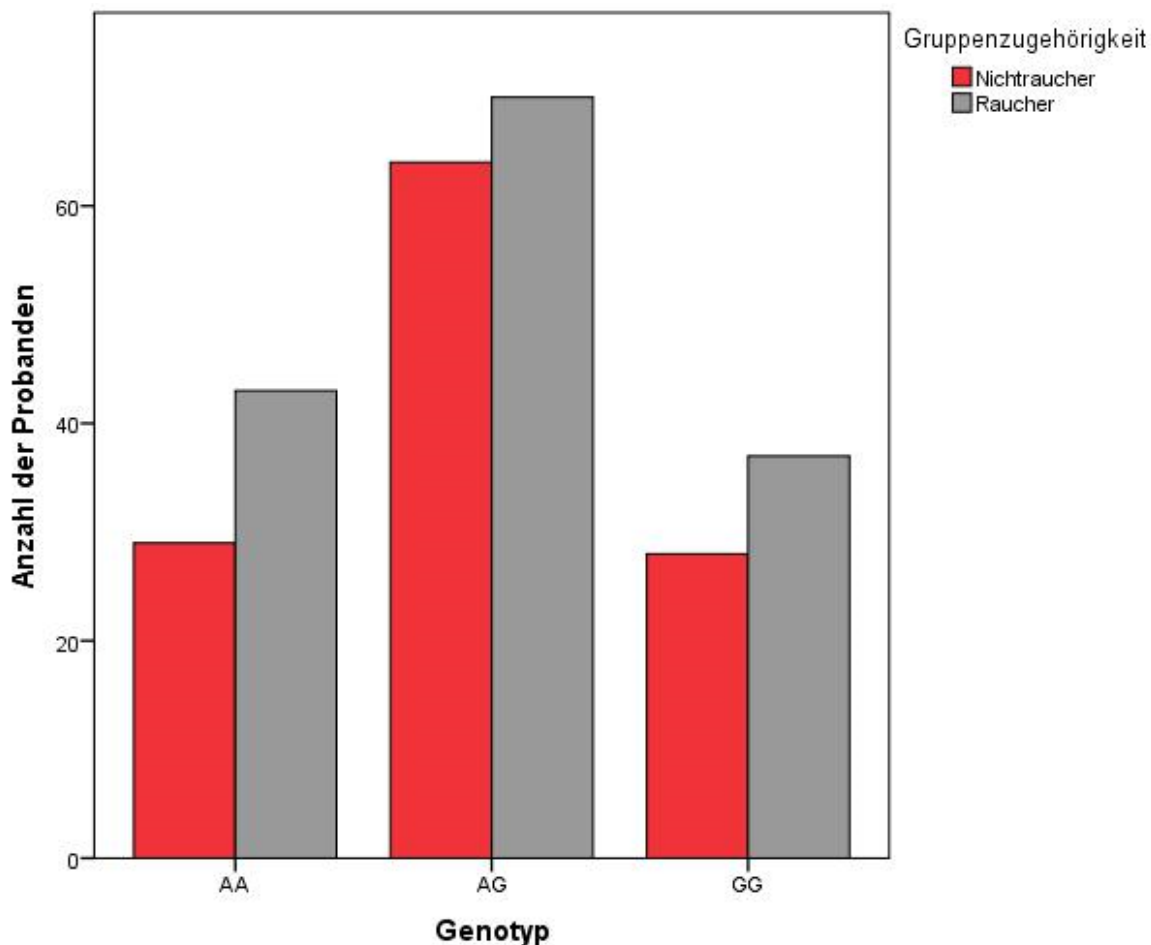
Die Verteilung der Genotypen des COMT-Polymorphismus (SNP rs4680) ist in Tabelle 5 und Abbildung 11 dargestellt.

Dabei zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Genotyp und der Gruppenzugehörigkeit der Probanden ( $\chi^2=3,124$ ;  $df=2$ ;  $p=0,516$ ).

	Nichtraucher (N=120)	Raucher (N=150)
AA / Met/Met (N=72)	29 (24,17%)	43 (28,67%)
AG / Met/Val (N=134)	64 (53,33 %)	70 (46,67%)
GG / Val/Val (N=65)	27 (22,5 %)	38 (24,66%)

**Tabelle 5:** Verteilung des Genotyps bei Rauchern und Nicht-Rauchern



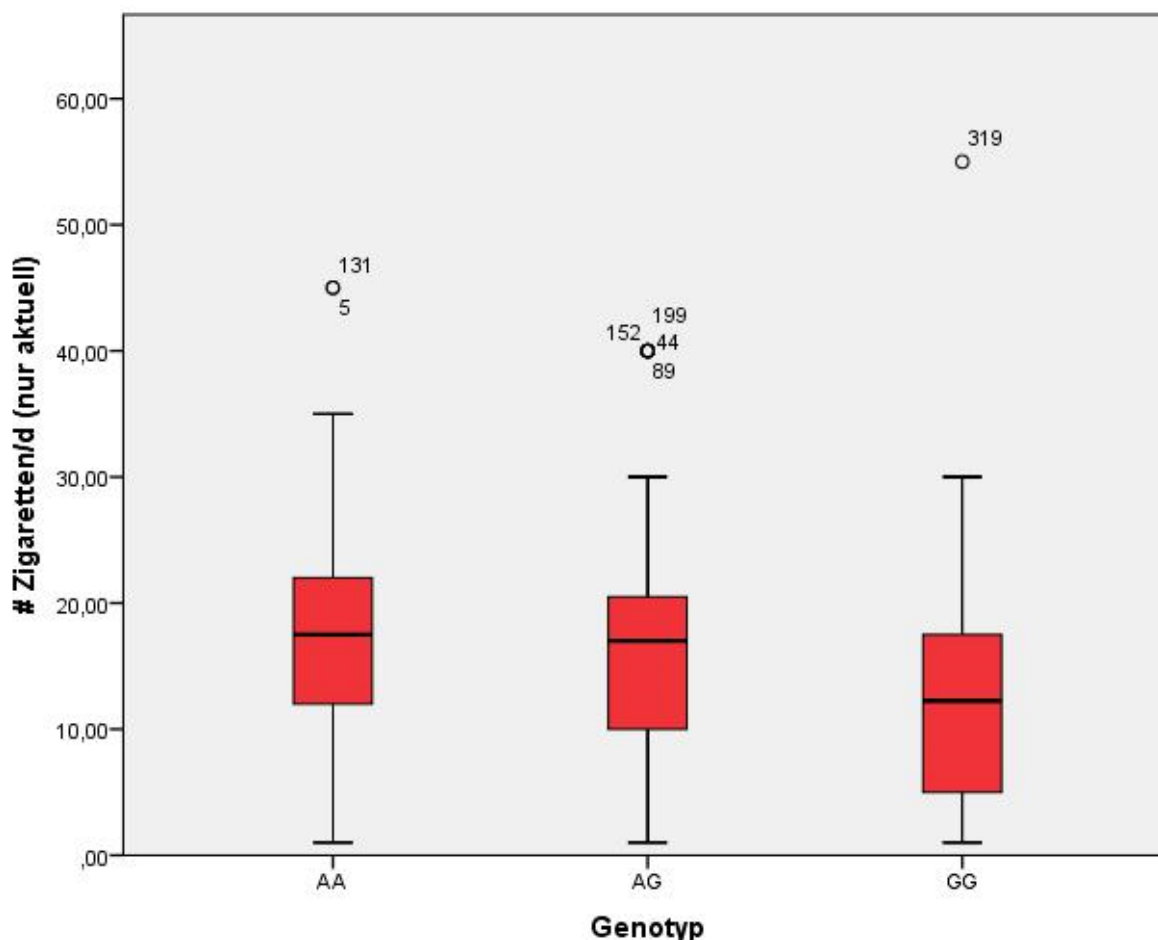


**Abbildung 21:** Verteilung des Genotyps bei Rauchern und Nichtrauchern (n=321)

#### 4.4.2 Einfluss des Genotyps bei Rauchern auf die Anzahl der Zigaretten pro Tag

Nach der Durchführung der oben erwähnten ANCOVA mit der Anzahl der Zigaretten als abhängiger Variable und dem Genotyp als Einflussgröße zeigte sich eine signifikante Korrelation ( $F=4,539$ ;  $df=4$ ;  $p=0,002$ ). Auch bei der Überprüfung des Einflusses der Kovariate Alter zeigte sich eine signifikante Beeinflussung der Anzahl an Zig./d. ( $F=12,961$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ ). Das Geschlecht hatte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die Zigarettenzahl ( $F=0,357$ ;  $df=1$ ;  $p=0,551$ ).

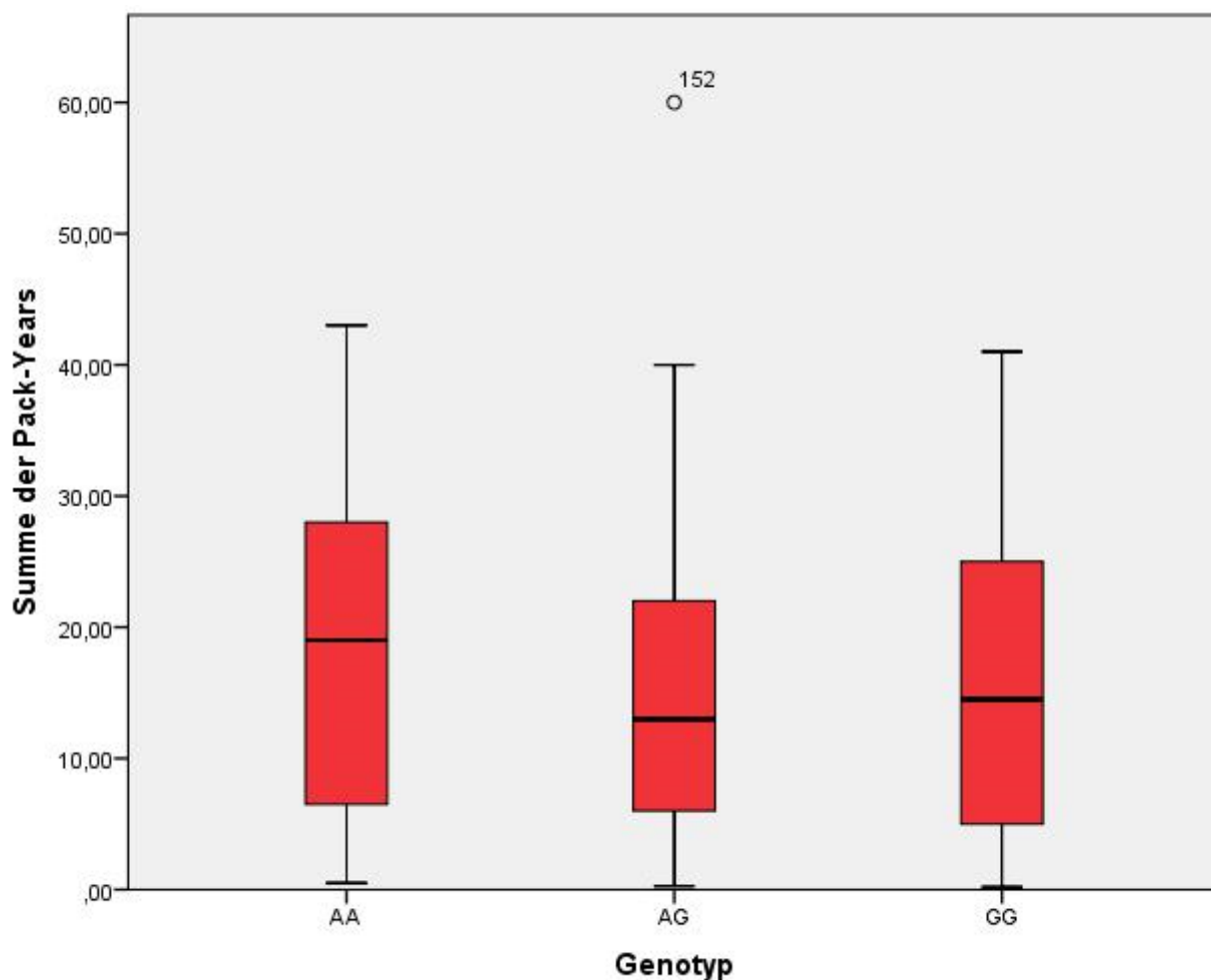
Die Mittelwerte der Zigarettenanzahl in Abhängigkeit der Genotypen sind in Abbildung 12 graphisch dargestellt.



**Abbildung 12:** Mittelwert der Zigarettenzahl pro Tag korreliert mit dem Genotyp des SNP rs4680 (n=183)

#### 4.4.3 Einfluss des Genotyps auf die Summe der Packungsjahre

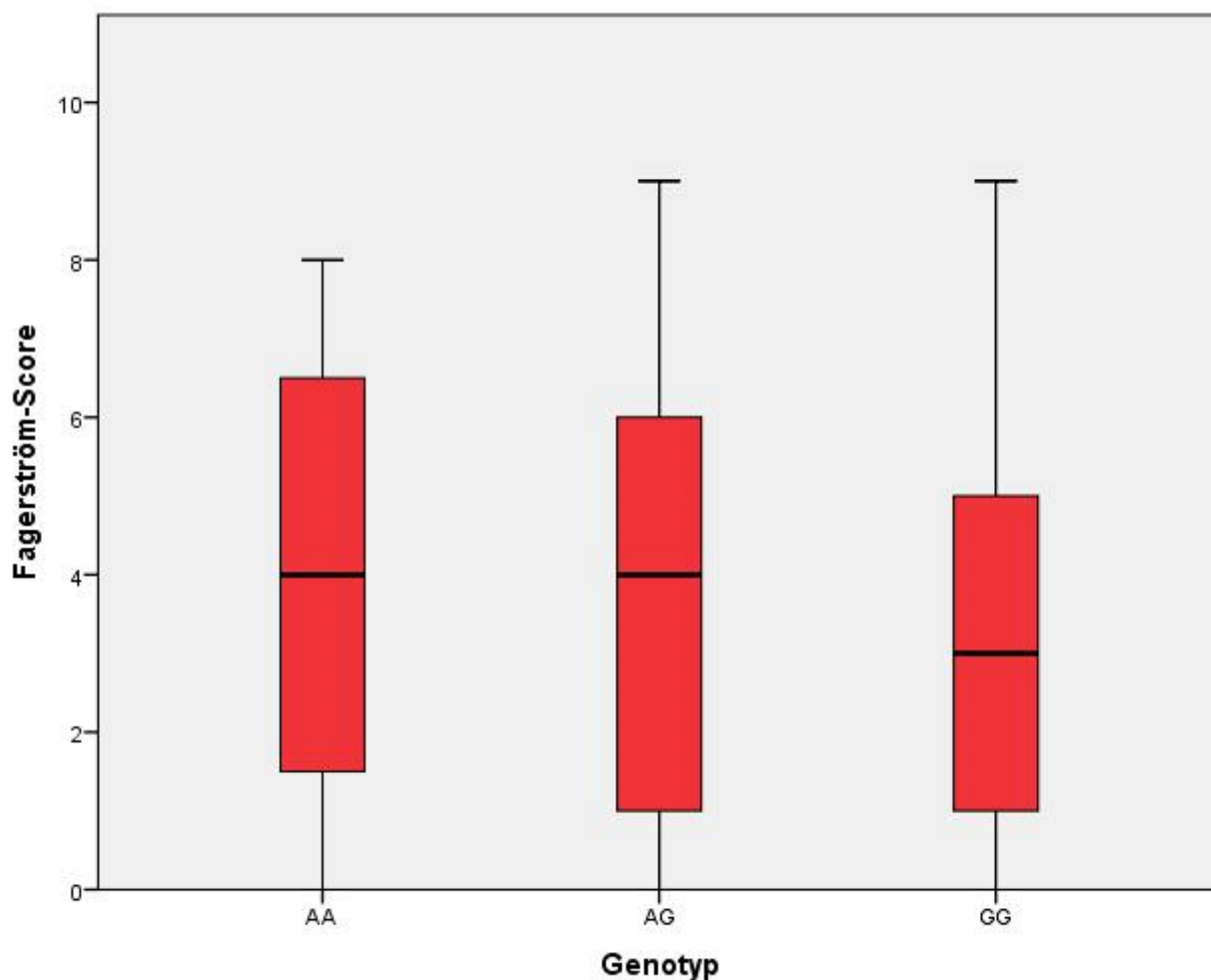
Nach Durchführung der oben erwähnten ANCOVA mit der Summe der Packungsjahre als abhängige Variable und dem Genotyp als Einflussfaktor zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Parametern ( $F=52,660$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ). Die Mittelwerte der Summe der Packungsjahre in Abhängigkeit vom Genotyp sind mittels Boxplot in Abbildung 12 graphisch dargestellt. Wie auch schon bei der Korrelation der Genetik mit der täglich gerauchten Zahl von Zigaretten hat die Kovariate Alter einen signifikanten Einfluss ( $F=202,911$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ ). Das Geschlecht hatte dagegen wiederum keinen signifikanten Einfluss auf die Zigarettenzahl ( $F=1,675$ ;  $df=1$ ;  $p=0,198$ ). Die Mittelwerte der Summe der Packungsjahre in Abhängigkeit vom Genotyp sind in Abbildung 13 graphisch dargestellt.



**Abbildung 13:** Summe der Packungsjahre korreliert mit dem Genotyp des SNP rs4680 (n=183)

#### 4.4.4 Einfluss des Genotyps auf den Fagerström-Score

Nach Durchführung der oben erwähnten ANCOVA mit dem Fagerström-Score als abhängiger Variable und dem Genotyp als Einflussfaktor zeigte sich wiederum ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Parametern ( $F=2,445$ ;  $df=4$ ;  $p=0,049$ ). Die Kovariate Alter hat wiederum ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf den Fagerström-Score ( $F=7,375$ ;  $df=1$ ;  $p=0,007$ ). Das Geschlecht hatte wiederum keinen signifikanten Einfluss ( $F=0,321$ ;  $df=1$ ;  $p=0,572$ ). Die Mittelwerte des Fagerström-Score in Abhängigkeit vom Genotyp sind in Abbildung 14 graphisch dargestellt.



**Abbildung 14:** Mittelwerte des Fagerström-Score korreliert mit dem Genotyp des SNP rs4680 (n=183)

#### 4.5 Amplitudenvergleich der frontalen P300 in Abhängigkeit vom Genotyp

Der Amplitudenvergleich der P300 an der Fz-Elektrode in Abhängigkeit vom Genotyp erfolgte mittels einfaktorieller Varianzanalyse mit Kovariaten (ANCOVA). Der kombinierte Einfluss von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit auf die Amplitude der P300 an der Fz-Elektrode erfolgte mittels multivariater Kovarianzanalyse (MANCOVA) mit der P300-Amplitude als abhängiger Variable. Die Gruppenzugehörigkeit (Nichtraucher/Raucher) und der Genotyp des COMT-Gens stellen die Einflussfaktoren da, Alter und Geschlecht sind die Kovariaten. Die Mittelwerte der P300-Amplituden in Abhängigkeit von den Genotypen bei Nichtrauchern und Rauchern sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

	Nichtraucher			Raucher		
	AA	AG	GG	AA	AG	GG
P300 Fz ( $\mu\text{V}$ )	1,84	1,58	2,32	1,62	1,41	1,79

**Tabelle 6:** Mittelwerte der P300-Amplitude an der Fz-Elektrode ( $\mu\text{V}$ )

#### 4.5.1 Amplitudenvergleich der P300 an der Fz-Elektrode in Abhängigkeit von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit

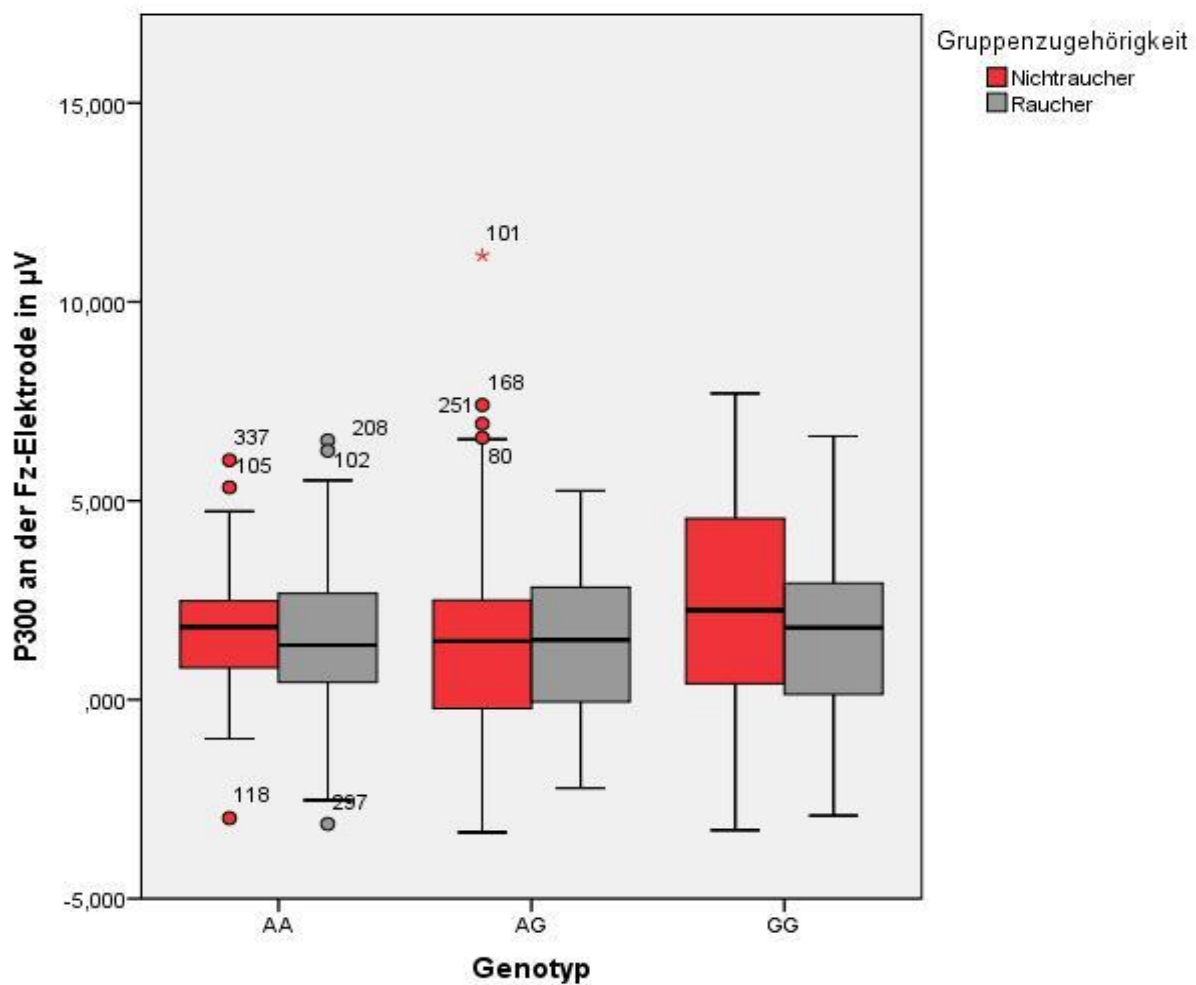
In der durchgeführten ANCOVA konnte kein signifikanter Amplitudenunterschied der P300 an der Fz-Elektrode in Abhängigkeit vom Genotyp gezeigt werden ( $F=2,050$ ;  $df=4$ ;  $p=0,088$ ).

Nach Durchführung der oben erwähnten MANCOVA fand sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit auf die P300-Amplitude.

Die Amplitude der P300 an der Fz-Elektrode wurde weder von der Gruppenzugehörigkeit (Raucher/Nichtraucher) ( $F=3,844$ ;  $df=1$ ;  $p=0,051$ ) noch vom Genotyp ( $F=1,146$ ;  $df=2$ ;  $p=0,320$ ) noch von der Interaktion Gruppe\*Genotyp ( $F=1,731$ ;  $df=7$ ;  $p=0,102$ ) signifikant beeinflusst.

Die Kovariate Alter zeigte dabei wiederum einen signifikanten Einfluss auf die Amplitude der P300 ( $F=7,233$ ;  $df=1$ ;  $p=0,008$ ). Der Einfluss des Geschlechts auf P300-Amplitude zeigte sich an der Fz-Elektrode als nicht signifikant ( $F=0,881$ ;  $df=1$ ;  $p=0,349$ ).

Die Mittelwerte der P300-Amplituden von Nichtrauchern und Rauchern an der Fz-Elektrode sind in Abhängigkeit vom Genotyp des COMT-Gens anhand eines Boxplots in der Abbildung 15 dargestellt.



**Abbildung 15:** Mittelwerte der P300-Amplitude in Abhängigkeit von Gruppenzugehörigkeit und Genotyp an der Fz-Elektrode (Fehlerbalken:  $\pm 1$  SD;  $n=321$ )

## **5. Diskussion**

### **5.1 Amplitudenvergleich der P300 zwischen Rauchern und Nichtrauchern**

In der durchgeführten Studie zeigten sich bei den an der frontalen Ableitung (Fz) ermittelten P300-Amplituden signifikante Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern, wenn diese durch eine Varianzanalyse mit den Kovariaten Alter und Geschlecht erfolgte ( $p=0,007$ ). Bei einer Berechnung unabhängig von Alter und Geschlecht, zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,087$ ). Die Hypothese 1 kann dennoch damit als belegt bezeichnet werden.

Diese Arbeit konnte daher Ergebnisse replizieren die bereits mehrfach in älteren Studien ermittelt wurden.

In einem relativ neuen Review von Hedges und Bennet [178] welches die Ergebnisse von 9 Studien zu diesem Thema mittels Meta-Analyse zusammenfasst, kamen die Autoren ebenfalls zu obigen Ergebnis. Die ausgewerteten Studien berücksichtigten verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien bezgl. der Probandenwahl und dem Studiendesign, die sich unserem Studiendesign sehr ähneln (erwachsene Probanden, mindestens ein Jahr durchgängiger Zigarettenkonsum, keine sonstigen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, keine Entzugssituation und keine akute Nikotinzufuhr). Die Autoren kommen in ihrer Arbeit ebenfalls zu dem Schluss, dass Rauchen einen kleinen bis moderaten Effekt auf die P300-Amplitude hat. Weiterhin legen Berechnungen in dieser Arbeit nahe, dass es möglicherweise sogar einen positiven Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zwischen der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag und der Reduktion der P300-Amplitude geben kann. Sowohl die Anzahl der Studien als auch die teilweise unterschiedlichen Datenerhebungen (Auditory- vs. Visual-Oddball-Paradigma) sprechen dafür, dass es sich hierbei erst um einen Hinweis auf die komplexe Wechselwirkung zwischen chronischem Nikotinkonsum und kognitiver Alteration handelt und weitere Untersuchungen mit noch größeren Probandengruppen nötig sind.

2 Arbeiten die ebenfalls in dem Review von Hedges und Bennet Erwähnung finden, sind die Studien von Neuhaus et al. [54] und Mobascher et al. [179]. In beiden Studien wird ebenfalls mit auditorisch erhobenen Potentialen mittels Oddball-Paradigma (siehe Methoden dieser Arbeit) gearbeitet. Zusätzlich wird in diesen Arbeiten mittels LORETA (low resolution brain electromagnetic tomography) eine

Quellenanalyse durchgeführt. In der Arbeit von Neuhaus et al. wurde bei den Ergebnissen zwischen einem frühen Zeitfenster (250 – 300 ms post stimulus) und einem späten Zeitfenster (300 – 350 ms post stimulus) unterschieden. In dem frühen Zeitfenster zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Rauchern und Nie-Rauchern im frontalen Bereich (ACC). Weiterhin gab es statistisch nicht signifikante Trends zu Unterschieden im orbitofrontalen und präfrontalen Kortex. Im späten Zeitfenster zeigten sich dagegen eher parietal lokalisierte Amplitudenunterschiede (PCC). Die Arbeit von Mobascher et al. [179] ergab dagegen die größte Differenz in der Amplitude zwischen Rauchern und Nie-Rauchern im posterioren parietalen Kortex. In einer Arbeit von Guney et al. [180] wurde, in einer relativ kleinen Probandengruppe (N=32), eine signifikante Amplitudenreduktion in der frontalen Ableitung (Fz) von Rauchern gefunden. Allerdings wurden die Werte in dieser Studie erst 3 Stunden nach dem letzten Nikotinkonsum gemessen, sodass die gezeigte Amplitudenreduktion auch mit dem akuten Nikotinentzug assoziiert sein könnte. Bezüglich der genauen Lokalisierung der Amplitude enthält diese Studie, genau wie unsere, jedoch keine Quellenanalyse.

Auch in unserer Studie zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der frontalen Ableitung bei Rauchern vs. Nie-Rauchern. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Neuhaus et al., die im frühen Zeitfenster ebenfalls eine frontale Betonung der Amplitudenreduktion aufweisen.

Bezüglich der Größe der Probandengruppe liegt unsere Studie mit N=378 Probanden im Mittelfeld im Vergleich mit Studien die ebenfalls eine Differenz zwischen den Amplituden von Rauchern vs. Nie-Rauchern untersuchten. In Studien an denen bis zu 1500 Probanden teilnahmen, wurde teilweise auch auf Daten aus bereits vorher durchgeführten Studien zurückgegriffen, die auch an Probanden mit psychischen Störungen bzw. Suchterkrankungen durchgeführt wurden [181]. In unserer Probandengruppe wurden psychiatrische Komorbiditäten als Ausschlusskriterium angesehen und Probanden mit psychiatrischen sowie neurologischen Erkrankungen nicht zur Studie zugelassen. Somit konnte ein möglicher Bias in unserer Studie vermieden werden, der die P300-Amplitudenreduktion mit einer anderen Ursache als dem Nikotinkonsum in Verbindung bringen könnte.



### 5.1.1 Einfluss des Geschlechts auf die P300-Amplitude

Ein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die P300-Amplitude konnte mithilfe unserer Arbeit nicht gezeigt werden ( $p=0,090$ ). Auch unter Beachtung der Gruppenzugehörigkeit konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Tendenziell ist in unserer Arbeit jedoch eine leicht erhöhte P300-Amplitude bei den männlichen Probanden zu finden. Dies steht im Gegensatz zur Studienlage. Sowohl Hoffman und Polich [182] als auch Aerts et al. [183] und auch Sumich et al. [184] konnten in ihren Arbeiten zeigen, dass weibliche Probanden eine signifikant größere P300-Amplitude aufwiesen, die als Ausdruck von unterschiedlicher neuronaler Struktur und Reagibilität angesehen werden kann. Allerdings wurde die Studie von Sumich et al. an Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren durchgeführt, bei denen das Gehirn noch nicht vollständig entwickelt war.

Als mögliche Erklärung für die Geschlechtsunterschiede sehen Hoffman und Polich das bei Männern im Vergleich zu Frauen proportional kleinere Corpus callosum. Aerts et al. gehen von einer größeren Anzahl aktiver Neurone bzw. von einer größeren Synchronität neuronaler Oszillatoren bei Frauen aus. Studien zeigten, dass ein verringertes Corpus callosum bei Männern auch mit einer reduzierten P300-Amplitude assoziiert ist (u.a. Huster et al. [185]). Dieser Zusammenhang lässt sich auch bei Personen feststellen, die aufgrund von alkoholbedingter Größenminderung des Corpus callosum eine reduzierte P300-Amplitude aufweisen (Pfefferbaum et al. [186]).

### 5.1.2 Einfluss des Alters auf die P300-Amplitude

In der vorliegenden Arbeit konnte an der Fz-Elektrode ein signifikanter Einfluss der Kovariate Alter auf die P300-Amplitude festgestellt werden ( $p=0,007$ ). Dabei konnte eine positive Korrelation des Alters und der P300-Amplitude an der Elektrode Fz gezeigt werden ( $r=0,154$ ). Dies bedeutet, dass mit steigendem Alter der Probanden auch die P300-Amplitude ansteigt. Die Studienlage ist diesbezüglich widersprüchlich. So wird aufgrund von hirmorphologischen Veränderungen im Rahmen des Alterungsprozesses von einer verminderten P300-Amplitude ausgegangen. Chao und Knight [187] kamen in ihrer Studie zu diesem Ergebnis, wiesen jedoch auch auf den parieto-occipitalen Ursprung dieses Effektes hin. Eine altersbedingte

Verminderung der P300-Amplitude wurde auch in anderen Studien gezeigt. O'Connell et al. [188] wiesen in ihrer Studie nach, dass es von den frontalen zu den occipitalen Hirnregionen zu einem „Shift“ der Amplitudenunterschiede kommt, d.h. dass im frontalen Bereich bei älteren Menschen höhere P300-Amplituden zu finden sind als bei jüngeren Menschen. Dieser Unterschied kehrt sich mit Näherung an parieto-occipitale Regionen um. Die Autoren führen diese Veränderungen einerseits auf einen occipitalen und temporo-parietalen Ursprung der Generatoren der P300 bei einem Oddball-Task zurück. Weiterhin sehen sie den Grund für die frontale Amplitudenreduktion bei jüngeren Probanden in einer stärkeren Habituation an den Oddball-Task mit veränderter präfrontaler Rekrutierung. Eine weitere Erklärung ist, dass die altersbedingte Degeneration der Hirnmorphologie in parietalen und temporalen Regionen früher beginnt und es hierdurch zu einer kompensatorischen Steigerung der Aktivität in frontalen Hirnarealen kommt. Dies bedeutet, dass die Organisation von Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen sich im Laufe des Lebens verändert.

### **5.1.3 Einfluss von Parametern des Rauchverhaltens auf die P300-Amplitude**

In der vorliegenden Arbeit konnte an der Fz-Elektrode kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der gerauchten Zigaretten und der P300-Amplitude gezeigt werden ( $p=0,632$ ). Bezüglich des Einflusses der Summe der Packungsjahre zeigte sich zunächst eine signifikante Veränderung, die erstaunlicherweise positiv mit der P300-Amplitude korrelierte ( $r_s=0,168$ ;  $p=0,032$ ). Die Amplitude stieg mit der Anzahl an Packungsjahren. Nachdem jedoch die Kontrollvariablen Alter und Geschlecht berücksichtigt und mittels partieller Korrelation heraus gerechnet wurden, ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mehr ( $r_s=-0,034$ ;  $p=0,669$ ). Auch die Korrelation von Fagerström-Score (errechnet mittels Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit) und P300-Amplitude zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $r_s=0,24$ ;  $p=0,759$ ). Andere Arbeiten wiesen diesbezüglich bereits signifikante negative Korrelationen auf. So zeigte sich in der (unter 4.1 bereits erwähnten) großen Metaanalyse von Hedges und Bennet [178] eine negative Korrelation bezüglich der P300-Amplitude und der Anzahl an täglich gerauchten Zigaretten, der Summe der Packungsjahre und der Anzahl an Jahren in denen die

Probanden bereits rauchten. In der Arbeit von Mobascher et al. [179] wurden zudem weitere Zusammenhänge, wie eine negative Korrelation zwischen dem Fagerström-Score und der P300-Amplitude berücksichtigt. Des Weiteren wurden auch negative Korrelationen zwischen dem QSU (Questionnaire on smoking urges), dem Cotiningehalt im Blut, dem Kohlenmonoxidgehalt in der Ausatemluft und der P300-Amplitude gezeigt. Nach partieller Korrelation für Alter und Geschlecht fanden sich in der Arbeit von Mobascher et al. noch signifikante Assoziationen zwischen der Anzahl an täglich gerauchten Zigaretten, dem Fagerström-Score sowie dem QSU und der P300-Amplitude. Diese Werte stehen in einem engen Zusammenhang zu dem Ausmaß der Nikotinabhängigkeit. Starke Raucher werden nach der Anzahl ihrer gerauchten Zigaretten pro Tag (mehr als 20) oder dem Fagerström-Score (größer 4) definiert. Mittels der Ergebnisse der vorliegenden Literatur wird deutlich, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen dem Grad der Nikotinabhängigkeit und der Reduktion der P300-Amplitude gibt. Dies kann als direkte Dosis-Wirkungs-Beziehung angesehen werden.

## **5.2 Einfluss des Genotyps auf die Gruppenzugehörigkeit und auf Parameter des Rauchverhaltens**

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Einfluss des Genotyps des SNP rs4680 auf die Gruppenzugehörigkeit der Probanden beobachtet werden ( $p=0,516$ ). Hingegen konnte ein Zusammenhang zwischen den Parametern des Rauchverhaltens und dem Genotyp gezeigt werden. Bezüglich der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten ( $F=4,539$ ;  $df=4$ ;  $p=0,002$ ), der Summe der Packungsjahre ( $F=52,660$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ) und auch beim Fagerström-Score ( $F=2,445$ ;  $df=4$ ;  $p=0,049$ ) konnte ein signifikanter Einfluss des Genotyps festgestellt werden. Die Hypothese, dass Varianten des SNP rs4680 im COMT-Gen mit dem Raucherstatus assoziiert sind kann hingegen nicht bestätigt werden.

Die in der Arbeit dargestellten Ergebnisse ähneln denen in anderen Studien ermittelten Ergebnissen. In der Fachliteratur finden sich bislang wenig Arbeiten die eine Assoziation des SNP rs4680 mit dem Risiko einer Nikotinabhängigkeit statistisch signifikant nachweisen können. So zeigten Nedic et al. [163] in ihrer Arbeit mit einer vergleichbaren Probandengruppe (gesunde Kaukasier) eine signifikante

Assoziation des Genotyps Val/Val mit dem Rauchen. Bei dem Vergleich der Allelhäufigkeit zeigte sich diese Assoziation jedoch nicht. Weiterhin konnten diese Ergebnisse nur bei Männern gefunden werden, bei Frauen zeigte sich keine statistische Signifikanz. Eine Studie mit schwangeren Probandinnen konnte dagegen eine Assoziation des Met-Allels mit dem Rauchstatus zeigen. Allerdings konnte dies unter Berücksichtigung von Kovariaten des Rauchverhaltens (Alter, Rauchbeginn, Sozioökonomischer Status etc.) nicht repliziert werden [189]. Weitere Studien von Beuten et al. [190] sowie Tochigi et al. [191] stellten ebenfalls eine Assoziation zwischen dem COMT-Polymorphismus und der Nikotinabhängigkeit fest. Allerdings gibt es auch zahlreiche Studien die eine solche Assoziation nicht zeigen konnten. So gelang es Voisey et al. zwar eine Assoziation zwischen Alkoholismus und dem COMT-Polymorphismus festzustellen, für die Nikotinabhängigkeit gelang dies jedoch nicht [192]. Eine weitere große Studie von Mutschler et al. [193] konnte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Genotyp der COMT und dem Raucherstatus herstellen.

Auch bezüglich der Assoziation von Parametern des Rauchverhaltens und dem COMT-Polymorphismus gibt es divergierende Ergebnisse. So konnten Mutschler et al. in ihrer Untersuchung auch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Genotyp und der Anzahl täglich gerauchter Zigaretten, der Summe der Packungsjahre oder dem Fagerström-Score [193] feststellen. Beuten et al. konnten mit ihrer Untersuchung eine Assoziation bei europäischen Amerikanern zeigen, die jedoch wieder geschlechtsspezifische Unterschiede aufwies [190]. In der Arbeit von Guo et al. [194] konnte, wie auch in unserer Arbeit, gezeigt werden, dass bei Trägern des Met-Allels ein signifikant höherer Fagerström-Score als Ausdruck einer stärkeren Nikotinabhängigkeit vorlag. Zu einem komplett anderen Ergebnis kamen Nedic et al. [163]. In ihrer Studie konnte zwar ebenfalls eine Assoziation zwischen dem COMT-Polymorphismus und den Parametern des Rauchverhaltens statistisch signifikant nachwiesen werden, allerdings war der Genotyp Val/Val mit einem erhöhten Zigarettenkonsum assoziiert.

Die heterogenen Ergebnisse der verschiedenen Studien deuten darauf hin, dass bislang keine gesicherte Position zum Einfluss des SNP rs 4680 auf das Risiko einer Nikotinabhängigkeit oder deren Merkmale existiert und es weiterer Untersuchungen bedarf. Bei dem Vergleich der verschiedenen Studien gibt es zwei wichtige Faktoren,

die für die divergierenden Ergebnisse verantwortlich sein könnten. Zum einen wurden die erwähnten Studien an unterschiedlichen ethnischen Populationen vorgenommen. So zeigten Tochigi et al. [191] eine signifikante Assoziation in einer Gruppe von japanischen Männern. Bei der Arbeit von Munafo et al. [189] wurden lediglich Schwangere untersucht. Anhand der veränderten Zusammensetzung des Genotyps in unterschiedlichen ethnischen Gruppen können die Abweichungen zum Ergebnis unserer Arbeit erklärt werden. Jedoch gelangen auch Studien [163] mit vergleichbarer Probandengruppe (gesunde europäische Kaukasier) teilweise zu anderen Ergebnissen als unserer Studie.

Zum anderen, nimmt die Größe der Probandengruppe Einfluss auf die gefundenen Ergebnisse. So können kleine Einflüsse durch genetische Polymorphismen erst bei großen Probandengruppen gezeigt werden. So verwendeten Nedic et al. (N=657), Munafo et al. (N=2001) und Beuten et al. (N=671) mehrfach größere Probandengruppen als für unsere Arbeit verwendet wurden (N=207). Allerdings konnten z.B. auch Mutschler et al. (N=551) mit einer größeren Probandengruppe keine signifikanten Zusammenhänge darstellen. Um die Einflüsse eines Polymorphismus wie des SNP rs4680 auf die Nikotinabhängigkeit zu zeigen sollten in Zukunft Studien erarbeitet werden, die mit mehreren Tausend Probanden durchgeführt werden.

Da die Nikotinabhängigkeit sicherlich polygenetisch beeinflusst wird, sind an dieser Stelle auch weitere Kandidatengene zu erwähnen, die mit einer Nikotinabhängigkeit assoziiert werden. So liegt ein Augenmerk auf den Genen, welche verschiedene Untereinheiten des nikotinischen Acetylcholinrezeptors kodieren. In mehreren Studien [195, 196] konnte gezeigt werden, dass das Gen welches die Alpha4-Untereinheit des Nikotinrezeptors kodiert durch einen genetischen Polymorphismus (SNP rs1044396) Einfluss auf die Entwicklung einer Nikotinabhängigkeit haben kann. Weiterhin gilt das SNP rs16969968 welches im Gen für die Alpha5-Untereinheit zu finden ist als interessantes Kandidatengen, welches in Studien [197, 198] eine Assoziation zur Nikotinabhängigkeit zeigt.

### 5.3 Einfluss des Genotyps auf die P300-Amplitude

In der vorliegenden Arbeit konnte keine signifikante Abhängigkeit der frontal abgeleiteten P300-Amplitude vom Genotyp des SNP rs4680 festgestellt werden ( $F=2,050$ ;  $df=4$ ;  $p=0,088$ ). Es zeigte sich jedoch ein Trend zu höheren Amplituden bei homozygoten Val-Trägern (siehe Ergebnisse). Auch der kombinierte Einfluss von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit zeigte an der Fz-Elektrode keinen signifikanten Einfluss auf die P300-Amplitude ( $F=1,731$ ;  $df=7$ ;  $p=0,102$ ). Damit konnte in der vorliegenden Arbeit weder eine Assoziation zwischen Varianten des SNP rs4680 des COMT-Gens und der Amplitude der P300 noch ein Einfluss einer Interaktion von Raucherstatus und Varianten des SNP rs4680 des COMT-Gens auf die Amplitudenreduktion der P300 festgestellt werden.

Eine genetische Beeinflussung der P300-Amplitude wurde bereits in mehreren Arbeiten beschrieben. Eine große Studie von Beijsterveldt und van Baal [199] zeigt, wie groß der Einfluss der Gene auf das EEG im Allgemeinen und die P300 im Speziellen ist. Beijsterveldt und van Baal errechneten eine Heritabilität der EEG-Amplitude von 60%. In einer Studie von Begleiter et al. [200] konnten verschiedene Genloci nachgewiesen werden, durch welche die P300 beeinflusst wird. Diese befanden sich u.a. in der Nähe von Rezeptoren von Neurotransmittern (u.a. Glutamat, Acetylcholin).

Bezüglich der Untersuchung des Einflusses des SNP rs4680 auf die P300-Amplitude konnten die bisherigen Studien keinen eindeutigen Einfluss zeigen. In der Arbeit von Saville et al. [201] konnte kein statistisch signifikanter Einfluss auf die P300-Amplitude nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch analog zu unserer Arbeit ein „statistischer Trend“ zu einer erhöhten P300-Amplitude bei homozygoten Val-Trägern. Die Amplitude wurde dabei aus allen Ableitungen gemittelt und konzentrierte sich dabei eher auf die späte Komponente der P300 (P3b), welche besonders den parietalen Hirnarealen zuzuordnen ist. Die Daten wurden mittels eines visuellen „N-back-Test“ erhoben. Saville et al. erklären die signifikanten Unterschiede in ihrer Arbeit mit einer verringerten Aufmerksamkeit bei Met-Trägern bzw. einem verbesserten Arbeitsgedächtnis bei homozygoten Val-Trägern.

Zu einem gegensätzlichen Ergebnis kamen Heitland et al. [202] in ihrer Studie an gesunden Frauen. Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich an der präfrontal abgeleiteten Fz-Elektrode eine signifikante Reduktion der P300-Amplitude bei homo- oder heterozygoten Val-Trägern. Heitland et al. erklären sich diese Ergebnisse mit den funktionellen Unterschieden der COMT bei homozygoten Met- und Val-Trägern. Der bei Met-Trägern erhöhte frontale tonische Dopaminspiegel wird dabei als Erklärung für die erhöhten Amplituden im präfrontalen Kortex diskutiert. In dieser Studie fanden sich sogar bei der differenzierten Unterscheidung von P3a und P3b die gleichen signifikanten Ergebnisse an der frontalen Elektrode. Aus diesen Ergebnissen lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass auch bei der angenommenen parietalen Generierung der P3b die präfrontalen Dopaminspiegel einen Einfluss haben. Da die Studie jedoch nur an gesunden Frauen durchgeführt wurde und es bei der P300-Amplitude zu geschlechtsspezifischen Unterschieden kommen kann, ist fraglich ob sich diese Ergebnisse bei Männern replizieren lassen.

Bramon et al. [203] konnten in ihrer Arbeit bei Messungen an gesunden Probanden sowie bei Menschen mit Erkrankungen aus dem schizophrenem Formenkreis und deren erstgradigen Angehörigen keine signifikante Assoziation des SNP rs4680 mit der P300-Amplitude zeigen. Es ist zu vermuten, dass die Fallzahl zu gering war (N=189, 62 Erkrankte, 94 Verwandte, 33 Gesunde), um die subtilen Einflüsse des COMT-Polymorphismus auf die multifaktoriell beeinflusste P300 zu verdeutlichen.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, finden sich Reduktionen der P300-Amplitude nicht nur bei Menschen mit einer Nikotinabhängigkeit, sondern auch bei anderen psychiatrischen Morbiditäten wie z.B. der Schizophrenie, psychotischen Störungen oder der Alkoholabhängigkeit. In verschiedenen Studien konnte dabei ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Kandidatengenen der jeweiligen Erkrankung und der mit der Erkrankung assoziierten P300-Veränderung hergestellt werden.

Gallinat et al. [204] konnten 2003 mit ihrer Arbeit zeigen, dass es einen signifikanten Einfluss des SNP rs4680 des COMT-Gens auf die frontale P300-Amplitude bei schizophrenen Patienten gibt. Bei homozygoten Val-Träger zeigten sich signifikant höhere Amplituden an der Fz-Elektrode. In einer Studie von Kang et al. [205], an einer chinesischen Han-Population, konnte bei schizophrenen Pat. kein signifikanter Einfluss des COMT-Polymorphismus auf die frontale P300-Ableitung gefunden

werden. Lediglich im zentralen und parietalen Bereich zeigten sich dort signifikante Unterschiede in der Latenz - erstaunlicherweise hatten wieder die homozygoten Val-Träger die größere Latenz. Decoster et al. [206] untersuchten in ihrer Arbeit die Auswirkungen von verschiedenen genetischen Polymorphismen auf die P300-Amplitude bei schizophrenen Pat. Hierbei konnten für den COMT-Polymorphismus keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Einfluss des ABCB1-Gens (ATP-binding cassette, rs1045642) auf die P300-Amplitude. Weiterhin wurde in dieser Studie eine mögliche Assoziation genetischer Variationen der Gene für DISC-1 (disrupted-in-schizophrenia 1, rs1572899), BDNF (brain-derived neurotrophic factor, rs6265) und MIR137 (auch miR für MicroRNA, rs1625579) gezeigt.

Bezüglich der P300-Amplitudenreduktion bei Suchtmittelabhängigen gibt es zwar ausreichend Studien, die eine Reduktion der P300 zeigen konnten, jedoch ist in der Fachliteratur keine Arbeit zu finden, die dies unter dem Aspekt verschiedener Kandidatengene untersucht. Somit war das in dieser Arbeit untersuchte COMT-Gen aus unserer Sicht ein potentiell Kandidatengene für die Beeinflussung der Nikotinabhängigkeit. Die Auswahl des entsprechenden Val158Met-Polymorphismus (SNP rs4680) erschien ebenfalls sinnvoll, da in den erwähnten Studien eine Assoziation des SNP mit der Nikotinabhängigkeit gezeigt werden konnte, auch wenn sich dieses Ergebnis in der vorliegenden Arbeit nicht replizieren ließ.

Die Ergebnisse der aufgeführten Studien lassen dennoch vermuten, dass sich auch in Bezug auf die Amplitudenreduktion der P300 bei Rauchern assoziierte Gene bzw. Genpolymorphismen in zukünftigen Studien detektieren lassen.

## **5.4 Diskussion der Methodik**

Mit der Probandenzahl von 378 liegt die Studie bezüglich ihrer Größe in einem mittleren Bereich - auf die Studiengrößen bei ähnlichen Untersuchungen wurde bereits Bezug genommen. Die Fallzahl ist ausreichend groß, um zufällige Verzerrungen der Ergebnisse zu minimieren. Die Studie könnte ausreichend Daten zur Verfügung haben, um die geringen Unterschiede in der P300-Amplitude bei den unterschiedlichen Gruppen zu detektieren. Natürlich wurde bei der gegebenen



Zielstellung der Arbeit eine möglichst große Probandengruppe angestrebt, um die polygenetisch hervorgerufenen Effekte und speziell den Einfluss eines einzigen SNP zu detektieren.

Bezüglich des Versuchsaufbaus wurden die EEG-Messungen zeitlich so platziert, dass sie 1 bis 3 Stunden nach der letzten Zigarette bei den Rauchern durchgeführt wurden. In diesem Zeitfenster ist der direkte Nikotineffekt bereits vorbei und es bestehen noch keine Entzugserscheinungen die das EEG ebenfalls beeinflussen können. Als Mangel dieser Arbeit sollte dabei sicherlich Erwähnung finden, dass die zugeführte Menge an Nikotin nicht vereinheitlicht wurde und somit auch nicht direkt quantifizierbar ist. Eine Vergleichbarkeit der Raucher untereinander ist ebenfalls nicht möglich. Dies wäre mithilfe von Placebogaben bei einem Teil der Raucher möglich und würde die Effekte des Nikotins bei Rauchern noch besser verstehbar machen.

Die Verteilung des Genotyps unterschied sich in den verschiedenen Gruppen nicht signifikant. Ein verzerrtes Ergebnis durch eine Ungleichverteilung kann somit ausgeschlossen werden.

Das in dieser Arbeit zur Evozierung der P300 verwendete Doppelstimulusparadigma (Oddball-Paradigma) ist eine häufig genutzte Methode, die auch in anderen, oben aufgeführten Arbeiten zur Anwendung kam. Die akustische Stimulation wurde stets mit dem gleichen Stimulations-Paradigma durchgeführt, wodurch die Stimulusintensität und die Tondauer über den gesamten Aufzeichnungszeitraum gleichblieben. Demzufolge ist nicht von einer Beeinflussung der Messungen, durch veränderte physikalische Reizeigenschaften, auszugehen.

Eine Beeinflussung der Amplitude des EKP durch sog. „Gating“-Effekte, die durch Bewegungen des linken Armes infolge des Anklickens der linken Maustaste als Antwort auf den ereignisrelevanten Stimulus entstehen, ist nicht erfolgt, da lediglich ein Einfluss auf frühe kortikale evozierte Potentiale durch die motorische Vorbereitung von Bewegungen eines Fingers gezeigt wurde [207].

Zur generellen Verwendung des EEG's zur Darstellung von kognitiven Vorgängen kann folgendes gesagt werden: Wie auch schon in der Einleitung beschrieben verfügt das EEG über eine sehr gute zeitliche Auslösung, auf Kosten der räumlichen Auslösung. Dies bedeutet, dass nur eine sehr ungenaue Darstellung der Vorgänge

im ZNS möglich ist. Das EEG ist jedoch eine relativ kostengünstige und schnell durchzuführende Methode und war deshalb für die Messung von vielen Probanden bestens geeignet. Eine Alternative dazu wäre die Verwendung eines funktionellen MRT gewesen. Dieses hätte eine sehr genaue örtliche Auflösung geboten und somit strukturelle Verbindungen der versch. Hirnareale besser dargestellt. Das funktionelle MRT war jedoch aufgrund seiner Kosten und seines Aufwandes für unsere Studie nicht geeignet. Optimale Ergebnisse hätten durch eine Kombination aus EEG und MRT erzielt werden können.

## 6. Literaturverzeichnis:

1. Augustin R, Metz K, Heppekausen K, Kraus L. Tabakkonsum, Abhängigkeit und Änderungsbereitschaft. Ergebnisse des epidemiologischen Suchtsurvey 2003. SUCHT. 2015, 51, pp. 40-48.
2. Zimmermann T. Epidemiology of Cigarette Smoking in Adolescents. Pediatric Pulmonology. 2001 Supplement 23:52-53.
3. Shafey O, Dolwick S, Guindon GE, Eds. 2003. Tobacco control country profiles 2003. Atlanta; American Cancer Society, World Health Organization and International Union against Cancer. 2003.
4. Statistisches Bundesamt URL:  
  
[http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2008/05/PD08\\_\\_195\\_\\_232.psml](http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2008/05/PD08__195__232.psml). (abgerufen am 29.01.2011)
5. The International Bank for Reconstruction and Development, The World Bank, Washington D.C. Curbing the Epidemic: Governments and the Economics of Tobacco Control. 1999.
6. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V., Neuland, Geestacht. Jahrbuch Sucht 2004. 2003.
7. Ahlberg AJ. Cigarette smoking: health effects and control strategies. Drugs Today. 2008. 44(12): 895.
8. Salihu HM, Aliyu MH, Pierre-Louis BJ, Alexander GR . Levels of excess infant deaths attributable to maternal smoking during pregnancy in the United States. Matern Child Health J. 2003. 7, 219-227.
9. Fagerstrom, K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. Drugs. 2002. 62 Suppl 2, 1-9.

10. Bonura F. Prevention, screening, and management of osteoporosis: an overview of the current strategies. *Postgrad Med*. 2009 Jul;121(4):5-17.
11. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med*. 1992 Jul 15;93(1A):22S-24S.
12. Myles PS, Iacono GA, Hunt JO, Fletcher H, Morris J, McIlroy D, Fritschi L. Risk of respiratory complications and wound infection in patients undergoing ambulatory surgery: smokers versus nonsmokers. *Anesthesiology*. 2002 Oct;97(4):842-7.
13. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
14. Center for Disease Control and Prevention. Annual smoking-attributable mortality, years of life lost and productivity losses – United states, 1997-2001. *MWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:625-8.
15. WHO. WHO REPORT ON THE GLOBAL TOBACCO EPIDEMIC.  
URL: [http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower\\_report\\_full\\_2008.pdf](http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_full_2008.pdf)
16. Picciotto MR, Zoli M, Rimondini R, Léna C, Marubio LM, Pich EM, Fuxe K, Changeux JP. Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature*. 1998 Jan 8;391(6663):173-7.
17. Pidoplichko VI, DeBiasi M, Williams JT, Dani JA. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature*. 1997 Nov 27;390(6658):401-4.
18. Singer S, Rossi S, Verzosa S, Hashim A, Lonow R, Cooper T, Sershen H, Lajtha A. Nicotine-induced changes in neurotransmitter levels in brain areas associated with cognitive function. *Neurochem Res*. 2004 Sep;29(9):1779-92.

19. Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse*. 1994 Jan;16(1):36-44.
20. Wesnes K. Nicotine increase mental efficiency : But how? In: Martin WR, Van Loon GR, Iwamoto ET, Davis L (eds). *Tobacco smoking and nicotine: a neurobiological approach*. Plenum Press, New York, pp 63-80. 1987
21. Koelega HS. Stimulant drugs and vigilance performance: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;111(1):1-16.
22. Lawrence NS, Ross TJ, Stein EA. Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention. *Neuron*. 2002 Oct 24;36(3):539-48.
23. Sakurai Y, Kanazawa I. Acute effects of cigarettes in non-deprived smokers on memory, calculation and executive functions. *Hum Psychopharmacol*. 2002 Oct;17(7):369-73.
24. Houlihan MK, Pritchard WS, Robinson JH. Faster P300 latency after smoking in visual but not auditory oddball tasks. *Psychopharmacology*. 1996 Feb;123(3):231-8.
25. Fujii S, Ji Z, Morita N, Sumikawa K. Acute and chronic nicotine exposure differentially facilitate the induction of LTP. *Brain Res* 1999 Oct 30; 846(1):137–43.
26. Ge S, Dani JA. Nicotinic acetylcholine receptors at glutamate synapses facilitate long-term depression or potentiation. *J Neurosci* 2005 Jun 29; 25(26):6084–91.
27. Mann EO, Greenfield SA. Novel modulatory mechanisms revealed by the sustained application of nicotine in the guinea-pig hippocampus in vitro. *J Physiol*. 2003 Sep 1; 551(Pt.2): 539–50.
28. Ohno M, Yamamoto T, Watanabe S. Blockade of hippocampal nicotinic receptors impairs working memory but not reference memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1993 May;45(1): 89–93.

29. Domino EF, Minoshima S, Guthrie SK, Ohl L, Ni L, Koeppe RA, Cross DJ, Zubieta J. Effects of nicotine on regional cerebral glucose metabolism in awake resting tobacco smokers. *Neuroscience*. 2000;101(2):277–82.
30. Domino EF, Minoshima S, Guthrie SK, Ohl L, Ni L, Koeppe RA, Zubieta JK. Nicotine effects on regional cerebral blood flow in awake, resting tobacco smokers. *Synapse*. 2000 Dec 1;38(3):313–21.
31. Stein EA, Pankiewicz J, Harsch HH, Cho JK, Fuller SA, Hoffmann RG, Hawkins M, Rao SM, Bandettini PA, Bloom AS. Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study. *Am J Psychiatry*. 1998 Aug;155(8):1009–15.
32. Rose JE, Behm FM, Westman EC, Mathew RJ, London ED, Hawk TC, Turkington TG, Coleman RE. PET studies of the influence of nicotine on neural systems in cigarette smokers. *Am J Psychiatry*. 2000 Feb;160(2):323–33.
33. Thiel CM, Zilles K, Fink GR. Nicotine modulates reorienting of visuospatial attention and neural activity in human parietal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2005 Apr;30(4):810–20.
34. Levin ED, Caldwell DP. Low-dose mecamylamine improves learning of rats in the radial-arm maze repeated acquisition procedure. *Neurobiol Learn Mem* 2006 Jul;86(1):117–22.
35. Terry AV, Buccafusco JJ, Prendergast MA. Dose-specific improvements in memory-related task performance by rats and aged monkeys administered the nicotinic-cholinergic antagonist mecamylamine. *Drug Dev Res*. 1999;47 (3):127–36.
36. Levin ED, Briggs SJ, Christopher NC, Rose JE. Chronic nicotinic stimulation and blockade effects on working memory. *Behav Pharmacol* 1993 Apr;4(2):179–82.
37. Cannady R, Weir R, Wee B, Gotschlich E, Kolia N, Lau E, Brotherton J, Levin ED. Nicotinic antagonist effects in the mediodorsal thalamic nucleus: regional

- heterogeneity of nicotinic receptor involvement in cognitive function. *Biochem Pharmacol.* 2009 Oct 1;78(7):788-94.
38. Couey JJ, Meredith RM, Spijker S, Poorthuis RB, Smit AB, Brussaard AB, Mansvelter HD. Distributed network actions by nicotine increase the threshold for spike-timing dependent plasticity in prefrontal cortex. *Neuron.* 2007 Apr 5; 54(1):73–87.
39. Jubelt LE, Barr RS, Goff DC, Logvinenko T, Weiss AP, Evins AE. Effects of transdermal nicotine on episodic memory in non-smokers with and without schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 2008 Jul;199(1):89-98.
40. Levin ED, Rezvani AH. Nicotinic interactions with antipsychotic drugs, models of schizophrenia and impacts on cognitive function. *Biochem Pharmacol.* 2007 Oct 15;74(8):1182-91.
41. Potter AS, Newhouse PA. Acute nicotine improves cognitive deficits in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008 Feb;88(4):407-17.
42. Musso F, Bettermann F, Vucurevic G, Stoeter P, Konrad A, Winterer G. Smoking impacts on prefrontal attention network function in young adult brains. *Psychopharmacology* 2007 Mar; 191(1): 159–69.
43. Ernst M, Heishman SJ, Spurgeon L, London ED. Smoking history and nicotine effects on cognitive performance. *Neuropsychopharmacology.* 2001 Sep;25(3):313–19.
44. Jacobsen LK, Krystal JH, Mennel WE, Westerveld M, Frost SJ, Pugh KR. Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers. *Biol Psychiatry.* 2005 Jan 1;57(1):56–66.
45. Chen WJ, Edwards RB, Romero RD, Parnell SE, Monk RJ. Long-term nicotine exposure reduces Purkinje cell number in the adult rat cerebellar vermis. *Neurotoxicol Teratol.* 2003 May-Jun;25(3):329-34.

46. Trauth JA, Seidler FJ, McCook EC, Slotkin TA. Adolescent nicotine exposure causes persistent upregulation of nicotinic cholinergic receptors in rat brain regions. *Brain Res.* 1999 Dec 18;851(1-2):9–19.
47. Trauth JA, Seidler FJ, Slotkin TA. An animal model of adolescent nicotine exposure: effects on gene expression and macromolecular constituents in rat brain regions. *Brain Res.* 2000 Jun 9;867(1-2):29–39.
48. Gallinat J, Lang UE, Jacobsen LK, Bajbouj M, Kalus P, von Haebler D, Seifert F, Schubert F. Abnormal Hippocampal Neurochemistry in Smokers Evidence From Proton Magnetic Resonance Spectroscopy at 3 T. *J Clin Psychopharmacol* 2007 Feb;27(1):80–4.
49. Kenney JW, Gould TJ. Modulation of Hippocampus-Dependent Learning and Synaptic Plasticity by Nicotine. *Mol Neurobiol.* 2008 Aug;38(1):101–21.
50. Brody AL, Mandelkern MA, Jarvik ME, Lee GS, Smith EC, Huang JC, Bota RG, Bartzokis G, London ED. Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biol Psychiatry.* 2004 Jan 1;55(1):77–84.
51. Gazdzinski S, Durazzo TC, Studholme C, Song E, Banys P, Meyerhoff DJ. Quantitative brain MRI in alcohol dependence: preliminary evidence for effects of concurrent chronic cigarette smoking on regional brain volumes. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005 Aug;29(8):1484–95.
52. Lang N, Hasan A, Sueske E, Paulus W, Nitsche MA. Cortical hypoexcitability in chronic smokers? A transcranial magnetic stimulation study. *Neuropsychopharmacology.* 2008 Sep;33(10):2517-23.
53. Domier CP, Monterosso JR, Brody AL, Simon SL, Mendrek A, Olmstead R, Jarvik ME, Cohen MS, London ED. Effects of cigarette smoking and abstinence on stroop task performance. *Psychopharmacology (Berl).* 2007 Nov;195(1):1–9.



54. Neuhaus A, Bajbouj M, Kienast T, Kalus P, von Haebler D, Winterer G, Gallinat J. Persistent dysfunctional frontal lobe activation in former smokers. *Psychopharmacology*. 2006 Jun;186(2):191-200.
55. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004 Jun;328(7455):1519.
56. Kotz D, West R. Explaining the social gradient in smoking cessation: it's not in the trying, but in the succeeding. *Tob Control*. 2009 Feb;18(1):43-6.
57. West R, Sohal T. "Catastrophic" pathways to smoking cessation: findings from national survey. *BMJ*. 2006 Feb 25;332(7539):458-60.
58. Coleman T. ABC of smoking cessation. Use of simple advice and behavioral support. *BMJ*. 2004 Feb 14;328(7436):397-9.
59. Henningfield JE, Fant RV, Buchhalter AR, Stitzer ML. Pharmacotherapy for Nicotine Dependence. *CA Cancer J Clin*. 2005 Sep-Oct;55(5):281-99.
60. Nomikos GG, Damsma G, Wenkstern D, Fibiger HC. Effects of chronic bupropion on interstitial concentrations of dopamine in rat nucleus accumbens and striatum. *Neuropsychopharmacology*. 1992 Aug;7(1):7-14.
61. Munday K. An appraisal of smoking cessation aids. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 Mar;15(2):105-12.

62. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ, Sachs DP, Wolter TD, Buist AS, Johnston JA, White JD.. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001 Sep 18;135(6):423-33.
63. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5;296(1):64-71.
64. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, Sands SB, Davis TI, Lebel LA, Fox CB, Shrikhande A, Heym JH, Schaeffer E, Rollema H, Lu Y, Mansbach RS, Chambers LK, Rovetti CC, Schulz DW, Tingley FD 3rd, O'Neill BT. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem.* 2005 May 19;48(10):3474-7.
65. Wang C, Xiao D, Chan KP, Pothirat C, Garza D, Davies S. Varenicline for smoking cessation: a placebo-controlled, randomized study. *Respirology.* 2009 Apr;14(3):384-92.
66. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5;296(1):47-55.
67. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA et al. Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5;296(1):56-63.
68. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-

- controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2006 Aug 14-28;166(15):1561-8.
69. Ebbert JO, Croghan IT, Sood A, Schroeder DR, Hays JT, Hurt RD. Varenicline and bupropion sustained-release combination therapy for smoking cessation. *Nicotine Tob Res*. 2009 Mar;11(3):234-9.
70. Bentz CJ. Review: clonidine is more effective than placebo for long-term smoking cessation, but has side effects. *ACP J Club*. 2005 Jan-Feb;142(1):12.
71. Aveyard P, Johnson C, Fillingham S, Parsons A, Murphy M. Nortriptyline plus nicotine replacement versus placebo plus nicotine replacement for smoking cessation: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 May 31;336(7655):1223-7.
72. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. *Nicotine Tob Res*. 2005 Aug;7(4):491-9.
73. Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Muñoz RF, Cullen J. Extended nortriptyline and psychological treatment for cigarette smoking. *Am J Psychiatry*. 2004 Nov;161(11):2100-7.
74. Cerny T. Anti-nicotine vaccination: where are we?. *Recent Results Cancer Res* 2005 ;166:167–175.
75. Hieda Y, Keyler DE, Ennifar S, Fattom A, Pentel PR. Vaccination against nicotine during continued nicotine administration in rats: immunogenicity of the vaccine and effects on nicotine distribution to brain. *Int J Immunopharmacol*. 2000 Oct;22(10):809– 19.
76. Maurer P, Jennings GT, Willers J, Rohner F, Lindman Y, Roubicek K, Renner WA, Müller P, Bachmann MF. A therapeutic vaccine for nicotine dependence: preclinical efficacy and Phase I safety and immunogenicity. *Eur J Immunol*. 2005 Jul;35(7):2031-40.
77. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD001007.

78. Gallinat J, Hegerl U. Elektroenzephalographie. U.Hegerl (Ed.),  
Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie. Springer, Wien, pp 7-94.  
1998
79. Lopes Da Silva F. Dynamics of EEGs as signals of neuronal populations: Models  
and theoretical considerations. Niedermeyer E and Lopes Da Silva F. (Eds.),  
Electroencephalography – basic principles, clinical applications, and related fields.  
Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland. 1993
80. Zschocke S. Entstehungsmechanismen des EEG. Stöhr M, Wagner W,  
Pfadenhauer K, Scheglmann K. Neuromonitoring. Steinkopff Verlag,  
Heidelberg. 1999
81. Buettner UW. Akustisch Evozierte Potentiale (AEP). Stöhr M, Dichgans J, Buettner  
UW, Hess CW. Evozierte Potenziale,  
SEP — VEP — AEP — EKP — MEP. Springer, Berlin, Heidelberg. pp 369-431.  
2005
82. Hoormann J, Falkenstein M, Hohnsbein J. Early attention effects in human  
auditory-evoked potentials. *Psychophysiology*. 2000 Jan;37(1):29-42.
83. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked potential correlates of stimulus  
uncertainty. *Science* 1965 Nov 26;150(3700):1187-8.
84. Johnson R. On the neural generators of the P300 component of the event-related  
potential. *Psychophysiology* 1993 Jan;30(1):90-7.
85. Halgren E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Marinkovic K, Devaux B, Vignal JP,  
Biraben A. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual  
stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. *Electroencephalogr Clin  
Neurophysiol*. 1995 Apr;94(4):229-250.

86. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol.* 2007 Oct;118(10):2128-48.
87. Fitzgerald PG, Picton TW. The effects of probability and discriminability on the evoked potentials to unpredictable stimuli. *Ann N Y Acad Sci.* 1984;425:199-203.
88. Mertens R, Polich J. P300 hemispheric differences from oddball, verbal and spatial tasks. *Psychophysiology* 1997;34:64.
89. Hegerl U, Klotz S, Ulrich G. Late acoustically evoked potentials--effect of age, sex and different study conditions. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 16. 1985 Sep;16(3):171-8.
90. Katsanis JG, Iacono WG, McGue MK, Carlson SR. P300 event-related potential heritability in monozygotic and dizygotic twins. *Psychophysiology.* 1997 Jan;34(1):47-58.
91. O'Connor SO, Morzorati S, Li TK. Heritable features of the auditory oddball event-related potential: peaks, latencies, morphology and topography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994 Mar;92(2):115-25.
92. Polich J, Burns T. P300 from identical twins. *Neuropsychologia.* 1987;25(1B):299-304.
93. Begleiter H, Porjesz B, Reich T, Edenberg HJ, Goate A, Blangero J, Almasy L, Foroud T, Van Eerdewegh P, Polich J, Rohrbaugh J, Kuperman S, Bauer LO, O'Connor SJ, Chorlian DB, Li TK, Conneally PM, Hesselbrock V, Rice JP, Schuckit MA, Cloninger R, Nurnberger J Jr, Crowe R, Bloom FE. Quantitative trait loci analysis of human event-related brain potentials: P3 voltage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 Apr;108(3):244-50.
94. Ford JM, Mathalon DH, Marsh L, Faustman WO, Harris D, Hoff AL, Beal M, Pfefferbaum A. P300 amplitude is related to clinical state in severely and moderately ill patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999 Jul 1;46(1):94-101.

95. Blackwood DH, St Clair DM, Blackburn IM, Tyrer GM. Cognitive brain potentials and psychological deficits in Alzheimer's dementia and Korsakoff's amnesic syndrome. *Psychol Med* 1987 May;17(2):349-58.
96. Cohen HL, Wang W, Porjesz B, Begleiter H. Auditory P300 in young alcoholics: regional response characteristics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995 Apr;19(2):469-75.
97. Gruber O, Arendt T, von Cramon DY. Neurobiologische Grundlagen. In: Förstl H. *Frontalhirn: Funktionen und Erkrankungen*. Springer, Heidelberg, pp 15-40.
98. Weinberger DR. A connectionist Approach to the Prefrontal Cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1993;5(3):241-53.
99. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9:357-81.
100. Thier P. Die funktionelle Architektur des präfrontalen Kortex. In: Karnath HJ, Thier P. *Neuropsychologie*. Springer, Berlin, Heidelberg 2003, pp 495-504.
101. Tanji J, Hoshi E. Role of the Lateral Prefrontal Cortex in Executive Behavioral Control. *Physiol Rev*. 2008 Jan;88(1):37-57.
102. Goldman-Rakic PS. The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996 Oct 29;351(1346):1445-53.
103. White IM, Wise SP. Rule-dependent neuronal activity in the prefrontal cortex. *Exp Brain Res*. 1999 Jun;126(3):315-35.
104. Rainer G, Asaad WF, Miller EK. Selective representation of relevant information by neurons in the primate prefrontal cortex. *Nature*. 1998 Jun 11;393(6685):577-9.

105. Rowe JB, Passingham RE. Working memory for location and time: activity in prefrontal area 46 relates to selection rather than maintenance in memory. *Neuroimage*. 2001 Jul;14(1 Pt. 1):77-86.
106. Rushworth MF, Passingham RE, Nobre AC. Components of switching intentional set. *J Cogn Neurosci*. 2002 Nov 15;14(8):1139-50.
107. Cools R, Clark L, Robbins TW. Differential responses in human striatum and prefrontal cortex to changes in object and rule relevance. *J Neurosci*. 2004 Feb 4;24(5):1129-35.
108. Brass M, von Cramon DY. Decomposing components of task preparation with functional magnetic resonance imaging. *J Cogn Neurosci*. 2004;16:609-20.
109. Konishi S, Jimura K, Asari T, Miyashita Y. Transient activation of superior prefrontal cortex during inhibition of cognitive set. *J Neurosci*. 2003;23:7776-82.
110. Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Kikyo H, Kameyama M, Miyashita Y. Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional fMRI. *Brain*. 1999;122:981-91.
111. Tanji J, Hoshi E. Behavioral planning in the prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11:164-70.
112. Rolls ET, O'Doherty J, Kringelbach ML, Francis S, Bowtell R, McGlone F. Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cereb Cortex*. 2003 Mar;13(3):308-17.
113. Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M et al. Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport*. 1999 Jan 18;10(1):7-14.
114. O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, Renner B, Ahne G. Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport*. 2000 Mar 20;11(4):893-7.

115. Rose JE, Behm FM, Salley AN, Bates JE, Coleman RE, Hawk TC, Turkington TG. Regional brain activity correlates of nicotine dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Dec;32(12):2441-52.
116. Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD. Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*. 2001 Jul;108(3):624-52.
117. Gruber O, Goschke T. Executive control emerging from dynamic interactions between brain systems mediating language, working memory and attentional processes. *Acta Psychologica*. 2004;115:105–121.
118. Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*. 2004 Oct 15;306(5695):443-7.
119. Koski L, Paus T. Functional connectivity of the anterior cingulate cortex within the human frontal lobe: a brain-mapping meta-analysis. *Exp Brain Res*. 2000 Jul;133(1):55-65.
120. Ferstl EC, von Cramon DY. What does the frontomedian cortex contribute to language processing: coherence or theory of mind? *Neuroimage*. 2002 Nov;17(3):1599-612.
121. Zysset S, Huber O, Ferstl EC, von Cramon DY. The anterior frontomedian cortex and evaluative judgment: an fMRI study. *Neuroimage*. 2002 Apr;15(4):983-91.
122. Gruber O, Diekhof EK, Falkai P. Die funktionelle Organisation des frontalen Kortex Teil 2: Relevanz für neuropsychiatrische Krankheitsbilder. *Fortschr Neurol Psychiat*. 2008;76:174-87.
123. Polesskaya O, Fryxell KJ, Merchant AD, Locklear LL, Ker KF, McDonald CG, Eppolito AK, Smith LN, Wheeler TL, Smith RF. Nicotine causes age-dependent changes in gene expression in the adolescent female rat brain. *Neurotoxicol Teratol*. 2007;29(1):126-40.



124. Brown RW, Kolb B. Nicotine sensitization increases dendritic length and spine density in the nucleus accumbens and cingulate cortex. *Brain Res.* 2001;899:94-100.
125. Grilli M, Pittaluga A, Merlo-Pich E, Marchi M. NMDA-mediated modulation of dopamine release is modified in rat prefrontal cortex and nucleus accumbens after chronic nicotine treatment. *J Neurochem.* 2009;108(2):408-16.
126. Amantea D, Tessari M, Bowerly NG. Reduced G-protein coupling to the GABA<sub>B</sub> receptor in the nucleus accumbens and the medial prefrontal cortex of the rat after chronic treatment with nicotine. *Neurosci Lett.* 2004;355(3):161-64.
127. Awtry TL, Werling LL. Acute and chronic effects of Nicotine on Serotonin Uptake in Prefrontal Cortex and Hippocampus of Rats. *Synapse.* 2003;50:206-11.
128. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature.* 1957;180(4596):1200.
129. Dreher JC, Kohn P, Kolachana B, Weinberger DR, Berman KF. Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *PNAS.* 2009;106(2):617-22.
130. Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: An update. *Trends Neurosci.* 2007;30(5):194-202.
131. Goldman-Rakic PS. The cortical dopamine system: role in memory and cognition. *Adv Pharmacol.* 1998;42:707-11.
132. Keibian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature.* 1979;277(5692):92-6.
133. Mercuri NB, Saiardi A, Bonci A, Picetti R, Calabresi P, Bernardi G, Borrelli E. Loss of autoreceptor function in dopaminergic neurons from dopamine D2 receptor deficient mice. *Neurosci.* 1997;79(2):323-7.

134. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev.* 1993;18:247-91.
135. Day JJ, Roitman MF, Wightman RM, Carelli RM. Associative learning mediates dynamic shifts in dopamine signaling in the nucleus accumbens. *Nat Neurosci.* 2007;10:1020–8.
136. Schultz W. Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci.* 2007;30:259-88.
137. McGregor A, Roberts DCS. Dopaminergic antagonism within the nucleus accumbens or the amygdala produces differential effects on intravenous cocaine self-administration under fixed and progressive ratio schedules of reinforcement. *Brain Res.* 1993;624: 245–252.
138. Koob GF, Le Moal M. *Neurobiology of Addiction.* Academic Press. London 2006.
139. Kirsch P, Schienle A, Stark R, Sammer G, Blecker C, Walter B, Ott U, Burkart J, Vaitl D. Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: an event-related fMRI study. *Neuroimage.* 2003;20(2):1086-95.
140. Montague PR, Hyman SE, Cohen JD. Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature.* 2004;431:760–7.
141. Epping-Jordan MP, Watkins SS, Koob GF, Markou A. Dramatic decreases in brainreward function during nicotine withdrawal. *Nature.* 1998;393:76–9.
142. Weiss F, Markou A, Lorang MT, Koob GF. Basal extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration. *Brain Res.* 1992;593:314–8.
143. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology.* 2009;56(1):3–8.

144. Grieder TE, Sellings LH, Vargas-Perez H, Ting-A-Kee R, Siu EC, Tyndale RF, van der Kooy D. Dopaminergic signaling mediates the motivational response underlying the opponent process to chronic but not acute nicotine. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:943–54.
145. Goldman-Rakic PS, Selemon LD. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1997;23(3):437-58.
146. Widschwendter CG, Fleischhacker WW. Pathophysiology of schizophrenia and its impact on pharmacotherapy. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2005 Nov;73 (1):32-7.
147. Casey BJ, Epstein JN, Buhle J, Liston C, Davidson MC, Tonev ST, Spicer J, Niogi S, Millner AJ, Reiss A, Garrett A, Hinshaw SP, Greenhill LL, Shafritz KM, Vitolo A, Kotler LA, Jarrett MA, Glover G. Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD. *Am J Psychiatry*. 2007 Nov;164(11):1729-36.
148. Huber M, Kirchler E, Niederhofer H, Gruber L. Neuropsychiatric bases of the methylphenidate-therapy of the attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2007 May;75(5):275-84.
149. Krause KH, Dresel SH, Krause J, la Fougere C, Ackenheil M. The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003 Nov;27(7):605-13.
150. Leviel V. The reverse transport of DA, what physiological significance? *Neurochem Int*. 2001 Feb;38(2):83-106.
151. Iversen L. Neurotransmitter transporters and their impact on the development of psychopharmacology. *Br J Pharmacol*. 2006 Jan;147 Suppl 1:S82-8.
152. Denys D, Zohar J, Westenberg HG. The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl 14):11–7.

153. Westenberg HG, Fineberg NA, Denys D. Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: serotonin and beyond. *CNS Spectr*. 2007;12:14–27.
154. Kim CH, Cheon KA, Koo MS, Ryu YH, Lee JD, Chang JW, Lee HS. Dopamine transporter density in the basal ganglia in obsessive-compulsive disorder, measured with [<sup>123</sup>I]IPT SPECT before and after treatment with serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychobiology*. 2007; 55:156–62.
155. Tenhunen J, Salminen M, Lundstrom K, Kiviluoto T, Savolainen R, Ulmanen I. Genomic organization of the human catechol-O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem* 1994;223:1049-59.
156. Weinshilboum RM, Otterness DM, Szumlanski CL. Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase and histamine N-methyltransferase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1999;39:19-52.
157. Grossman MH, Emanuel BS, Budaf ML. Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2. *Genomics*. 1992;12:822-5.
158. Axelrod J, Tomchick R. Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J Biol Chem*. 1958;233:702-5.
159. Matsumoto M, Weickert CS, Akil M, Lipska BK, Hyde TM, Herman MM, Kleinman JE, Weinberger DR. Catechol-O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: Evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience*. 2003;116:127-37.
160. Karoum F, Chrapusta SJ, Egan MF. 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *J Neurochem*. 1994;63:972–9.
161. Goldberg TE, Weinberger DR. Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends in Cognitive Sciences*. 2004;8:325-35.

162. Mutschler J, Abbruzzese E, von der Goltz C, Dinter C, Mobascher A, Thiele H, Diaz-Lacava A, Dahmen N, Gallinat J, Majic T, Petrovsky N, Thuerauf N, Kornhuber J, Gründer G, Rademacher L, Brinkmeyer J, Wienker T, Wagner M, Winterer G, Kiefer F. Lack of Association of a functional Catechol-O-Methyltransferase Gene polymorphism with risk of tobacco Smoking: results from a Multicenter Case–Control Study. *Nicotine Tob Res.* 2013 Jul;15(7):1322-7.
163. Nedic G, Nikolac M, Borovecki F, Hajnsek S, Muck-Seler D, Pivac N. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism and smoking in healthy Caucasian subjects. *Neuroscience Letters*, 2010, 473, 216–21.
164. Tammamäki AE, Männistö PT. Are genetic variants of COMT associated with addiction?. *Pharmacogenet Genomics.* 2010 Dec;20(12):717-41.
165. Loughead J, Wileyto EP, Valdez JN, Sanborn P, Tang K, Strasser AA, Ruparel K, Ray R, Gur RC, Lerman C. Effect of abstinence challenge on brain function and cognition in smokers differs by COMT genotype. *Mol Psychiatry.* 2009; 14:820–6.
166. Munafo MR, Johnstone EC, Guo B, Murphy MF, Aveyard P. Association of COMT Val108/158Met genotype with smoking cessation. *Pharmacogenet.Genomics.* 2008; 18:121–8.
167. Lee MR, Gallen CL, Ross TJ, Kurup P, Salmeron BJ, Hodgkinson CA, Goldman D, Stein EA, Enoch MA. A preliminary study suggests that nicotine and prefrontal dopamine affect cortico-striatal areas in smokers with performance feedback. *Genes Brain Behav.* 2013 Jul;12(5):554-63.
168. Wang Z, Ray R, Faith M, Tang K, Wileyto EP, Detre JA, Lerman C. Nicotine abstinence-induced cerebral blood flow changes by genotype. *Neurosci Lett.* 2008; 438(3):275–80.
169. Herman AI, Jatlow PI, Gelernter J, Listman JB, Sofuoglu M. COMT Val158Met modulates subjective responses to intravenous nicotine and cognitive performance in abstinent smokers. *Pharmacogenomics J.* 2013 Dec;13(6):490-7.

170. Falcone M, Jepson C, Sanborn P, Cappella JN, Lerman C, Strasser AA. Association of BDNF and COMT genotypes with cognitive processing of anti-smoking PSAs. *Genes Brain Behav.* 2011 Nov;10(8):862-7.
171. Zhang X, Lee MR, Salmeron BJ, Stein DJ, Hong LE, Geng X, Ross TJ, Li N, Hodgkinson C, Shen PH, Yang Y, Goldman D, Stein EA. Prefrontal white matter impairment in substance users depends upon the catechol-o-methyl transferase (COMT) val158met polymorphism. *Neuroimage.* 2013 Apr;69:62-9.
172. Baransel Isir AB, Oguzkan S, Nacak M, Gorucu S, Dulger HE, Arslan A. The catechol-O-methyl transferase Val158Met polymorphism and susceptibility to cannabis dependence. *Am J Forensic Med Pathol.* 2008 Dec;29(4):320-2.
173. Hendershot CS, Lindgren KP, Liang T, Hutchison KE. COMT and ALDH2 polymorphisms moderate associations of implicit drinking motives with alcohol use. *Addict Biol.* 2012 Jan;17(1):192-201.
174. Jugurnauth SK, Chen CK, Barnes MR, Li T, Lin SK, Liu HC, Collier DA, Breen G. A COMT gene haplotype associated with methamphetamine abuse. *Pharmacogenet Genomics.* 2011 Nov;21(11):731-40.
175. Levrán O, Randesi M, da Rosa JC, Ott J, Rotrosen J, Adelson M, Kreek MJ. Overlapping dopaminergic pathway genetic susceptibility to heroin and cocaine addictions in african americans. *Ann Hum Genet.* 2015 May;79(3):188-98.
176. Gatt JM, Burton KL, Williams LM, Schofield PR. Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res.* 2015 Jan;60:1-13.
177. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics.* 1996 Jun;6(3):243-50.
178. Hedges D, Bennet DP. Cigarette Smoking and P300 Amplitude in Adults: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res.* 2014 Sep;16(9):1157-66.

179. Mobascher A, Brinkmeyer J, Warbrick T, Wels C, Wagner M, Gründer G, Spreckelmeyer KN, Wienker T, Diaz Lacava A, Dahmen N, Böttcher M, Thuerauf N, Clepce M, Kiefer F, De Millas W, Gallinat J, Winterer G. The P300 event-related potential and smoking--a population-based case-control study. *Int J Psychophysiol.* 2010 Aug;77(2):166-75.
180. Guney F, Genc BO, Kutlu R, Ilhan BC. Auditory P300 event-related potential in tobacco smokers. *J Clin Neurosci.* 2009 Oct;16(10):1311-5.
181. Anokhin AP, Vedeniapin AB, Sirevaag EJ. The P300 brain potential is reduced in smokers. *Psychopharmacology (Berl).* 2000 May;149(4):409-13.
182. Hoffman LD, Polich J. P300, handedness, and corpus callosal size: gender, modality, and task. *Int J Psychophysiol.* 1999 Jan;31(2):163-74.
183. Aerts A, van Mierlo P, Hartsuiker RJ, Santens P, De Letter M. Sex Differences in Neurophysiological Activation Patterns During Phonological Input Processing: An Influencing Factor for Normative Data. *Arch Sex Behav.* 2015 Nov;44(8):2207-18.
184. Sumich AL, Sarkar S, Hermens DF, Ibrahimovic A, Kelesidi K, Wilson D, Rubia K. Sex Differences in Brain Maturation as Measured Using Event-Related Potential. *Dev Neuropsychol.* 2012;37(5):415-33.
185. Huster RJ, Westerhausen R, Herrmann CS. Sex differences in cognitive control are associated with midcingulate and callosal morphology. *Brain Struct Funct.* 2011 Jan;215(3-4):225-35.
186. Pfefferbaum A, Lim KO, Desmond JE, Sullivan EV. Thinning of the corpus callosum in older alcoholic men: a magnetic resonance imaging study. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996 Jun;20(4):752-7.
187. Chao LL, Knight RT. Age-related prefrontal alterations during auditory memory. *Neurobiol Aging.* 1997 Jan-Feb;18(1):87-95.

188. O'Connell RG, Balsters JH, Kilcullen SM. A simultaneous ERP/fMRI investigation of the P300 aging effect. *Neurobiol Aging*. 2012 Oct;33(10):2448-61.
189. Munafò MR, Freathy RM, Ring SM, St Pourcain B, Smith GD. Association of COMT Val(108/158)Met genotype and cigarette smoking in pregnant women. *Nicotine Tob Res*. 2011 Feb;13(2):55-63.
190. Beuten J, Ma JZ, Payne TJ, Li MD. Significant association of catechol-O-methyltransferase (COMT) haplotypes with nicotine dependence in male and female smokers of two ethnic populations. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Mar;31(3):675-84.
191. Tochigi M, Suzuki K, Kato C, Otowa T, Hibino H, Umekage T, Kato N, Sasaki T. Association study of monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase genes with smoking behavior. *Pharmacogenet Genomics*. 2007 Oct;17(10):867-72.
192. Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, Lawford BR, Young RM, Morris CP. A novel SNP in COMT is associated with alcohol dependence but not opiate or nicotine dependence: a case control study. *Behav Brain Funct*. 2011 Dec 31;7:51.
193. Mutschler J, Abbruzzese E, von der Goltz C, Dinter C, Mobascher A, Thiele H, Diaz-Lacava A, Dahmen N, Gallinat J, Majic T, Petrovsky N, Thuerauf N, Kornhuber J, Gründer G, Rademacher L, Brinkmeyer J, Wienker T, Wagner M, Winterer G, Kiefer F. Lack of association of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with risk of tobacco smoking: results from a multicenter case-control study. *Nicotine Tob Res*. 2013 Jul;15(7):1322-7.
194. Guo S, Chen da F, Zhou DF, Sun HQ, Wu GY, Haile CN, Kosten TA, Kosten TR, Zhang XY. Association of functional catechol O-methyl transferase (COMT) Val108Met polymorphism with smoking severity and age of smoking initiation in Chinese male smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Mar;190(4):449-56.
195. Breitling LP, Dahmen N, Mittelstrass K, Rujescu D, Gallinat J, Fehr C, Giegling I, Lamina C, Illig T, Müller H, Raum E, Rothenbacher D, Wichmann HE, Brenner H, Winterer G. Association of nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha 4



- polymorphisms with nicotine dependence in 5500 Germans. *Pharmacogenomics J.* 2009;9:219-24.
196. Kamens HM, Corley RP, McQueen MB, Stallings MC, Hopfer CJ, Crowley TJ, Brown SA, Hewitt JK, Ehringer MA. Nominal association with CHRNA4 variants and nicotine dependence. *Genes Brain Behav.* 2013 Apr;12(3):297-304.
197. Macqueen DA, Heckman BW, Blank MD, Janse Van Rensburg K, Park JY, Drobos DJ, Evans DE. Variation in the alpha 5 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene predicts cigarette smoking intensity as a function of nicotine content. *Pharmacogenomics J.* 2014 Feb;14(1):70-6.
198. Janes AC, Smoller JW, David SP, Frederick BD, Haddad S, Basu A, Fava M, Evins AE, Kaufman MJ. Association between CHRNA5 genetic variation at rs16969968 and brain reactivity to smoking images in nicotine dependent women. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Jan 1;120(1-3):7-13.
199. van Beijsterveldt CE, van Baal GC. Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis. *Biol Psychol.* 2002 Oct;61(1-2):111-38.
200. Begleiter H, Porjesz B, Reich T, Edenberg HJ, Goate A, Blangero J, Almasy L, Foroud T, Van Eerdewegh P, Polich J, Rohrbaugh J, Kuperman S, Bauer LO, O'Connor SJ, Chorlian DB, Li TK, Conneally PM, Hesselbrock V, Rice JP, Schuckit MA, Cloninger R, Nurnberger J Jr, Crowe R, Bloom FE. Quantitative trait loci analysis of human event-related brain potentials: P3 voltage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 Apr;108(3):244-50.
201. Saville CW, Lancaster TM, Stefanou ME. COMT Val158Met genotype is associated with fluctuations in working memory performance: converging evidence from behavioural and single-trial P3b measures. *Neuroimage.* 2014 Oct;100:489-97.
202. Heitland I, Kenemans JL, Oosting RS, Baas JM, Böcker KB. Auditory event-related potentials (P3a, P3b) and genetic variants within the dopamine and serotonin system in healthy females. *Behav Brain Res.* 2013 Jul;249:55-64.

203. Bramon E, Dempster E, Frangou S, McDonald C, Schoenberg P, MacCabe JH, Walshe M, Sham P, Collier D, Murray RM. Is there an association between the COMT gene and P300 endophenotypes?. *Eur Psychiatry*. 2006 Jan;21(1):70-3.
204. Gallinat J, Bajbouj M, Sander T, Schlattmann P, Xu K, Ferro EF, Goldman D, Winterer G. Association of the G1947A COMT (Val(108/158)Met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biol Psychiatry*. 2003 Jul 1;54(1):40-8.
205. Kang C, Xu X, Liu H, Yang J. Association study of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism with auditory P300 in Chinese Han patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010 Dec;180(2-3):153-5.
206. Decoster J, De Hert M, Viechtbauer W, Nagels G, Myin-Germeys I, Peuskens J, van Os J, van Winkel R. Genetic association study of the P300 endophenotype in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012 Oct;141(1):54-9.
207. Tapia MC, Cohen LG, Starr A. Selectivity of attenuation of somatosensory potentials during voluntary movement in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987 May;68(3):226-30.

## **7. Abkürzungsverzeichnis**

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom
AEP	Akustisch evoziertes Potential
ANCOVA	Univariate Kovarianzanalyse
ANOVA	Univariate Varianzanalyse
ANT	Attention Network Test
AUDIT	Alcohol Use Identification Test
BDI	Beck Depressions Inventar
CO	Kohlenmonoxid
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CPT	Continuous Performance Test
DAT	Dopamintransporter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
FEV	Fragebogen zum Essverhalten
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FTND	Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
HAWIE-R	Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (revidiert)
KSA	Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest
LORETA	Low resolution brain electromagnetic tomography
LTP	Long term potentiation

MANCOVA	Multivariate Kovarianzanalyse
MWT	Mehrfach Wortschatz Intelligenztest
NEO-FFI	NEO Fünf Faktoren Inventar
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFK	Präfrontaler Kortex
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
PSS-14	Perceived Stress Scale (14 Items)
QSU	Questionnaire on smoking urges
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-Disorders
SNP	Single-nucleotid polymorphism (Einzelnukleotidpolymorphismus)
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SPL	Sound Pressure Level (Schalldruckpegel)
STAI	State Trait Angstinventar
TPQ	Tridimensional Personality Questionnaire
VTA	Ventrales tegmentales Areal
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZST	Zahlen Such Test

## 8. Einheitenverzeichnis

cm	Zentimeter
dB	Dezibel
Hz	Hertz
kb	Hertz
kcal	Kilokalorien
kΩ	Kiloohm
ml	Milliliter
ms	Millisekunden
μV	Mikrovolt
°C	Grad Celsius

## **9. Anhang**

### **9.1 Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Christian Georg Stephen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Präfrontale kortikale Funktionsstörung bei Rauchern vs. Nichtrauchern gemessen durch die akustisch evozierte P300-Komponente in Abhängigkeit vom genetischen Polymorphismus der COMT“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 9.2 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 9.3 Danksagung

Ich möchte zunächst Herrn Prof. Dr. Jürgen Gallinat für die freundliche Überlassung des Themas und die engagierte und kompetente Betreuung dieser Arbeit danken.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe der Nikotinstudie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, ohne deren Unterstützung und Engagement die Arbeit nicht durchführbar gewesen wäre.

Schließlich danke ich meiner Familie und meiner Partnerin Linn für ihre Unterstützung und Motivation während der gesamten Zeit der Erstellung dieser Arbeit.