

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vergleich des Amygdalavolumens zwischen Rauchern,
ehemaligen Rauchern und Nie-Rauchern: Eine
magnetresonanztomographische Untersuchung**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Linda Glöckner

aus Mettingen

Datum der Promotion: 09. Dezember 2016

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

0.1 Zusammenfassung	3
0.2 Abstract	5
1. Einleitung	7
1.1 Rauchen	7
1.1.1 Hirnmorphologische Veränderungen bei Rauchern	8
1.1.2. Rauchen und Kognition	9
1.1.3 Rauchen und Entscheidungsfindung.....	10
1.2 Amygdala	12
1.2.1 Anatomische Lage.....	12
1.2.2 Amygdala und Emotion.....	13
1.2.3 Amygdala und Kognition.....	15
1.2.4 Amygdala und Entscheidungsfindung	16
2. Fragestellung	18
3. Methodik	20
3.1 Probanden.....	20
3.1.1 Rekrutierung	20
3.1.2 Beschreibung der Probandengruppen	21
3.2 Magnetresonanztomographie	22
3.2.1 Funktionsweise MRT	22
3.2.2 Datengewinnung	23
3.3 Statistische Auswertung.....	24
4. Ergebnisse	26
4.1 Gesamtvolumen der Amygdala	26
4.1.1 Deskriptive Statistik	26
4.1.2 Vergleich der Mittelwerte	29
4.1.3 Korrelation zwischen packyears und dem Gesamtvolumen der Amygdala	31
4.2 Volumen rechte Amygdala	34

4.2.1 Deskriptive Statistik	34
4.2.2 Vergleich der Mittelwerte	37
4.2.3 Korrelation zwischen packyears und dem Volumen der rechten Amygdala	38
4.3 Volumen linke Amygdala	39
4.3.1 Deskriptive Statistik	39
4.3.2 Vergleich der Mittelwerte	41
4.3.3 Korrelation zwischen packyears und dem Volumen der linken Amygdala	43
5. Diskussion	47
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	47
5.2 Diskussion der Methodik.....	48
5.2.1 Rekrutierung und Stichprobengruppe.....	48
5.2.2 Datengewinnung	49
5.2.3. Statistische Auswertung	50
5.3 Diskussion der Ergebnisse	50
5.3.1 Mögliche Fehler.....	50
5.3.2 Mögliche Bedeutung.....	51
5.4 Ausblick	54
6. Literatur.....	56
7. Anhang.....	70
7.1. Abbildungsverzeichnis	70
7.2. Abkürzungsverzeichnis	72
8. Eidesstattliche Versicherung	74
9. Lebenslauf	75
10. Danksagung.....	76

0.1 Zusammenfassung

Das Rauchen von Zigaretten gehört zu den häufigsten vermeidbaren Todesursachen weltweit. Schäden und Veränderungen durch das Rauchen lassen sich neben anderen Organsystemen auch im Gehirn nachweisen. So konnte ein kleineres Volumen der grauen Substanz bei Rauchern bisher in einigen frontalen, temporalen und occipitalen Regionen, sowie im Thalamus und im Cerebellum nachgewiesen werden.

Neben den strukturellen Veränderungen sind auch kognitive Unterschiede und veränderte Verhaltensweisen aufgefallen. Einige Studien belegen, dass regelmäßige Raucher in der kognitiven Leistungsfähigkeit den Nichtrauchern unterlegen sind. Weiterhin ist aufgefallen, dass regelmäßige Raucher impulsivere Charakterzüge aufweisen als Nichtraucher und im Rahmen von Persönlichkeitstests in den Kategorien Waghalsigkeit, Neugierverhalten und Risikobereitschaft höhere Ergebnisse erzielen.

Die Amygdala spielt eine Schlüsselrolle in der Verarbeitung von Sucht und wirkt in sämtlichen neuronalen Schaltkreisen bei der Bearbeitung von Funktionen wie Emotion, Kognition und Entscheidungsfindung mit. Bisher gibt es keine Studien, die Volumenunterschiede der Amygdala zwischen Rauchern und Nichtrauchern (sowie ehemaligen Rauchern) untersuchen. Dabei sind bei Rauchern oben genannte Veränderungen zu beobachten, die unter anderem durch die Amygdala beeinflusst werden.

Ziel dieser Studie war es daher, die Volumina der Amygdala zwischen Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nie-Rauchern zu vergleichen und damit zu prüfen, ob es ein neuronales Korrelat für oben genannte veränderte Verhaltensweisen gibt.

Insgesamt wurden 76 gesunde Probanden (25 Raucher, 25 ehemalige Raucher und 26 Nie-Raucher) einer magnetresonanztomographischen Untersuchung unterzogen. Das Volumen der Amygdala wurde mittels der Software FreeSurfer bestimmt und mit Hilfe einer Kovarianzanalyse untereinander verglichen, dabei wurden die Variablen Alter, Geschlecht und Gesamthirnvolumen als Kovariaten gesetzt. Weiterhin wurde geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen der Menge der konsumierten Zigaretten (gemessen in packyears) und dem Volumen der Amygdala gibt.

Ein signifikanter Unterschied konnte bei allen untersuchten Volumina gefunden werden. Das Volumen der Gesamt- wie auch der rechten Amygdala ist bei Rauchern im Vergleich zu Nie-Rauchern kleiner. Das Volumen der linken Amygdala hingegen ist bei Rauchern im Vergleich zu ehemaligen Rauchern kleiner. Weiterhin konnte eine negative Korrelation zwischen den packyears und dem Volumen der Gesamt- wie auch der linken Amygdala beobachtet werden.

Diese Ergebnisse passen zu den bereits beschriebenen veränderten Eigenschaften und liefern darüber hinaus einen neuen Beitrag zum Verständnis von differenzierten Unterschieden in der Emotions- und Impulsverarbeitung zwischen Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nie-Rauchern. Diese Erkenntnisse können wichtig sein, um die Entscheidungsfindung bei Rauchern und das Suchtverhalten besser verstehen zu können und somit Raucherentwöhnungstherapien zu optimieren. Weitere Studien, insbesondere longitudinale Studien, sind notwendig, um zu prüfen, ob die Volumenunterschiede der Amygdala durch das Rauchen bedingt sind oder ob umgekehrt das Rauchverhalten durch das Volumen der Amygdala beeinflusst wird.

0.2 Abstract

Smoking is the leading cause of preventable death worldwide. Disadvantages and alterations caused by smoking can be seen not only in the cardiovascular system, but also in the cerebral one. The grey matter volume of smokers is reduced in several frontal, a few temporal and occipital regions as well as in the thalamus and the cerebellum.

Beside this, current smokers show cognitive impairment and there are some hypotheses, that long lasting tobacco use causes alterations in the reward system. Moreover it has been shown that smokers seem to be more impulsive, curious and tend to a more risk-taking behavior.

The amygdala plays a key role in addiction and is also involved in the processing of emotion, cognition and decision-making. This raises the question whether it is possible to detect changes in the amygdala of smokers since they show altered behavior as mentioned above, which is regulated significantly by the amygdala.

In this study we compare the volume of the amygdala of current smokers, former smokers and never smokers to detect a structural explanation for these alterations.

76 healthy subjects (25 current smokers, 25 former smokers, 26 never smokers) underlay a magnetic resonance tomographic examination. The volumes were identified via the software FreeSurfer and compared using an analysis of covariance with age, sex and total brain volume as covariates. Furthermore we explored if there is a correlation between the amount of consumed cigarettes (in packyears) and the volume of the amygdala.

We examined the whole amygdala as well as separately the right and the left amygdala. A significant difference could be seen regarding the whole amygdala as well as the two separate parts of it. Smokers show a smaller whole and right amygdala compared to never smokers and a smaller left amygdala compared to former smokers. Besides this we identified a negative correlation between the packyears and the volume of the whole and the left amygdala.

These findings are convenient to the observed performances and give a new contribution to understand detailed differences in the emotion and impulse control between smokers, former smokers and never smokers. Understanding the smokers decision-making and addiction behavior is important to improve smoking cessation programs. More research, particularly longitudinal studies, is necessary to detect if these volume differences are due to the smoking behavior or if vice versa the volume of the amygdala affects the smoking behavior.

1. Einleitung

1.1 Rauchen

Das Rauchen von Zigaretten gehört zu den häufigsten vermeidbaren Todesursachen weltweit. Jährlich sind es knapp sechs Millionen Menschen, die an den Folgen des Tabakkonsums sterben, Tendenz steigend. Darüber hinaus verursachen die Folgen des Rauchens einen wirtschaftlichen Schaden in Höhe von mehreren hundert Milliarden Dollar jedes Jahr [1, 2]. Es handelt sich hierbei um ein globales Problem, welches einen Großteil der Bevölkerung betrifft. Weltweit rauchen etwa 22% aller Menschen mit einem Alter über fünfzehn Jahren, in Deutschland sind es sogar 29% (33% der Männer, 25% der Frauen) [3].

Im Laufe der Jahre wurde klar, dass sich der Konsum von Tabak negativ auf die Gesundheit auswirkt und dabei vielfältige Schäden anrichten kann. Beispielsweise erhöht Rauchen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Angina Pectoris, Herzinfarkte, Schlaganfälle [4-6] und Arteriosklerose [7] und führt zu erhöhten Raten von Krebserkrankungen, besonders der Lunge [8, 9]. Darüber hinaus verursacht es zahlreiche weitere Krankheiten des respiratorischen Systems und erhöht das Risiko für Infektionen der Atemorgane [10, 11]. So kommt es, dass 12% aller Todesfälle von Erwachsenen ab einem Alter von dreißig Jahren den Folgen von Tabakkonsum zuzuschreiben sind. Im Detail ist der Konsum von Zigaretten verantwortlich für 10% der Todesfälle durch kardiovaskuläre Leiden, für 22% der tödlichen Krebserkrankungen und 36% der Todesfälle durch Erkrankungen des respiratorischen Systems. Von besonderer Bedeutung ist hierbei, dass 71% aller Lungentumore und 42% der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) auf die Folgen des Rauchens zurückzuführen sind [11].

Wenn der Zigarettenrauch inhaliert wird, gelangt das Nikotin schnell in den Blutkreislauf und kann somit an verschiedenen Organsystemen seine Wirkung entfalten. Dies geschieht über die Bindung an nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren, woraufhin eine Reihe von Mechanismen ausgelöst wird [12]. Ein wesentlicher Effekt ist die Ausschüttung von Katecholaminen in das Blutsystem, die über das vegetative Nervensystem Herzfrequenz und Blutdruck erhöhen, sowie freie Fettsäuren und Blutglukose mobilisieren. Auf Zellebene kommt es zu erhöhtem oxidativen Stress, zur

Ausschüttung von Hormonen und Neurotransmittern, zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und zur Unterbindung von Apoptose [13]. Außerdem ist Nikotin in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und fördert im zentralen Nervensystem die Ausschüttung von Dopamin, einem Neurotransmitter, der unter anderem im Belohnungs- und Verstärkungssystem involviert ist und zu der abhängig machenden Wirkung von Nikotin beiträgt [14].

Neben Nikotin enthält Zigarettenrauch auch andere Bestandteile wie Teer, Arsen, 1,3-Butadien, Kohlenmonoxid sowie zahlreiche Nitrosamine, Aldehyde und freie Sauerstoffradikale, welche ebenfalls einen Einfluss auf den Körper ausüben und karzinogen wirken können [15].

1.1.1 Hirnmorphologische Veränderungen bei Rauchern

Veränderungen durch das Rauchen lassen sich neben denen in anderen Organsystemen auch im Gehirn nachweisen. Schon in den 1980er Jahren wurde entdeckt, dass chronische Raucher eine niedrigere globale Gehirndurchblutung haben als Nichtraucher [16, 17]. Eine Studie zeigte dabei eine negative Korrelation zwischen der Anzahl an packyears und der Gehirndurchblutung [18] (Packyears: Maßeinheit für den Zigarettenkonsum. Ein packyear entspricht einem Konsum von einer Packung mit 20 Zigaretten täglich über ein Jahr). Zudem konnte bei chronischen Rauchern eine, im Vergleich zu Nichtrauchern, gesteigerte globale Hirnatrophie im fortgeschrittenem Alter beobachtet werden [19, 20]. Eine weitere Studie berichtet von erhöhten Volumen der Ventrikel bei männlichen und der Sulci bei weiblichen Rauchern [21] und trägt somit zu der Annahme bei, dass der Konsum von Zigaretten Einfluss auf die Morphologie des Gehirns nimmt. Inzwischen konnten mittels Magnetresonanztomographie (MRT) genauere Angaben der Volumenunterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern in einzelnen Arealen getroffen werden. Brody et al. [22] berichten von einem kleineren Volumen der grauen Substanz im präfrontalen Kortex (PFC) und im linken dorsalen anterioren cingulären Kortex (ACC) und verringerter Dichte der grauen Substanz im rechten Cerebellum bei regelmäßigen Rauchern. Die Anzahl der packyears korrelierte dabei negativ mit dem Volumen der grauen Substanz im PFC. Kühn et al. [23] fanden in ihrer Studie zudem bei Rauchern weniger graue Substanz im Cerebellum, auch hier ist

eine negative Korrelation zu verzeichnen. Zhang et al. [24] wiesen außerdem auf eine verringerte Dichte der grauen Substanz im linken PFC hin. Gallinat et al. [25] haben Volumen- und teilweise auch Dichteunterschiede der grauen Substanz nicht nur im Frontallappen, sondern auch in temporalen und occipitalen Regionen sowie im Thalamus, im Cerebellum und im Cuneus zwischen Rauchern und Nichtrauchern nachgewiesen, wobei die Raucher in jedem dieser Areale weniger Volumen bzw. Dichte aufwiesen. Eine negative Korrelation zwischen packyears und Volumen der grauen Substanz konnte im Gyrus frontales medius, im Gyrus temporalis, im Gyrus lingualis und im Cerebellum gefunden werden. Liao et al. [26] konnten in ihrer Studie weniger Volumen im linken Thalamus, im medialen frontalen Kortex und im ACC bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern bestätigen. Eine weitere Studie weist auf weniger graue Substanz im linken Nucleus accumbens bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern hin, wobei auch hier eine negative Korrelation zwischen packyears und dem Volumen des Nucleus accumbens zu verzeichnen ist [27].

1.1.2. Rauchen und Kognition

Neben den strukturellen Veränderungen durch das Rauchen sind auch kognitive Unterschiede nachgewiesen worden. Regelmäßige Raucher schneiden signifikant schlechter ab als Nichtraucher in den Disziplinen verbale Lern- und Merkfähigkeit, kognitive Leistungsfähigkeit, exekutive Funktionen, Feinmotorik, allgemeine Intelligenz, Verarbeitungsgeschwindigkeit, räumlich-visuelles Verständnis und Gedächtnis sowie globale Neurokognition [28, 29]. Einige Studien zeigten, dass die Leistungen der ehemaligen Raucher zwischen denen der Raucher und Nichtraucher einzuordnen sind [30-32], während andere Studien keinen Leistungsunterschied zwischen ehemaligen Rauchern und Nichtrauchern auffinden konnten [33, 34]. Zahlreiche Studien wiesen jedoch auf einen Zusammenhang zwischen Rauchintensität (Rauchdauer und Zigaretten pro Tag) und Kognition hin. Je mehr Zigaretten konsumiert wurden, desto schlechter war die Leistung der Raucher in verschiedenen Disziplinen [33-37]. Eine prospektive Studie beobachtete Nichtraucher, leichte Raucher (1-20 Zig/Tag) und starke Raucher (>20 Zig/Tag) über einen Zeitraum von zehn Jahren und stellte fest, dass starkes Rauchen mit einer Verringerung des verbalen Gedächtnisses und einer

langsameren visuellen Konzentrationsgeschwindigkeit assoziiert ist [38] und somit zu einem kognitiven Leistungsabfall beiträgt. Neben den oben genannten Defiziten sind bei jungen Rauchern zusätzlich Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis [31, 39] und in der ausdauernden Aufmerksamkeit [40-42] zu beobachten. Zahlreiche Studien nutzen den Mini-Mental-Status-Test, [43] ein etablierter Test zur Erkennung und Verlaufskontrolle von Demenzerkrankungen, um die Auswirkungen von langjährigem Zigarettenkonsum auf Gedächtnisfunktionen ausfindig zu machen. Diese Studien untersuchten vor allem ältere Probanden und zeigen entweder ein schlechteres Testergebnis von Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern [44-49], keinen Unterschied im Testergebnis [50] oder ein schlechteres Testergebnis ausschließlich bei Raucherinnen [37, 51]. Insgesamt wird vermutet, dass Rauchen einen Risikofaktor für Demenzerkrankungen, vor allem für Alzheimer, darstellt [52-58].

1.1.3 Rauchen und Entscheidungsfindung

Bei Ratten führt Nikotin, wie auch Kokain und Amphetamine, zu persistierenden Strukturveränderungen von Dendriten und ihren Dornfortsätzen unter anderem im Nucleus accumbens und im PFC [59]. Diese Gehirnregionen spielen eine entscheidende Rolle bei Motivation, Belohnung, Beurteilung und Verhaltenskontrolle. Doch es wird vermutet, dass auch bei Menschen ein chronischer Zigarettenkonsum mit Dysfunktionen in neuronalen Schaltkreisen assoziiert ist, die bei Vorgängen wie dem Beurteilen und Bewerten sowie im Rahmen von Entscheidungsfindungen und Impulskontrolle aktiviert werden. Somit könnte dauerhaftes Rauchen zu Veränderungen im Belohnungs- und Bewertungssystem führen [29]. Wichtige Komponenten des Belohnungssystems sind unter anderen der dorsolaterale Präfrontale Cortex (DLPFC), das ACC, die Insula, der Hippocampus, die Amygdala, der Nucleus accumbens sowie andere Kerne im basalen Vorderhirn [29, 60, 61]. Übereinstimmend mit der oben genannten Vermutung wurde bei Rauchern ein herabgesetztes Belohnungsaufschubverhalten beobachtet [62]. Dies beschreibt die Fähigkeit auf eine zeitnahe und unmittelbar verfügbare Belohnung zugunsten einer zeitlich entfernten höheren Belohnung zu verzichten. Raucher neigen also dazu, die direkte Belohnung zu wählen, die ohne große Mühen erreichbar ist, anstatt auf eine größere Belohnung zu warten, die von höherem Nutzen wäre. Dieses Phänomen wurde häufig auch bei

Konsumenten anderer abhängig machender Substanzen beobachtet [63]. Es wird davon ausgegangen, dass die Fähigkeit zur Impulskontrolle dieses Verhalten entscheidend beeinflusst. Passend dazu konnte gezeigt werden, dass regelmäßige Raucher häufiger impulsive Charakterzüge aufweisen als Nichtraucher [64] und in der Impulskontrolle den Nichtrauchern unterlegen sind [41]. In Fragebögen zur Selbsteinschätzung erzielten Raucher höhere Testergebnisse als Nichtraucher in den Kategorien Impulsivität und Waghalsigkeit sowie Neugierverhalten, wobei eine positive Korrelation zwischen diesen Persönlichkeitseigenschaften und dem Raucherstatus zu vermerken ist [65]. Dieser Zusammenhang konnte in weiteren Studien bestätigt werden [66-70].

Des Weiteren neigen Raucher zu einer höheren Risikobereitschaft als es gleichaltrige Nichtraucher tun [71, 72]. In der Veröffentlichung von Dean et al. [73] ist zudem nachzulesen, dass Raucher häufiger Alkohol trinken und andere Drogen konsumieren als Nichtraucher [74], ein risikofreudigeres Verhalten im Straßenverkehr zeigen und dazu neigen, keinen Sicherheitsgurt zu tragen [75]. Außerdem fällt im Jugendalter ein risikoreicheres sexuelles Verhalten, wie häufig wechselnde Geschlechtspartner, auf [76]. Speziell bei Raucherinnen kommt es in diesem Alter häufiger zu einer Schwangerschaft als bei Nichtraucherinnen [77]. Darüber hinaus werden im Alter von sechzehn bis neunundzwanzig Jahren Raucher doppelt so häufig in der Notaufnahme behandelt als es bei den gleichaltrigen Nichtrauchern der Fall ist [78]. Diese Daten erwecken den Eindruck, dass der Konsum von Zigaretten mit einem Verhalten einhergeht, welches spätere Konsequenzen ignoriert und insgesamt risikofreudiger ist. Dennoch gibt es ebenso eine Studie, die keinen Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und Risikoverhalten nachweisen konnte [73].

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die unterschiedlichen Ausprägungen des Belohnungsaufschubs, der Impulsivität, des Aufmerksamkeits- oder Konzentrationsvermögens und möglicherweise auch des Risikoverhaltens die Entscheidungsfindung der Raucher beeinflussen. Bei Abhängigen anderer Substanzen konnte dies bereits bestätigt werden [79].

Da die Amygdala eine Schlüsselrolle in der neuronalen Verarbeitung von Sucht spielt [80] und zudem in sämtlichen Schaltkreisen bei der Bearbeitung von Funktionen wie Emotion, Kognition und Entscheidungsfindung mitwirkt, wird im Folgenden auf diese Hirnregion näher eingegangen.

1.2 Amygdala

1.2.1 Anatomische Lage

Die Amygdala (auch Corpus amygdaloidium) ist ein mandelförmiges Kerngebiet im medialen Teil des Temporallappens. Sie tritt paarig auf und gehört zum limbischen System. Zu ihren Aufgaben zählen eine Vielzahl von emotionalen und kognitiven Funktionen, insbesondere spielt sie eine bedeutende Rolle beim Erwerb und Ausdruck des Angst- und Furchtverhaltens [81-84].

Die Amygdala besteht aus anatomisch und funktionell unterschiedlichen Kernen. Man unterteilt diese in drei wesentliche Gruppen. Die basolaterale Amygdala, bestehend aus dem lateralen Kern, dem basalen Kern (manchmal auch basolateraler Kern) und dem akzessorischen basalen Kern (manchmal auch basomedialer Kern); die kortikale Gruppe, bestehend aus dem kortikalen Kern und dem Kern des lateralen olfaktorischen Traktes; und die zentromediale Gruppe, die den zentralen und medialen Kern enthält [85].

Jeder Kern empfängt Signale von multiplen Hirnregionen. Die basolaterale Amygdala bildet dabei eine primär sensorische Zwischenstation, wo Afferenzen von kortikalen und subkortikalen sensorischen Regionen konvergieren [86]. Die sensorischen Informationen enthalten dabei alle Sinnesmodalitäten. Visuelle Projektionen erreichen die Amygdala vom inferioren temporalen Kortex, auditive Projektionen vom superioren temporalen Kortex und somatische Eingänge stammen von Arealen der Insula. Direkte olfaktorische Fasern zur kortikalen Gruppe der Amygdala stammen vom Bulbus olfactorius und anderen olfaktorischen kortikalen Regionen [87]. Der zentrale Kern der Amygdala empfängt gustatorische Reize, Informationen vom kardiovaskulären System und andere viszerale Projektionen vom Hirnstamm, insbesondere vom Nucleus solitarius und vom Nucleus parabrachiales. Efferenzen ziehen zu vielen Strukturen, die

für viszerale Funktionen wichtig sind, wie der laterale Hypothalamus, Nucleus parabrachiales oder die Formatio reticularis sowie zu Strukturen, die endokrine Funktionen steuern, wie der mediale Hypothalamus. Viele dieser Strukturen haben direkten oder indirekten Einfluss auf das sympathische und das parasympathische System. Über diese Verbindungen hat die Amygdala einen modulierenden Einfluss auf vegetative Zentren des Hypothalamus und damit auf Funktionen wie Hormonsekretion, Kreislaufregulation und Nahrungsaufnahme und kann unter anderem Verhaltensweisen wie Angst- oder Fluchtreaktionen vermitteln. Des Weiteren bestehen zahlreiche Verbindungen zwischen der Amygdala und anderen Strukturen des limbischen Systems, wie dem Hippocampus und dem entorhinalen und perirhinalen Kortex. Diese Regionen spielen eine bedeutende Rolle beim Aufbau des deklarativen Gedächtnisses [88]. Eine weitere wichtige Verbindung besteht zwischen der Amygdala und dem PFC, insbesondere dem orbitalen und medialen Teil, und Teilen des Thalamus und des Corpus Striatum [85, 86, 89, 90]. Diese Schaltkreise scheinen am Aufbau von Stimmungs- und Gefühlslagen beteiligt zu sein [91].

Dadurch, dass die Amygdala sensorische Reize empfängt und Verbindungen zum temporalen Gedächtnissystem hat, ist ihre Position optimal, um Informationen von gegenwärtigen Ereignissen mit zurückliegenden Erfahrungen abzugleichen und daraus emotionale Antworten abzuleiten [85].

1.2.2 Amygdala und Emotion

Das meiste Wissen über die Amygdala und ihre Funktion stammt von Studien über Amygdala-Läsionen. Die bekannteste darunter ist die Studie von Klüver und Bucy [92]. Sie beschrieben ein abnormes soziales Verhalten bei Affen, denen beidseitig der Temporallappen entfernt wurde. Die Affen zeigten keine gewöhnlichen Angst- und Furchtreaktionen und näherten sich ohne Scheu Menschen und feindlichen Tieren. Es schien als könnten sie Objekte nicht richtig bewerten und erkennen. Klüver und Bucy nannten dieses Phänomen „Seelenblindheit“. Zusätzlich konnte bei den Tieren ein ungehemmter Sexualtrieb und eine Neigung zum oralen Auskundschaften der Umgebung beobachtet werden. Insgesamt zeigten sie ein artfremdes Sozialverhalten und wurden von anderen Affen ausgeschlossen und isoliert. Den Affen fehlte allerdings

der gesamte Temporallappen, welcher weit mehr Strukturen als die Amygdala umfasst. Weiskrantz berichtete einige Jahre später von ähnlichen Beobachtungen bei Affen, bei denen beidseits lediglich die Amygdala entfernt wurde [93]. Auch diese zeigten ein verändertes soziales Auftreten, das besonders durch ein gemindertes Abwehrverhalten auffiel. Somit konnte die Amygdala als entscheidende Struktur für emotionales Verhalten ausgemacht werden.

Inzwischen konnten ähnliche Phänomene auch bei Menschen beobachtet werden. Es gibt zahlreiche Berichte über Patienten mit bilateralen Amygdaläschiäden [94-97]. Diese Patienten wiesen eine Verschlechterung im Erkennen von emotionalen Bedeutungen in Gesichtsausdrücken auf, wobei das Erkennen von Angst unter allen Basisemotionen am meisten beeinträchtigt war. Bildgebende Studien konnten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) oder mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zeigen, dass die Amygdala beim Betrachten von emotionalen Gesichtsausdrücken im Vergleich zu neutralen Gesichtsausdrücken stärker aktiviert wird, wobei auch hier die Emotion Angst die höchsten Aktivitäten auslöst [98-101]. Weiterhin wird eine erhöhte Aktivität der Amygdala durch das Betrachten von emotional provozierenden Bildern [102] und Wörtern [103] ausgelöst.

Zusätzlich zeigten einige Studien, dass die elektrische Stimulation der Amygdala bei Epilepsie-Patienten eine emotionale Antwort auslöst, die sich besonders durch das Empfinden von Furcht und Angst auszeichnet, wobei auch weitere Emotionen wie Trauer und Freude beobachtet wurden [104, 105].

Eine Vielzahl an Studien stellt die Amygdala als eine wichtige Komponente im emotionalen Schaltkreis dar. Sie ist eine der bedeutendsten Strukturen, um emotionales Handeln zu leiten und führend in der Emotionsverarbeitung sowie im Erwerb von Ängsten und dem daraus resultierenden Abwehrverhalten. Die Amygdala fungiert dabei als Schutzvorrichtung mit der Aufgabe, Gefahren zu erkennen und zu meiden, indem Objekte und Lebewesen in der Umwelt zunächst bewertet werden und daraufhin mittels Interaktion mit anderen Hirnstrukturen eine geeignete Reaktion resultieren zu lassen [106].

1.2.3 Amygdala und Kognition

Emotionen werden keineswegs von einem unabhängigen neuronalen System gesteuert, sondern sind eng verbunden mit Kognition und sensorischer Wahrnehmung. Emotion hat einen großen Einfluss auf zahlreiche mentale Vorgänge.

Die Amygdala ist nicht beschränkt auf das Erkennen von Angst und anderen Emotionen, sondern ist weiterhin involviert in der Konditionierung von Angst, das heißt in der Wahrnehmung von Bedrohungen und dem daraus resultierenden Erlernen von adäquatem Verhalten in Gefahrensituationen. So führen Amygdalaläsionen zu einer geminderten Angstkonditionierung bei Tieren [107] und ebenso bei Menschen [108]. In den Studien werden verschiedene Anwendungen genutzt, um zu messen wie gut ein Tier bzw. ein Mensch es lernt, Gefahren zu vermeiden. Nach der Theorie der klassischen Konditionierung nach Pawlow wird dazu zunächst ein neutraler Reiz (meist ein Ton) mit einem unangenehmen, schmerzhaften Reiz (meist ein Stromschlag) kombiniert. Nach einigen Wiederholungen löst bereits der zuvor neutrale Reiz Angstreaktionen hervor, die bisher lediglich durch den unangenehmen Reiz verursacht werden konnten. Die Angst wurde erlernt bzw. konditioniert. Die Patienten mit Amygdalaläsionen schnitten signifikant schlechter ab bzw. brauchten mehrere Kopplungen der Reize bis der zuvor neutrale Reiz eine Angstreaktion auslöste. Eine erhöhte Aktivität der unbeschädigten Amygdala während der Angstkonditionierung [109, 110] ist ein weiterer Anhaltspunkt dafür, dass die Amygdala neben der Wahrnehmung von Emotionen auch für Lernvorgänge verantwortlich ist bzw. die Vermittlung und Abspeicherung von erlebten Emotionen ins Gedächtnissystem koordiniert.

Weiterhin beeinflussen Emotionen das episodische Gedächtnis [84]. Dies wird dadurch erklärt, dass die Amygdala einen modulierenden Einfluss auf hippocampale Konsolidierungen hat. Konsolidierung ist ein Prozess zum Abspeichern von Erinnerungen, der unter anderem vom Hippocampus geleitet wird [111]. Es wird vermutet, dass Emotionen, insbesondere erregende Emotionen, zur Verbesserung der Konsolidierung von Erinnerungen beitragen und dass die Amygdala hierbei eine entscheidende Rolle spielt [112]. Es gibt bereits Studien, die zeigen, dass erregende Emotionen zur verbesserten Abspeicherung von episodischen Gedächtnisinhalten führen [113, 114]. Dadurch ist gewährleistet, dass Ereignisse, die eine emotionale Reaktion hervorrufen, sicher abgespeichert werden. Diese Ereignisse können wichtige

Erfahrungen sein, die für spätere Erlebnisse eine Rolle spielen und deren Erinnerung dadurch anderen neutralen Erinnerungen übergeordnet ist. Die Amygdala spielt bei diesem emotionalen Gedächtnis eine zentrale Rolle [115, 116]. So konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Amygdalaläsionen keine Verbesserung des Gedächtnisses durch Erregung erzielt werden konnte [117, 118].

Voraussetzungen für ein gutes Gedächtnis sind Aufmerksamkeit und Wahrnehmung. Die Amygdala moduliert die Aufmerksamkeit mittels Emotionen [119] und hat so einen weiteren Einfluss auf das Gedächtnis. Bildgebende Studien haben gezeigt, dass Aufmerksamkeit zur verbesserten Aktivierung von visuellen Regionen führt [120]. Die anatomische Verbindung zwischen Amygdala und dem visuellen Cortex lässt vermuten, dass emotional erregende Stimuli, die zur Aktivierung der Amygdala führen, sowohl die Wahrnehmung als auch die Aufmerksamkeit verbessern [84].

Somit nimmt die Amygdala Einfluss auf Lernvorgänge, auf das Abspeichern und Koordinieren von Gedächtnisinhalten sowie auf die Aufmerksamkeit und Wahrnehmung und ist dadurch beteiligt an kognitiven Prozessen.

1.2.4 Amygdala und Entscheidungsfindung

Entscheidungsfindung erfordert ein Zusammenspiel aus vielen neuronalen Strukturen und kognitiven Systemen. Ein bekanntes Modell, die „Somatic-Marker-Hypothese“, geht davon aus, dass für diesen Prozess unzählige neuroanatomische und kognitive Schaltkreise zur Verfügung stehen, die Körperfunktionen wie Homöostase, Emotionen und Gefühle regeln [121]. Es hat sich gezeigt, dass die Amygdala an vielen dieser Prozesse beteiligt ist [122-125]. Um eine Entscheidung zu fällen, greift das Gehirn auf viele Ressourcen zurück, um dadurch mögliche Ausgänge abzuwägen. Hierbei sind nicht nur kognitive Fähigkeiten wie der Wissensstand, also das Vorhandensein von ausreichenden Informationen zum jeweiligen Thema, und das Kalkulieren von Einflussfaktoren von Bedeutung, sondern vor allem auch emotionale Erinnerungen und Empfindungen, zurückliegende Erfahrungen und das Wahrnehmen und Bewerten der aktuellen Situation bzw. Fragestellung. Wie oben beschrieben, kann die Amygdala Einfluss auf einige dieser Prozesse nehmen. Besonders wenn eine Entscheidung getroffen werden muss, deren Ausgang zunächst ungewiss ist, zeigt die Amygdala eine

hohe Aktivierung [126]. Bei Ungewissheit fehlen dem Gehirn Informationen, um die Entscheidung sicher treffen zu können, was insgesamt zu unbekanntem und potentiell gefährlichen Konsequenzen führen könnte. Daher werden alle kognitiven und emotionalen Ressourcen mobilisiert, um weitere Informationen aus der Umwelt in Erfahrung zu bringen. Da die Amygdala multimodale sensorische Signale empfängt, kann sie hierzu einen entscheidenden Beitrag leisten. Zudem greift sie auf frühere negative Erfahrungen zurück, um zukünftige Entscheidungen zu beeinflussen und um ein Verhalten zu vermeiden, das potentiell schädigend ist [127]. Coricelli et al. gehen davon aus, dass diese Leidenserfahrungen einen erheblichen Einfluss auf nachfolgende Entscheidungen haben und zu einem Verhaltensmuster führen, das insgesamt Leid zu vermeiden versucht.

2. Fragestellung

Es ist bereits bekannt, dass Rauchen, neben zahlreichen Schäden an anderen Organsystemen, auch neuronale Veränderungen verursacht. Bisher gibt es einige Studien, die die Auswirkungen von chronischem Zigarettenkonsum auf das gesamte Gehirn untersucht haben [22, 24-26, 128, 129]. Hierbei wurden vor allem Strukturen im Frontal-, Parietal- und Temporallappen auf Volumen- und/ oder Dichteunterschiede untersucht. Studien mit einem Fokus auf Veränderungen der Amygdala bei Rauchern wurden bislang nicht veröffentlicht. Wie oben beschrieben sind bei Rauchern aber veränderte Verhaltensweisen zu beobachten, die unter anderem durch die Amygdala beeinflusst werden, wie kognitive Fähigkeiten, exekutive Funktionen, Entscheidungsfindung und emotionale Charakterzüge. Einige Studien lassen bereits vermuten, dass auch in der Amygdala längerfristige Folgen des Rauchens zu detektieren sind. Beispielsweise führt das Rauchen von Zigaretten zu einem Abfall der Durchblutung der Amygdala [130, 131]. Zusätzlich fällt bei Rauchern eine reduzierte Amygdalaaktivität während der Stimulation mit aversiven Reizen [132] und mit ängstlichen Gesichtern im Vergleich zu freudigen oder neutralen Gesichtern [133] auf. Dies kann als funktionelle Beeinträchtigung, umgebende Gefahren zu erkennen und angemessen darauf zu reagieren, gedeutet werden. Mihov und Hurlemann [134] kommen in ihrem Review zu dem Schluss, dass abnorme Amygdalaaktivitäten bei Rauchern ein Zeichen für verminderte Verarbeitung von Gefahrsignalen und ein daraus resultierendes reduziertes Gefahrvermeidungsverhalten darstellen. Dies könnte, ihrer Meinung nach, ein Grund dafür sein, warum es so schwer für Raucher ist, mit dem Rauchen aufzuhören und warum die Rückfallquote derer, die es kurzzeitig geschafft haben, so hoch ist.

Aber warum ist das Gefahrvermeidungsverhalten bei Rauchern anders? Warum zeigen sie risikofreudigere Charakterzüge und eine veränderte Impulskontrolle? Wie oben beschrieben spielt die Amygdala eine entscheidende Rolle in genau diesen veränderten Eigenschaften. Die Vermutung liegt demnach nahe, dass es unter anderem auch diese Hirnstruktur ist, die bei Rauchern verändert ist. Dabei ist, neben abweichenden Aktivitäten und Durchblutungen der Amygdala, das Volumen interessant, welches bisher noch nicht untersucht wurde. Die Größe einer Gehirnregion ist ein Indikator für

deren Kapazität [135]. So konnte herausgefunden werden, dass Individuen mit einem größeren und komplexeren sozialen Umfeld eine größere Amygdala haben [136] und dass es einen Zusammenhang zwischen sozialem Verhalten und dem Volumen der Amygdala gibt [137]. Passend dazu hat man bei gesunden Freiwilligen, die im Fragebogen über Aggressionsverhalten ein erhöhtes Testergebnis erzielten, eine kleinere Amygdala gemessen [138].

Gibt es auch Volumenunterschiede der Amygdala zwischen Rauchern, Nie-Rauchern und ehemaligen Rauchern? Könnte dies eine Ursache dafür sein, warum bei Rauchern abweichende Verhaltensmuster beobachtet werden? Bisher wurden nur andere zerebrale Strukturen auf diese Fragestellung hin untersucht. Dabei spielt die Amygdala eine ebenso wichtige Rolle in Schaltkreisen, die bei Funktionen wie Entscheidungsfindung, Kognition, Belohnung und Gefahrvermeidung beansprucht werden.

In dieser Studie wird das Volumen der Amygdala zwischen Rauchern, Nie-Rauchern und ehemaligen Rauchern verglichen und untersucht, ob es eine Korrelation zwischen dem Volumen der Amygdala und der Menge an gerauchten Zigaretten gibt.

Die Nullhypothese lautet: Das durchschnittliche Volumen der Amygdala von Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nie-Rauchern unterscheidet sich nicht.

Die Alternativhypothese lautet: Das durchschnittliche Volumen der Amygdala von Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nie-Rauchern unterscheidet sich.

3. Methodik

3.1 Probanden

3.1.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über Inserate der Online-Plattform Ebay-Kleinanzeigen im Zeitraum von März 2011 bis Februar 2012. Alle Freiwilligen wurden telefonisch kontaktiert und in einem ausführlichen Vorgespräch auf die Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft. Zuletzt folgte die Durchführung des „Mini International Neuropsychiatric Interview“ (M.I.N.I.) [139], um psychiatrische Erkrankungen oder Vorbelastungen der Probanden auszuschließen.

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren ein Alter von achtzehn bis fünfundfünfzig Jahren, Rechtshändigkeit (ermittelt durch den „Edinburgh handedness questionnaire“ [140]) sowie ein entsprechendes Rauchverhalten: regelmäßige Raucher, die seit mindestens fünf Jahren täglich eine Schachtel Zigaretten (=17 Zigaretten) oder mehr rauchen; ehemalige Raucher, die seit mindestens fünf Jahren abstinent sind und damals täglich eine Schachtel Zigaretten oder mehr über einen Zeitraum von wenigstens 5 Jahren rauchten und absolute Nie-Raucher, die in ihrem Leben maximal 20 Zigaretten konsumiert haben.

Ausschlusskriterien waren für alle Probandengruppen neurologische, psychiatrische und andere schwerwiegende chronische und akute Erkrankungen, regelmäßige Medikamenteneinnahme, der Konsum von Rauschmitteln und der übermäßige Verzehr von Alkohol (ermittelt durch den „Alcohol Use Disorder Identification Test“ (AUDIT) [141]). Zusätzlich durften keine Metallimplantate im Körper sowie Piercings und große, ältere Tätowierungen vorhanden sein und bei Frauen zudem keine Schwangerschaft vorliegen, so dass alle Probanden MRT-tauglich waren.

Neben den Ein- und Ausschlusskriterien wurden auch der höchste Bildungsabschluss und die Anzahl der Ausbildungsjahre erfragt. Alle rekrutierten Probanden wurden über Ablauf, Ziel und Zweck der Studie sowie über die anonymisierte Bearbeitung ihrer Daten aufgeklärt.

3.1.2 Beschreibung der Probandengruppen

Insgesamt wurden 76 Probanden rekrutiert. Davon waren 25 Raucher (R), 25 ehemalige Raucher (ER) und 26 Nie-Raucher (NR). Der Altersdurchschnitt lag bei 38,07 \pm 9,32 Jahren (wobei \pm der Standardabweichung entspricht).

Raucher: Zu den fünfundzwanzig Rauchern gehörten fünfzehn Männer und zehn Frauen. Sie rauchten durchschnittlich 22,80 \pm 5,15 Zigaretten pro Tag und wiesen 22,84 \pm 14,11 packyears auf. Mit 15,75 Jahren wurde im Schnitt mit dem Rauchen begonnen. Der Altersdurchschnitt lag bei 35,72 \pm 10,17 Jahren. Zehn von ihnen absolvierten die Mittlere Reife oder einen gleichwertigen Abschluss, zehn machten Abitur, drei erreichten den Fachhochschul- und zwei den Hauptschulabschluss. Im Schnitt errechneten sich 14,98 \pm 3,20 Ausbildungsjahre (ab Beginn der ersten Klasse).

Ehemalige Raucher: Zu den Probanden gehörten zwölf Männer und dreizehn Frauen. Diese Gruppe hat vor 12,10 \pm 5,94 Jahren mit dem Rauchen aufgehört. Damals wurden durchschnittlich 25,98 \pm 10,14 Zigaretten pro Tag konsumiert, sie erreichten im Mittel 19,88 \pm 15,37 packyears. Insgesamt wurde über einen Zeitraum von 13,68 \pm 6,94 Jahren geraucht. Der Altersdurchschnitt lag bei 41,88 \pm 6,98 Jahren. Dreizehn von ihnen absolvierten die Mittlere Reife, zehn machten Abitur und zwei erreichten den Fachhochschulabschluss. Im Schnitt errechneten sich 15,04 \pm 3,34 Ausbildungsjahre.

Nie-Raucher: Zu dieser Gruppe gehörten elf Frauen und fünfzehn Männer. Der Altersdurchschnitt lag bei 36,65 \pm 9,63 Jahren. Sechs von ihnen absolvierten die Mittlere Reife, dreizehn machten Abitur, fünf erreichten den Fachhochschul- und einer den Hauptschulabschluss. Ein Proband bleibt ohne Angabe. Im Schnitt errechneten sich 17,10 \pm 3,98 Ausbildungsjahre.

	Raucher	Exraucher	Nie-Raucher
Anzahl	25	25	26
Alter	35,72 \pm 10,17 Jahre	41,88 \pm 6,98 Jahre	36,65 \pm 9,63 Jahre
Geschlecht	15♂, 10♀	12♂, 13♀	15♂, 11♀
packyears	22,84 \pm 14,11	19,88 \pm 15,37	
Zigaretten pro Tag	22,80 \pm 5,15	25,98 \pm 10,14	
Abstinenzjahre		12,10 \pm 5,94	

Tabelle 1: Beschreibung der für die Studie rekrutierten Probandengruppen. \pm entspricht der Standardabweichung. ♂= Männer, ♀= Frauen

3.2 Magnetresonanztomographie

3.2.1 Funktionsweise MRT

Zur Bildgewinnung werden im MRT magnetische Felder und hochfrequente elektromagnetische Wellen, die meist im Radiofrequenzbereich liegen, verwendet. Diese werden durch eine supraleitende Magnetspule erzeugt. Zusätzlich besteht ein MRT Gerät aus einer Gradientenspule zur Ortskodierung und aus speziellen Spulen, welche die Hochfrequenzsignale senden und empfangen. Die Stärke des Magnetfeldes wird dabei in Tesla angegeben. Wasserstoff zeigt eine hohe MR-Empfindlichkeit, da es die passenden Eigenschaften aufweist. Dazu zählen eine ungerade Nukleonenzahl, der dadurch entstehende Kernspin sowie das vorhandene große magnetische Moment. Im menschlichen Körper tragen größtenteils die Wasserstoffatome des freien Wassers und in aliphatischer Bindung (Fett, $-CH_2$) zur Bildentstehung bei, da diese in enorm hoher Konzentration vorliegen.

Die physikalische Grundlage der Bildgewinnung beruht auf der Tatsache, dass alle Atomkerne des menschlichen Körpers mit ungerader Massenzahl (entspricht der Anzahl an Protonen und Neutronen im Atomkern) einen Eigendrehimpuls (auch Kernspin genannt) besitzen und Atomkerne dadurch ein magnetisches Moment erhalten. Das heißt, die Ladung bewegt sich mit einer stoffspezifischen Geschwindigkeit um die eigene Achse und erzeugt damit ein magnetisches Dipolmoment. Diese kreisende Eigenbewegung nennt man Präzession. Normalerweise liegen die dadurch erzeugten Magnetfelder ungeordnet vor. Nun wird durch den Magneten im MRT zunächst ein äußeres Magnetfeld erzeugt, so dass alle Atomkerne mit dem magnetischen Moment sich entlang der Feldlinien parallel oder antiparallel ausrichten und um die Richtung des angelegten Magnetfeldes zu drehen beginnen. Die Atomkerne bewegen sich dabei mit der gleichen Geschwindigkeit um ihre Achse und besitzen zudem die gleiche Phasenlage. Durch Veränderung des Magnetfeldes kommen die Protonen zur Ruhelage und die Kerne fallen in ihre ursprüngliche Lage zurück. Dieses Zurückfallen nennt sich Relaxation. Dabei wird Energie in Form von elektromagnetischen Wellen abgegeben und von den Spulen aufgezeichnet. Anschließend wird diese Energie als dreidimensionales Bild dargestellt. Die Signalstärke wird dabei durch verschiedene Grauwerte abgebildet. Insgesamt werden die Atomkerne mehrmals hintereinander angeregt und die gemessene Energieabgabe anschließend gemittelt. Die Folge

mehrerer Impulse bezeichnet man als Sequenz. Die Zeit zwischen den Anregungen heißt Repetitionszeit, die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme wird als Echozeit bezeichnet. Es können viele verschiedene Sequenztypen für unterschiedliche Fragestellungen angewandt werden.

Man unterscheidet zwei verschiedene Relaxationszeiten, T1 und T2. Als T1 bezeichnet man die Zeitkonstante der Längsrelaxation, also die Zeit bis zur Rückkehr in die Längsmagnetisierung. Diese beträgt 300 - 2000 ms. T2 nennt man die Zeitkonstante der Querrelaxation, also die Zeit bis zur Dephasierung der Präzessionsbewegung. Diese beträgt 30 - 150 ms. Ein T1-gewichtetes Bild ermöglicht eine sehr gute Ortsauflösung, weist allerdings einen geringen Gewebekontrast auf. Eine T1 gewichtete Sequenz ist durch kurze Repetitions- und Echozeiten charakterisiert. Gewebe mit einer kurzen T1 (z.B. weiße Hirnsubstanz, Fett) ergeben eine hohe Signalintensität und erscheinen hell (hyperintens). Gewebe mit einer langen T1 hingegen (z.B. graue Hirnsubstanz, Muskel, Flüssigkeiten wie Wasser, Blut, Liquor) erscheinen aufgrund ihrer schwachen Signalintensität dunkel (hypointens). Umgekehrt verhält es sich bei den T2 gewichteten Sequenzen [142] [143].

Das MRT ist das Verfahren mit dem höchsten Weichteilkontrast und daher am besten geeignet zur Beurteilung des Gehirns.

3.2.2 Datengewinnung

Die bildgebenden Untersuchungen fanden in den Räumen der PTB (Physikalisch-Technische Bundesanstalt) statt. Dort wurde ein 3-Tesla Verio MRI Scanner System (Siemens Medical Systems, Erlangen) mit einer 12-Kanal-Hochfrequenz-Kopfspule verwendet. Die hochauflösenden anatomischen Bilder konnten mit Hilfe der dreidimensionalen T1- gewichteten MP-RAGE- Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) in einer 265 x 265 x 192- Matrix mit 1 mm x 1 mm x 1 mm Voxel gewonnen werden. Dazu wurde eine Repetitionszeit von 2,30 ms, eine Echozeit von 3,03 ms und ein Flipwinkel von 9° verwendet.

Das Amygdala Volumen wurde über die MRT- Bilder mit Hilfe von FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>, [144]) bestimmt, eine Software mit einer Reihe von

automatisierten Werkzeugen. Für die Volumenanalyse wurde die nutzerunabhängige Segmentierung der Amygdala benutzt. Die subkortikale Segmentierung nutzt eine probabilistische Annäherung, um eine automatische Benennung von insgesamt 37 unterschiedlichen Hirnregionen zu ermöglichen. Hierbei ist jedes Voxel klassifiziert, indem ein Atlas genutzt wird, der zuvor über ein Trainingsset von 41 manuell gekennzeichneten Gehirnen erstellt wurde. Die Prozedur beinhaltet eine „neighborhood function“, um räumliche Informationen zu kodieren, ein „forward model“, um die Sequenzunabhängigkeit zu verbessern und eine nicht lineare Funktion, um die morphologischen Unterschiede zwischen Atlas und den tatsächlichen Bildern des zu vermessenden Gehirns ausfindig zu machen [145]. Die Zuverlässigkeit der Segmentierungsergebnisse über FreeSurfer wurde bereits für den Hippocampus demonstriert, bei dem die Ergebnisse hoch mit den manuell ermittelten korrelierten [146] und konnte ebenfalls für die Vermessung der Amygdala bestätigt werden [147].

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse sowie die Erstellung der Diagramme erfolgten mit Hilfe der Statistik-Software IBM SPSS Statistics 20.

Zunächst wurden die erhobenen Daten einer deskriptiven Statistik unterzogen, um die Stichproben zu charakterisieren und zu prüfen, welche weiteren Analyseverfahren zur statistischen Auswertung angewandt werden können. Zur Testung auf Normalverteilung wurden Histogramme und Q-Q-Diagramme erstellt und ein Kolmogorov-Smirnov- sowie ein Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Die Varianzhomogenität der Stichproben wurde durch den Levene-Test überprüft. Zur besseren Darstellung der Werteverteilung wurden zudem Boxplots erstellt.

Es galt die Nullhypothese: „Das durchschnittliche Volumen der Amygdala von Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nie-Rauchern unterscheidet sich nicht“ beizubehalten oder abzulehnen. Der Vergleich der Mittelwerte der drei Gruppen erfolgte mittels ANCOVA (Analysis of Covariance). Dies wurde genutzt, um den Einfluss von nicht relevanten unabhängigen Faktoren (Alter, Geschlecht und Gesamthirnvolumen) auf das Volumen der Amygdala zu kontrollieren und so die Auswirkung des Rauchverhaltens besser untersuchen zu können. Um zu schauen, zwischen welchen

Gruppen sich die Mittelwerte unterscheiden, wurden paarweise Vergleiche durchgeführt und eine Korrektur bei Mehrfachvergleichen durch Bonferroni angewendet. Bei der gesamten Analyse wurde von einem α -Fehler oder Fehler 1. Art von 5% ausgegangen.

Weiterhin wurde geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen der Menge der konsumierten Zigaretten (angegeben in packyears) und dem Volumen der Amygdala gibt. Dafür wurde ein Streudiagramm erstellt, die Korrelation nach Pearson zwischen packyears und dem Volumen der Amygdala bestimmt sowie eine Regressionsanalyse durchgeführt. Bei der Regressionsanalyse wurden ebenfalls die Kovariaten Alter, Geschlecht und Gesamthirnvolumen mit in die Berechnung einbezogen.

Auf diese Weise wurden neben der Analyse des Gesamtvolumens der Amygdala ebenfalls getrennt die rechte und die linke Amygdala untersucht.

4. Ergebnisse

Es wurden separat jeweils die Zusammenhänge zwischen Rauchverhalten und Gesamtvolumen der Amygdala wie auch die Volumina der rechten und linken Amygdala untersucht.

4.1 Gesamtvolumen der Amygdala

4.1.1 Deskriptive Statistik

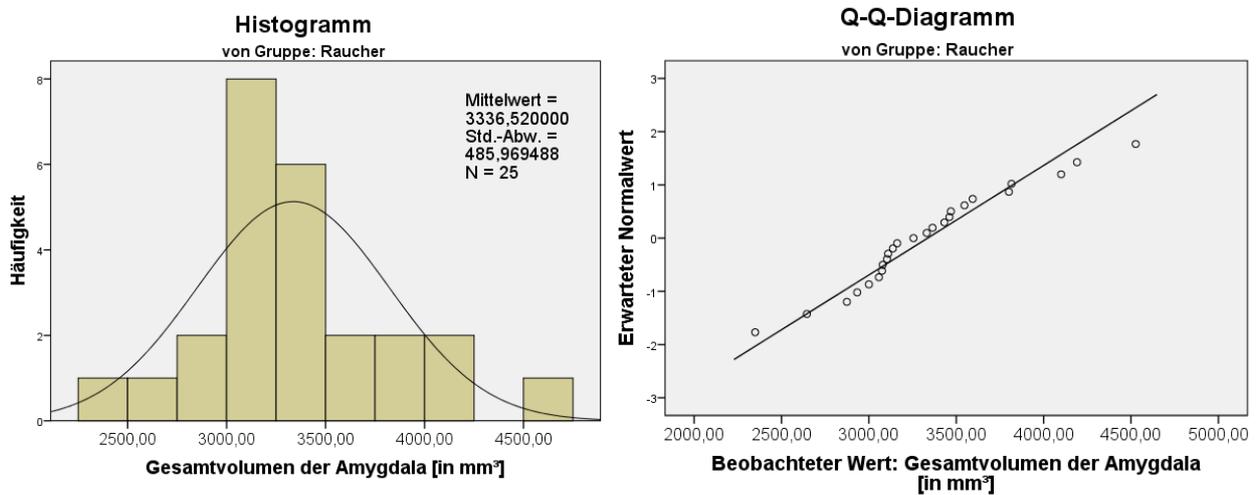


Abbildung 1: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: Raucher. Gesamtvolumen der Amygdala

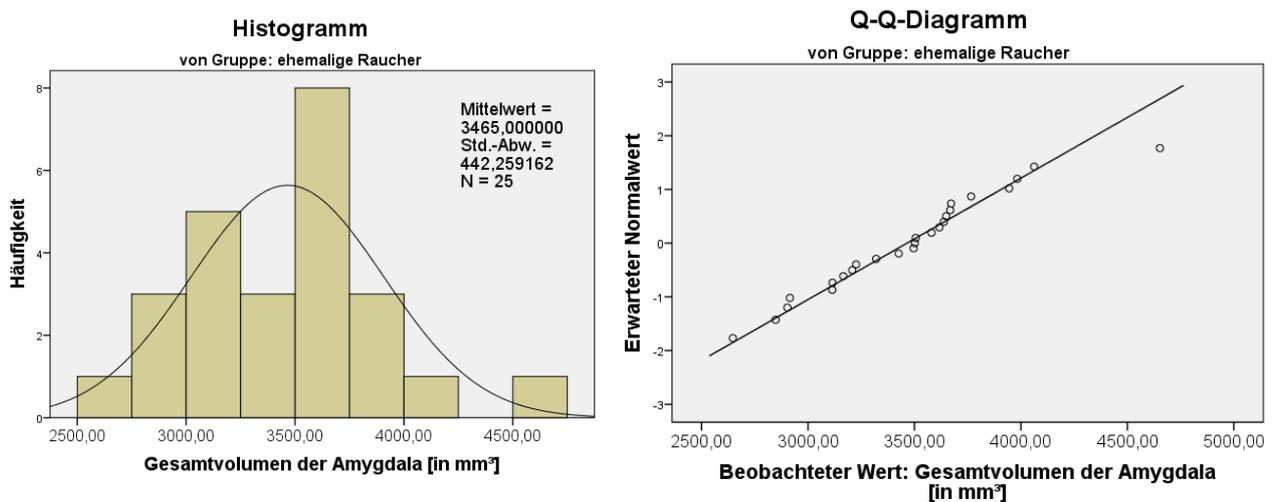


Abbildung 2: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: ehemalige Raucher. Gesamtvolumen der Amygdala

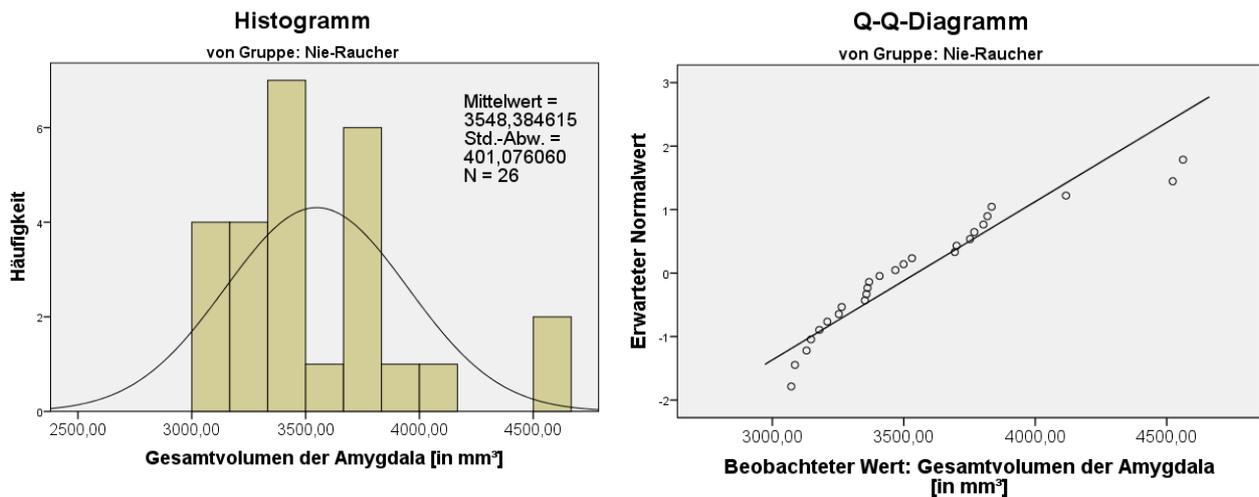


Abbildung 3: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: Nie-Raucher. Gesamtvolumen der Amygdala

Zur Prüfung auf Normalverteilung der drei Stichproben (Raucher, ehemalige Raucher, Nie-Raucher) wurden zunächst Histogramme und Q-Q-Diagramme erstellt (Abbildungen 1-3). Im Histogramm zeigen alle Stichproben eine eingipfelige, annähernd symmetrische Verteilung. Auch bei der Betrachtung der Q-Q-Diagramme ist von keiner Abweichung einer Normalverteilung auszugehen. Einzig die Gruppe der Nie-Raucher zeigt einige Ausreißer, insbesondere bei den höheren Werten.

Der ergänzend durchgeführte Kolmogorov-Smirnov-Test bestätigt die Normalverteilung der Stichprobenwerte. Lediglich der Shapiro-Wilk-Test zeigt für die Gruppe der Nie-Raucher eine Abweichung dieser (siehe Abbildung 4).

Tests auf Normalverteilung

Gruppe	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz	
Gesamtvolumen der Amygdala	Nie-Raucher	,137	26	,200*	,889	26	,009
	Exraucher	,120	25	,200*	,970	25	,652
	Raucher	,120	25	,200*	,964	25	,489

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abbildung 4: Tests auf Normalverteilung. Gesamtvolumen der Amygdala

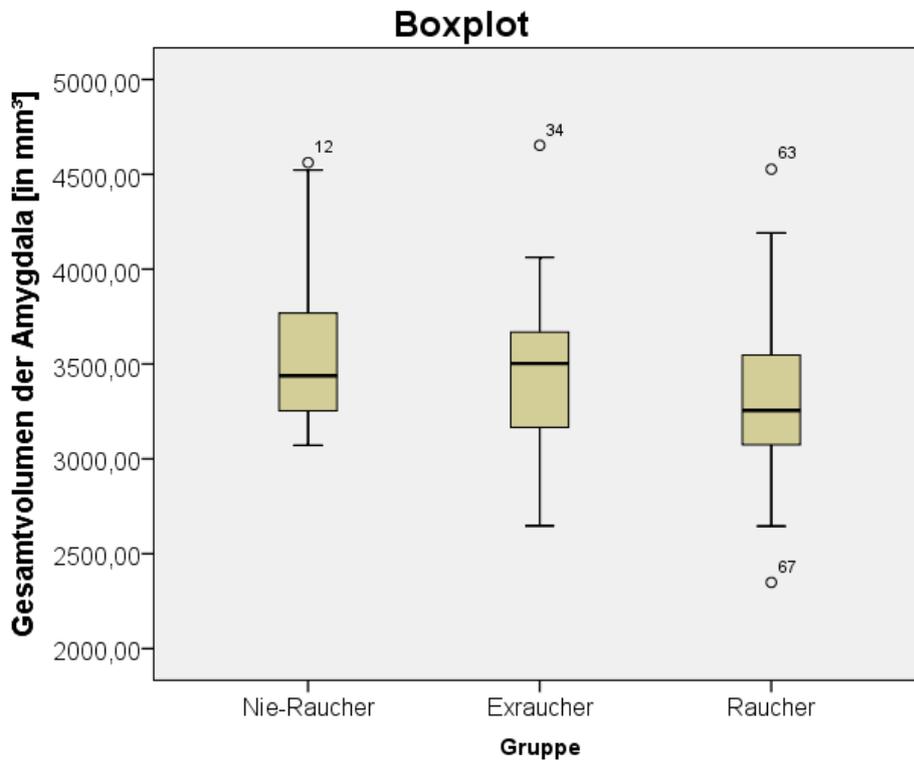


Abbildung 5: Boxplot der Gruppen: Nie-Raucher, Exraucher und Raucher. Gesamtvolumen der Amygdala

Zur Visualisierung der Werteverteilung der drei Gruppen wurde ein Boxplot erstellt (Abbildung 5). Bei den eingekreisten Werten handelt es sich um Ausreißer, das heißt sie sind mehr als das 1,5-fache des Interquartilabstandes von der oberen bzw. unteren Boxgrenze (= oberes bzw. unteres Quartil) entfernt.

Der Mittelwert für das Gesamtvolumen der Amygdala beträgt bei Nie-Rauchern $3548,38 \text{ mm}^3$ mit einer Standardabweichung von $401,08 \text{ mm}^3$. Der Median wird mit $3438,00 \text{ mm}^3$ etwas niedriger berechnet. Die Mittelwerte der ehemaligen Raucher sowie der Raucher liegen mit $3465,00 \text{ mm}^3$ bzw. $3336,52 \text{ mm}^3$ unter dem der Nie-Raucher. Der Median fällt bei den ehemaligen Rauchern mit $3502,00 \text{ mm}^3$ höher und bei den Rauchern mit $3255,00 \text{ mm}^3$ niedriger als der jeweilige Mittelwert aus. Weitere statistische Parameter sind in Abbildung 6 aufgeführt.

Deskriptive Statistik

		Gruppe			
		Nie-Raucher	Exraucher	Raucher	
Gesamtvolumen der Amygdala	Mittelwert	3548,38	3465,00	3336,52	
	Standardfehler	78,66	88,45	97,19	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		3386,39	3282,44	3135,92
			3710,38	3647,56	3537,12
	Median	3438,00	3502,00	3255,00	
	Varianz	160862,01	195593,17	236166,34	
	Standardabweichung	401,08	442,26	485,97	
	Minimum	3072,00	2647,00	2349,00	
	Maximum	4562,00	4653,00	4527,00	
	Spannweite	1490,00	2006,00	2178,00	
	Interquartilbereich	534,75	529,50	504,50	
Schiefe	1,16	,49	,56		
Kurtosis	1,10	,91	,69		

Abbildung 6: Deskriptive Statistik. Gesamtvolumen der Amygdala

4.1.2 Vergleich der Mittelwerte

Levene-Test

Abhängige Variable:
Amygdala_Gesamtvolumen

F	df1	df2	Sig.
2,392	2	73	,099

Prüft die Nullhypothese, daß die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

Abbildung 7: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen. Gesamtvolumen der Amygdala

Zur Prüfung der Nullhypothese: „Das durchschnittliche Volumen der Amygdala von Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nie-Rauchern unterscheidet sich nicht“ mussten die Mittelwerte des Volumens der

Amygdala der drei Stichproben miteinander verglichen werden. Die Prüfung auf

Homogenität der Varianzen zwischen den Gruppen erfolgte mittels Levene-Test (Abbildung 7) und konnte gesichert werden.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Alter und Geschlecht sowie das Gesamthirnvolumen drei Faktoren darstellen, die bekanntermaßen einen Einfluss auf das Volumen von Hirnregionen aufweisen [148-150] wurde der Vergleich der Mittelwerte unter Korrektur der drei oben genannten Faktoren durchgeführt. Der Einfluss des Alters, des Geschlechts und des Gesamthirnvolumens auf das Volumen der Amygdala konnte mittels ANCOVA (Analysis of Covariance) aus dem Vergleich der

Mittelwerte ausgeschlossen werden, um so isoliert die Auswirkung des Rauchverhaltens auf das Volumen der Amygdala betrachten zu können. Dabei konnte ein signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Gesamtvolumina der Amygdala zwischen den drei untersuchten Gruppen beobachtet werden ($F(2,70) = 4,064$ mit $p = 0,021$). Das R-Quadrat von 0,553 (bzw. 0,521 korrigiert) gibt an, dass sich mit diesem Modell 55,3% (bzw. 52,1%) der Varianzen des Gesamtvolumens der Amygdala erklären lassen. Mit Hilfe des partiellen Eta- Quadrats von 0,104 lässt sich sagen, dass der Faktor Gruppe etwa 10% der Gesamtvarianz erklärt. Dies spricht für einen mittleren Effekt. Demnach sind die Gruppenmittelwerte nicht nur signifikant verschieden, sondern ebenfalls von statistischer Relevanz. Die Kovariate Gesamthirnvolumen übt ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Varianz des Gesamtvolumens der Amygdala aus, die Faktoren Alter und Geschlecht hingegen nicht. Die Ergebnisse der ANCOVA sind in Abbildung 8 dargestellt.

univariate ANCOVA

Abhängige Variable: Amygdala_Gesamtvolumen

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Korrigiertes Modell	8270182,990 ^a	5	1654036,598	17,300	,000	,553
Konstanter Term	319278,638	1	319278,638	3,339	,072	,046
Geschlecht	270981,411	1	270981,411	2,834	,097	,039
Alter	277253,203	1	277253,203	2,900	,093	,040
Gesamthirnvolumen	2841251,168	1	2841251,168	29,717	,000	,298
Gruppe	777136,970	2	388568,485	4,064	,021	,104
Fehler	6692709,747	70	95610,139			
Gesamt	920215414,000	76				
Korrigierte Gesamtvariation	14962892,737	75				

a. R-Quadrat = ,553 (korrigiertes R-Quadrat = ,521)

Abbildung 8: univariate ANCOVA. Gesamtvolumen der Amygdala

Um nun herauszufinden, zwischen welchen Gruppen sich die Mittelwerte signifikant unterscheiden, wurden paarweise Vergleiche durchgeführt und eine Korrektur durch Bonferroni bei Mehrfachvergleichen angewandt. Dabei zeigt sich ein Unterscheid der Gruppenmittelwerte zwischen Nie-Rauchern und Rauchern (Differenz der Mittelwerte 232,52 mm³ mit $p = 0,027$). Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche mit Korrektur durch Bonferroni sind in Abbildung 9 dargestellt.

Paarweise Vergleiche

Abhängige Variable: Amygdala_Gesamtvolumen

(I)Gruppe	(J)Gruppe	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sig. ^b
Nie-Raucher	Extraucher	32,949	90,188	1,000
	Raucher	232,520*	86,717	,027
Extraucher	Nie-Raucher	-32,949	90,188	1,000
	Raucher	199,571	92,182	,101
Raucher	Nie-Raucher	-232,520*	86,717	,027
	Extraucher	-199,571	92,182	,101

Basiert auf den geschätzten Randmitteln

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

b. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni.

Abbildung 9: Paarweise Vergleiche der Mittelwerte nach Korrektur durch Bonferroni bei Mehrfachvergleichen. Gesamtvolumen der Amygdala

4.1.3 Korrelation zwischen packyears und dem Gesamtvolumen der Amygdala

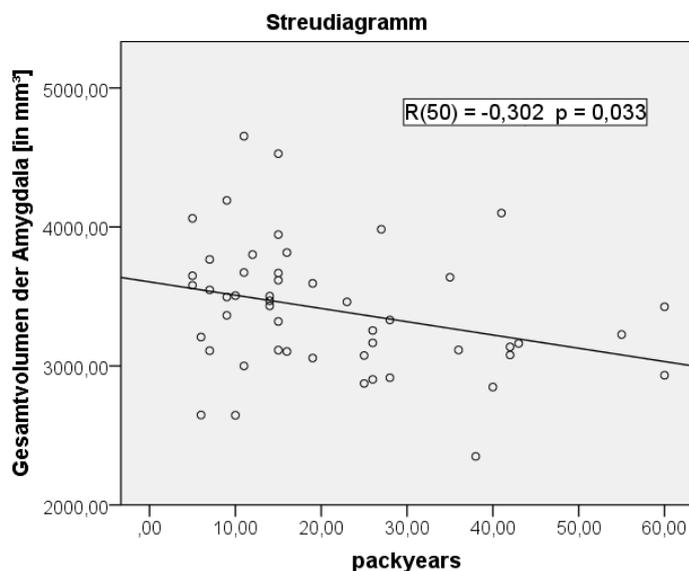


Abbildung 10: Streudiagramm: Korrelation zwischen packyears und dem Gesamtvolumen der Amygdala

Darüber hinaus wurde geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen der Menge an konsumierten Zigaretten und der Größe der Amygdala gibt. Hierfür wurde zunächst ein Streudiagramm erstellt und anhand dessen die Korrelation beurteilt. Zu sehen ist ein negativer Zusammenhang: je mehr Zigaretten über die Jahre hinweg konsumiert wurden (angegeben in packyears), desto kleiner zeigt sich das Gesamtvolumen der Amygdala

(siehe Abbildung 10). Zur näheren Beurteilung wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Dieser gibt mit $R(50) = -0,302$ einen mäßigen negativen Zusammenhang an, der signifikant ist ($p = 0,033$), so dass davon ausgegangen werden kann, dass auch in der Grundgesamtheit eine Korrelation zwischen der Menge an konsumierten Zigaretten und dem Gesamtvolumen der Amygdala vorliegt.

Bei der Regressionsanalyse wurden erneut die Parameter Alter, Geschlecht und Gesamthirnvolumen als mögliche zusätzliche Einflussfaktoren auf das Gesamtvolumen der Amygdala betrachtet. Es ergibt sich ein R von 0,750 und ein R² (Bestimmtheitsmaß) von 0,563 mit einem Standardfehler von 320,30. Die Varianz des Gesamtvolumens der Amygdala kann demnach zu etwa 56% durch die Variablen Alter, Geschlecht, Gesamthirnvolumen und packyears erklärt werden. Der F-Test zeigt eine Signifikanz von 0,000, so dass das Modell gegen den Zufall abgesichert ist. Die Betrachtung der Beta-Koeffizienten erlaubt die Annahme, dass das Gesamthirnvolumen dabei den größten Anteil an der Varianzaufklärung einnimmt, gefolgt von den packyears (Gesamthirnvolumen: 0,605; packyears: -0,220; Geschlecht: 0,144; Alter: 0,108). Dabei kann lediglich der Einfluss des Faktors Gesamthirnvolumen statistisch abgesichert werden (p = 0,000), der Einfluss der packyears verfehlt das Signifikanzniveau mit p = 0,112. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind in den Abbildungen 11 und 12 zusammengefasst.

Modellzusammenfassung: Gesamtvolumen der Amygdala

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Regression		
					Quadratsumme	F	Sig.
1	,750 ^a	,563	,524	320,30	5951900,201	14,504	,000

a. Einflussvariablen : (Konstante), Total_brain, age, sex, packyears

Abbildung 11: Regressionsanalyse. Gesamtvolumen der Amygdala

Koeffizienten der Regressionsanalyse^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	Kollinearitätsstatistik	
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta			Toleranz	VIF
1	(Konstante)	295,757	677,579		,436	,665		
	packyears	-6,947	4,281	-,220	-1,623	,112	,530	1,886
	Geschlecht	133,177	118,467	,144	1,124	,267	,589	1,699
	Alter	5,490	6,813	,108	,806	,425	,536	1,866
	Gesamthirnvolumen	2,080	,454	,605	4,583	,000	,557	1,794

a. Abhängige Variable: Amygdala_Gesamtvolumen

Abbildung 12: Koeffizienten der Regressionsanalyse. Gesamtvolumen der Amygdala

Zur Prüfung der Gültigkeit des Regressionsmodells musste eine Multikollinearität ausgeschlossen werden. Die Toleranzwerte weisen alle mit >0,530 auf keine oder nur geringfügige lineare Abhängigkeiten zu anderen Prädiktoren hin. Ebenfalls der jeweilige

VIF (variance inflation factor) weist mit Werten nahe 1 auf Unabhängigkeiten hin (siehe dazu Abbildung 12). Weiterhin galt es zu prüfen, ob die Residuen (= Differenz zwischen den vorhergesagten und den tatsächlichen Werten) normalverteilt und deren Varianzen homogen sind. Das Histogramm sowie ein P-P-Diagramm der Residuen (siehe Abbildung 13) bestätigen die Normalverteilung und werden durch den Kolmogorov-Smirnov-Test (0,075 mit $p = 0,200$) sowie den Shapiro-Wilk-Test (0,981 mit $p = 0,609$) gesichert.

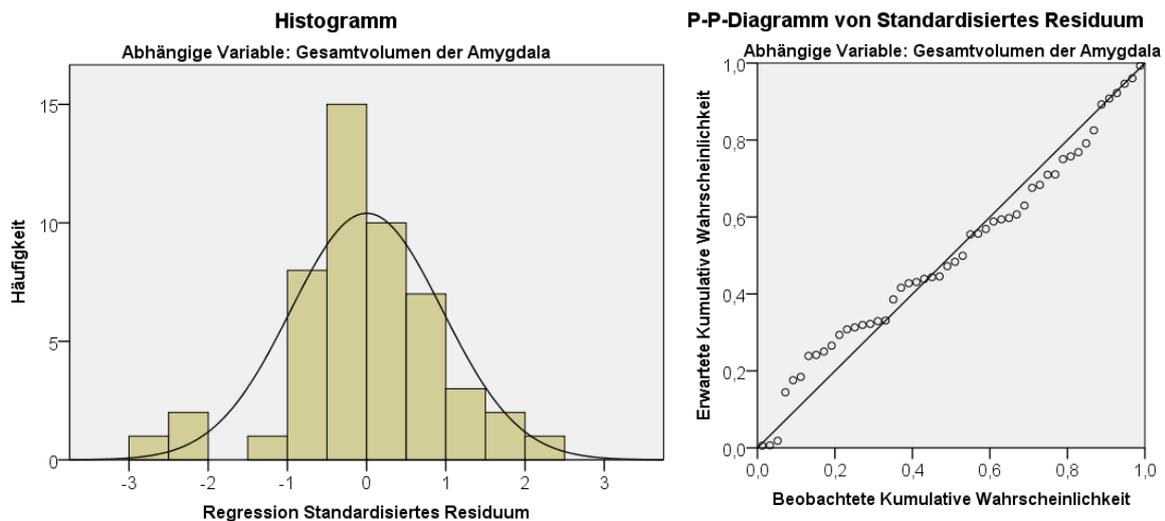
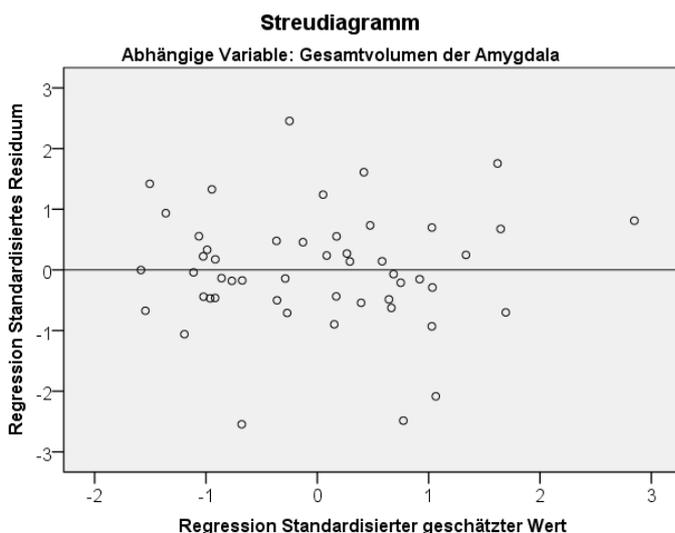


Abbildung 13: Histogramm und P-P-Diagramm der Residuen. Gesamt volumen der Amygdala



Die Homoskedastizität lässt sich anhand des Streudiagramms (Abbildung 14) und des Levene-Testes (0,558 mit $p = 0,459$) bestätigen.

Somit sind die Voraussetzungen für die Gültigkeit des Regressionsmodells erfüllt.

Abbildung 14: Streudiagramm der Residuen. Gesamt volumen der Amygdala

4.2 Volumen rechte Amygdala

4.2.1 Deskriptive Statistik

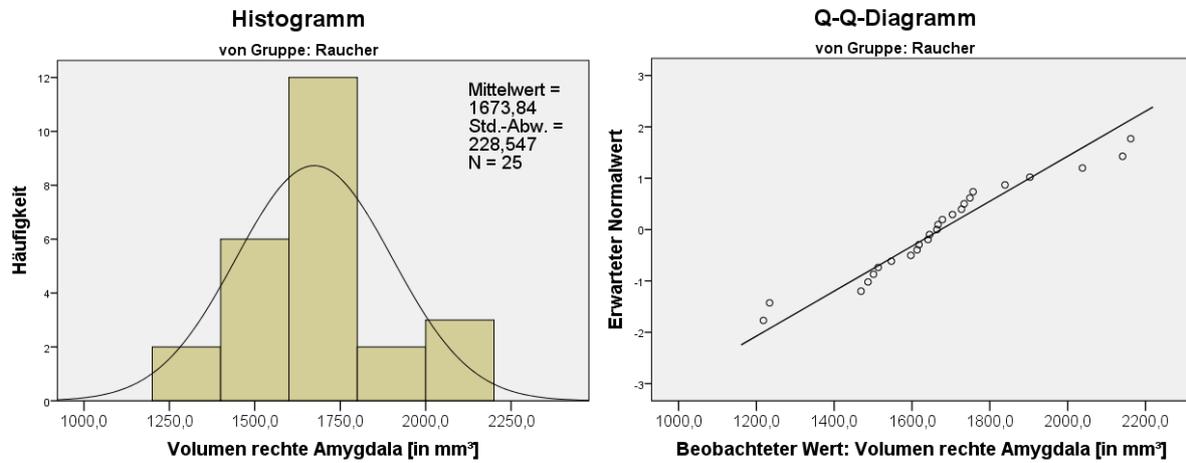


Abbildung 15: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: Raucher. Volumen rechte Amygdala

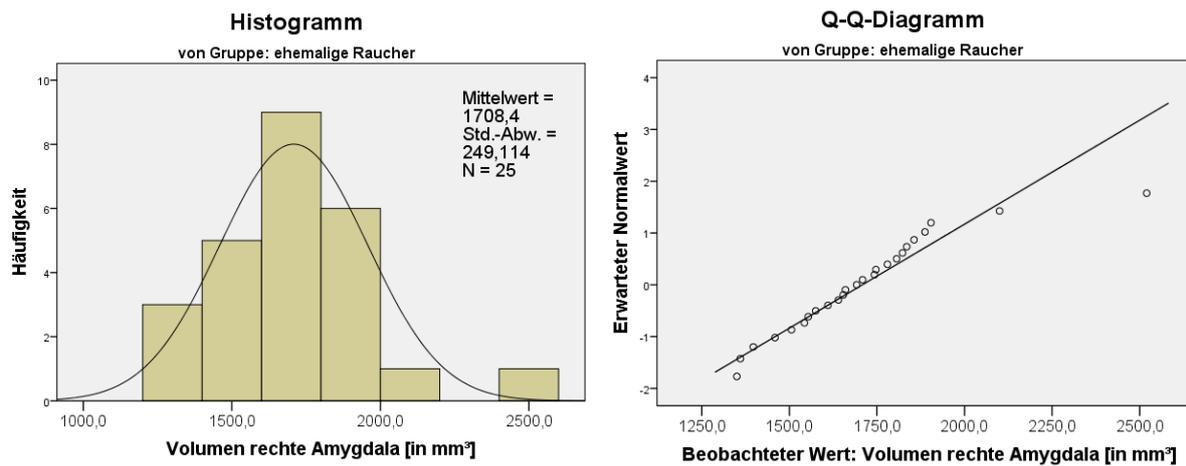


Abbildung 16: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: ehemalige Raucher. Volumen rechte Amygdala

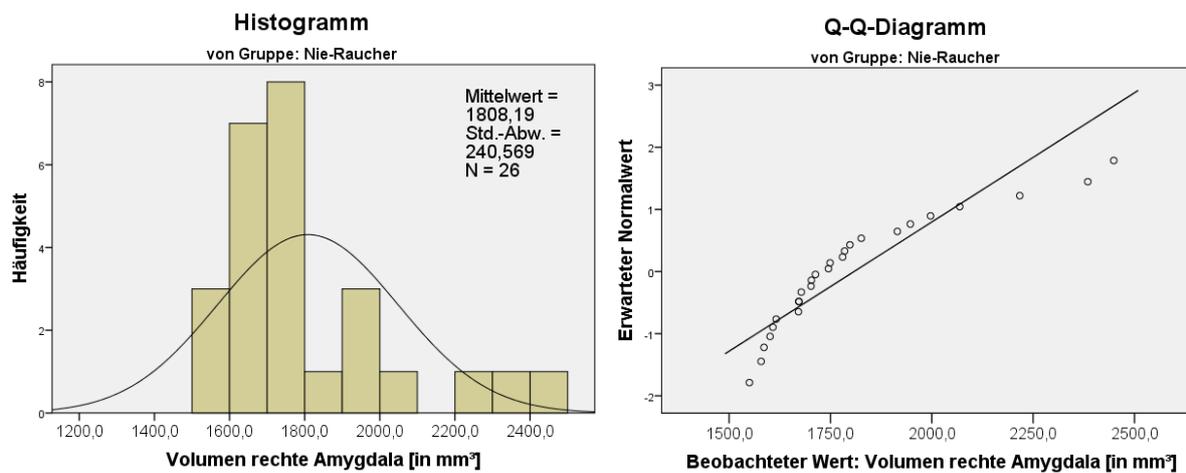


Abbildung 17: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: Nie-Raucher. Volumen rechte Amygdala

In den Abbildungen 15-17 sind die Histogramme und Q-Q-Diagramme der drei Stichproben dargestellt. Die Gruppen der Raucher und Exraucher zeigen eine annähernd symmetrische Verteilung, so dass von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann. Die Gruppe der Nie-Raucher lässt einige Ausreißer erkennen. Der ergänzend durchgeführte Kolmogorov-Smirnov- sowie der Shapiro-Wilk-Test bestätigt für die Gruppe der Raucher eine Normalverteilung, für die Gruppen der Nie-Raucher und Exraucher konnte dies nicht gesichert werden (siehe Abbildung 18). Da in den Diagrammen aber keine enorme Abweichung und zudem eine eingipfelige Darstellung der Werte zu erkennen ist, wird dennoch die Voraussetzung zur anschließenden Durchführung der ANCOVA zum Vergleich von Mittelwerten anerkannt.

Tests auf Normalverteilung

Gruppe		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Volumen rechte Amygdala	Nie-Raucher	,209	26	,005	,834	26	,001
	Exraucher	,136	25	,200 [*]	,905	25	,023
	Raucher	,158	25	,108	,947	25	,213

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abbildung 18: Tests auf Normalverteilung. Volumen rechte Amygdala

Zur Visualisierung der drei Gruppen und ihrer Werteverteilung wurde ein Boxplot erstellt (Abbildung 19). Bei den eingekreisten Werten handelt es sich um Ausreißer, das heißt sie sind mehr als das 1,5-fache des Interquartilabstandes von der oberen bzw. unteren Boxgrenze (= oberes bzw. unteres Quartil) entfernt.

Der Mittelwert für das Volumen der rechten Amygdala beträgt bei Nie-Rauchern 1808,19 mm³ mit einer Standardabweichung von 240,57 mm³. Der Median wird mit 1729,00 mm³ etwas niedriger berechnet. Die Mittelwerte der ehemaligen Raucher sowie der Raucher liegen mit 1708,40 mm³ bzw. 1673,84 mm³ unter dem der Nie-Raucher. Der Median fällt auch bei den ehemaligen Rauchern mit 1692,00 mm³ und bei den Rauchern mit 1664,00 mm³ niedriger als der jeweilige Mittelwert aus. Weitere statistische Parameter sind in Abbildung 20 aufgeführt.

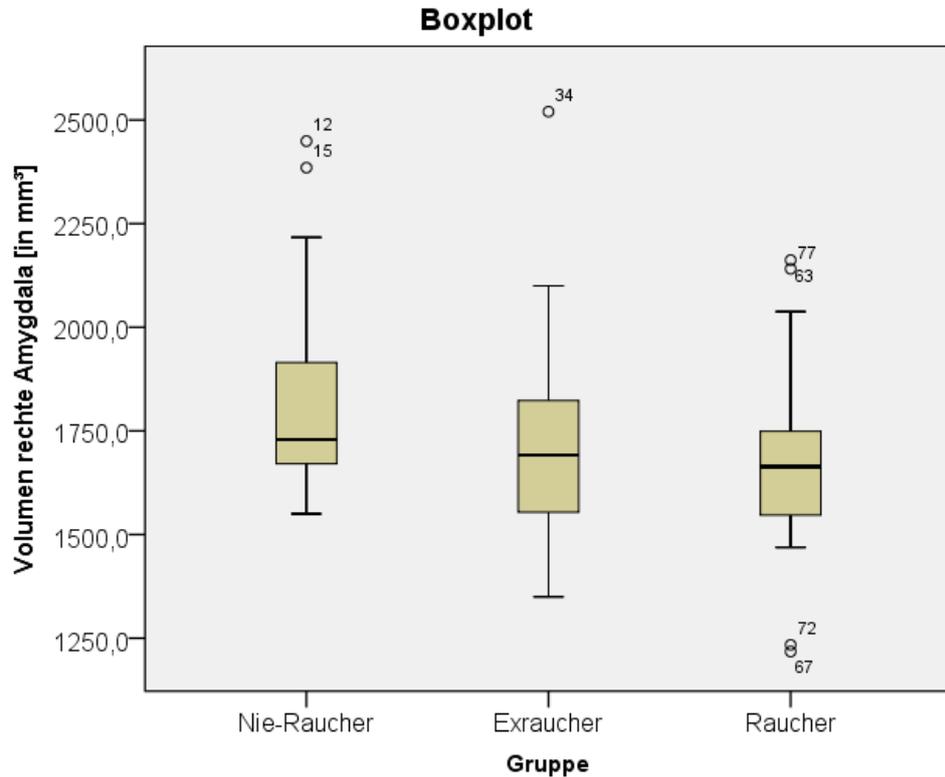


Abbildung 19: Boxplot der drei Stichproben: Nie-Raucher, ehemalige Raucher, Raucher. Volumen rechte Amygdala

Deskriptive Statistik

		Gruppe		
		Nie-Raucher	Exraucher	Raucher
Volumen rechte Amygdala	Mittelwert	1808,19	1708,40	1673,84
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	1711,02	1605,57	1579,50
		1905,36	1811,23	1768,18
	Median	1729,00	1692,00	1664,00
	Varianz	57873,52	62057,58	52233,64
	Standardabweichung	240,57	249,11	228,55
	Minimum	1550,00	1350,00	1218,00
	Maximum	2449,00	2520,00	2162,00
	Spannweite	899,00	1170,00	944,00
	Interquartilbereich	265,75	280,50	223,00
	Schiefe	1,48	1,35	,29
	Kurtosis	1,61	3,66	,73

Abbildung 20: Deskriptive Statistik. Volumen rechte Amygdala

4.2.2 Vergleich der Mittelwerte

Levene-Test

Abhängige Variable:
Volumen_rechte_Amygdala

F	df1	df2	Sig.
,956	2	73	,389

Prüft die Nullhypothese, daß die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

Abbildung 21: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen. Volumen rechte Amygdala

Die Homogenität der Fehlervarianzen der drei Stichprobengruppen wurde mittels Levene-Test geprüft (siehe Abbildung 21).

Der Vergleich der Mittelwerte wurde erneut mit Hilfe einer ANCOVA durchgeführt. Es ist ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen zu vermerken ($F(2,70) = 4,400$ mit

$p = 0,016$). Das R-Quadrat besagt, dass sich mit diesem Modell 52,3% (bzw. 48,8% korrigiert) der Varianzen des Volumens der rechten Amygdala erklären lassen. Das partielle Eta-Quadrat gibt mit 0,112 für den Faktor Gruppe einen Anteil von etwa 11% an der Gesamtvarianz an. Dies spricht für einen mittleren Effekt. Die Kovariaten Gesamthirnvolumen übt ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Varianz des rechten Amygdalavolumens aus, die Kovariaten Alter und Geschlecht hingegen nicht. Die Ergebnisse der ANCOVA sind in Abbildung 22 dargestellt.

Damit ist für das Volumen der rechten Amygdala die Nullhypothese zu verwerfen und die Alternativhypothese anzunehmen.

univariate ANCOVA

Abhängige Variable: Volumen_rechte_Amygdala

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Korrigiertes Modell	2319854,807 ^a	5	463970,961	15,325	,000	,523
Konstanter Term	30105,857	1	30105,857	,994	,322	,014
Geschlecht	30755,201	1	30755,201	1,016	,317	,014
Alter	46282,551	1	46282,551	1,529	,220	,021
Gesamthirnvolumen	910656,129	1	910656,129	30,078	,000	,301
Gruppe	266415,440	2	133207,720	4,400	,016	,112
Fehler	2119345,969	70	30276,371			
Gesamt	232207645,000	76				
Korrigierte Gesamtvariation	4439200,776	75				

a. R-Quadrat = ,523 (korrigiertes R-Quadrat = ,488)

Abbildung 22: Univariate ANCOVA. Volumen rechte Amygdala

Paarweise Vergleiche

Abhängige Variable: Volumen_rechte_Amygdala

(I)Gruppe	(J)Gruppe	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sig. ^b
Nie-Raucher	Exraucher	80,518	50,751	,351
	Raucher	144,180*	48,798	,013
Exraucher	Nie-Raucher	-80,518	50,751	,351
	Raucher	63,662	51,874	,672
Raucher	Nie-Raucher	-144,180*	48,798	,013
	Exraucher	-63,662	51,874	,672

Basiert auf den geschätzten Randmitteln

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

b. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni.

Abbildung 23: Paarweise Vergleiche der Mittelwerte nach Korrektur durch Bonferroni bei Mehrfachvergleichen. Volumen rechte Amygdala

Raucher sowie Raucher und ehemalige Raucher sind keine signifikanten Unterschiede zu vermerken. Die paarweisen Vergleiche der Mittelwerte nach Korrektur durch Bonferroni sind in Abbildung 23 aufgeführt.

Bei der Betrachtung der paarweisen Vergleiche der Gruppenmittelwerte zeigt sich, dass der signifikante Unterschied zwischen der Gruppe der Nie-Raucher und der Raucher besteht (Differenz der Mittelwerte 144,180 mm³ mit p = 0,013). Zwischen den Gruppen Nie-Raucher und ehemalige

4.2.3 Korrelation zwischen packyears und dem Volumen der rechten Amygdala

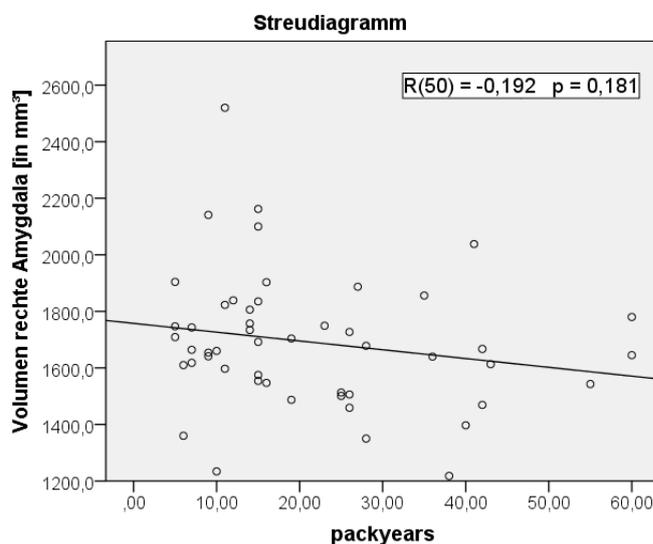


Abbildung 24: Streudiagramm: Korrelation zwischen packyears und dem Volumen der rechten Amygdala

Das Streudiagramm lässt einen leichten negativen Zusammenhang zwischen dem Volumen der rechten Amygdala und der Menge an konsumierten Zigaretten erkennen (siehe Abbildung 24). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson weist mit $R(50) = -0,192$ nur auf einen schwachen linearen Zusammenhang hin. Eine Signifikanz ist für diesen

Wert nicht anzunehmen ($p = 0,181$), so dass davon ausgegangen werden kann, dass in der Grundgesamtheit kein linearer Zusammenhang zwischen der Menge an konsumierten Zigaretten und dem Volumen der rechten Amygdala vorliegt.

Auf eine Regressionsanalyse wurde deshalb in diesem Fall verzichtet.

4.3 Volumen linke Amygdala

4.3.1 Deskriptive Statistik

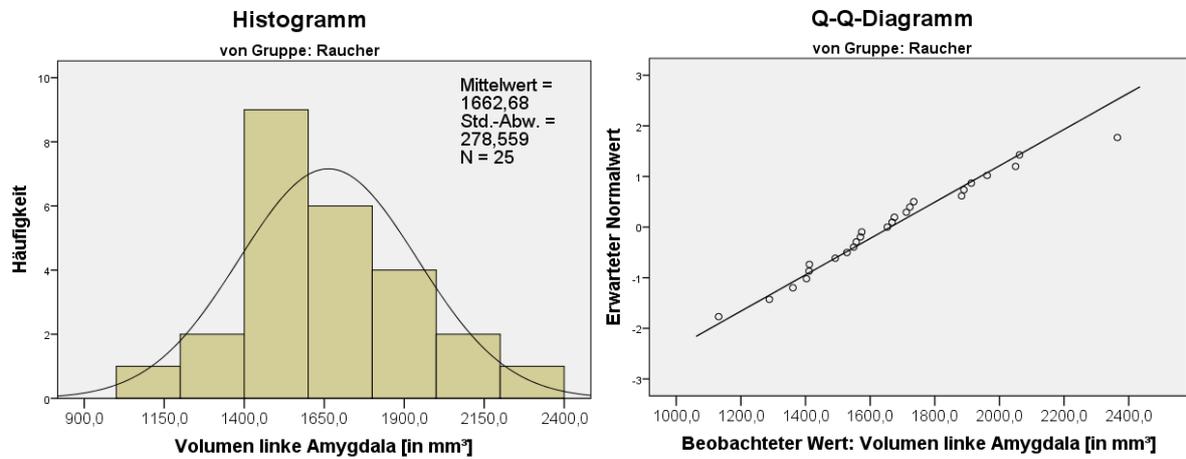


Abbildung 25: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: Raucher. Volumen linke Amygdala

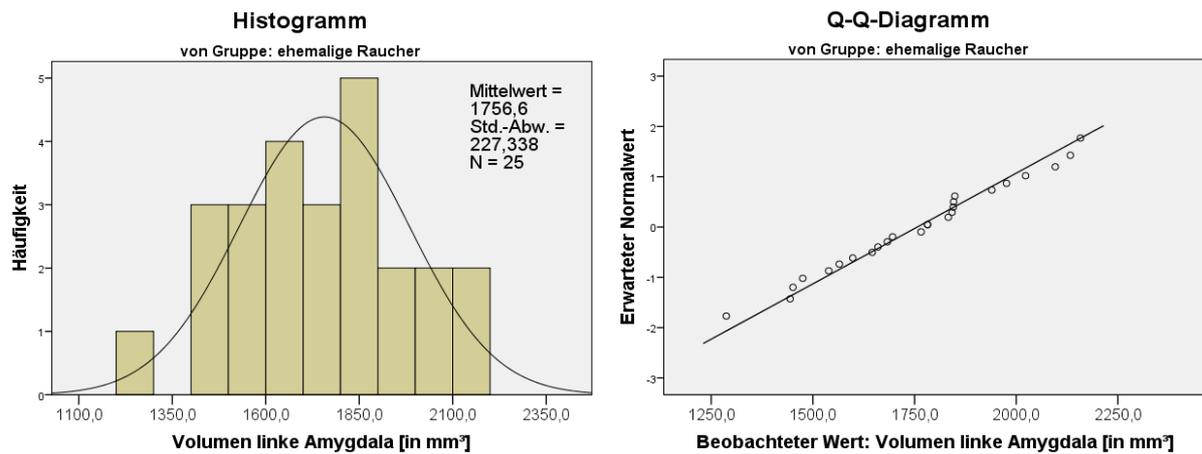


Abbildung 26: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: ehemalige Raucher. Volumen linke Amygdala

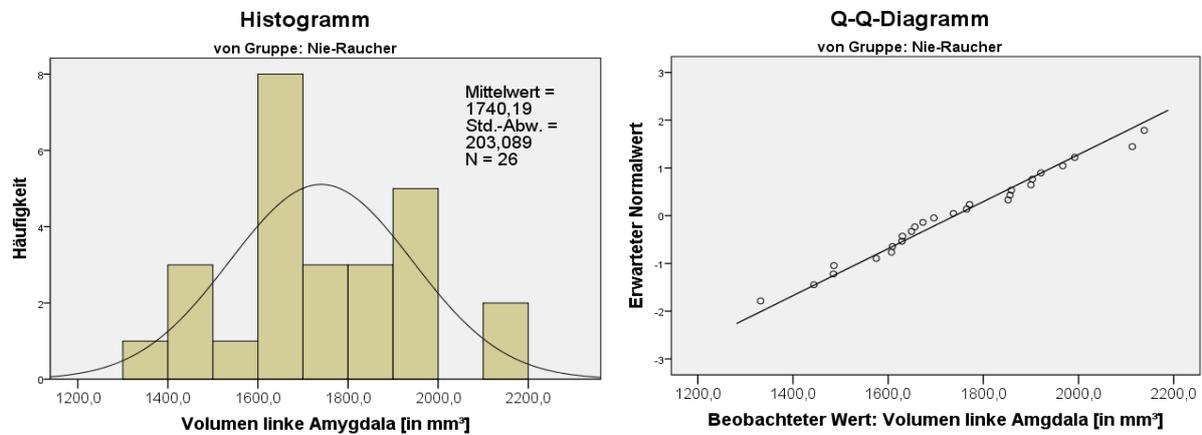


Abbildung 27: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: Nie-Raucher. Volumen linke Amygdala

Tests auf Normalverteilung

Gruppe	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Volumen linke Amygdala						
Nie-Raucher	,094	26	,200 [*]	,982	26	,919
Exraucher	,102	25	,200 [*]	,980	25	,888
Raucher	,118	25	,200 [*]	,977	25	,810

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abbildung 28: Tests auf Normalverteilung. Volumen linke Amygdala

Die Normalverteilung der Werte für das Volumen der linken Amygdala konnte für alle drei Gruppen sowohl mittels Betrachtung der Diagramme als auch mittels Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test gesichert werden. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 25-28 dargestellt.

Die Werteverteilung der drei Gruppen wurde mit Hilfe eines Boxplots veranschaulicht (Abbildung 29). Es sind keine Ausreißer in den Gruppen zu verzeichnen.

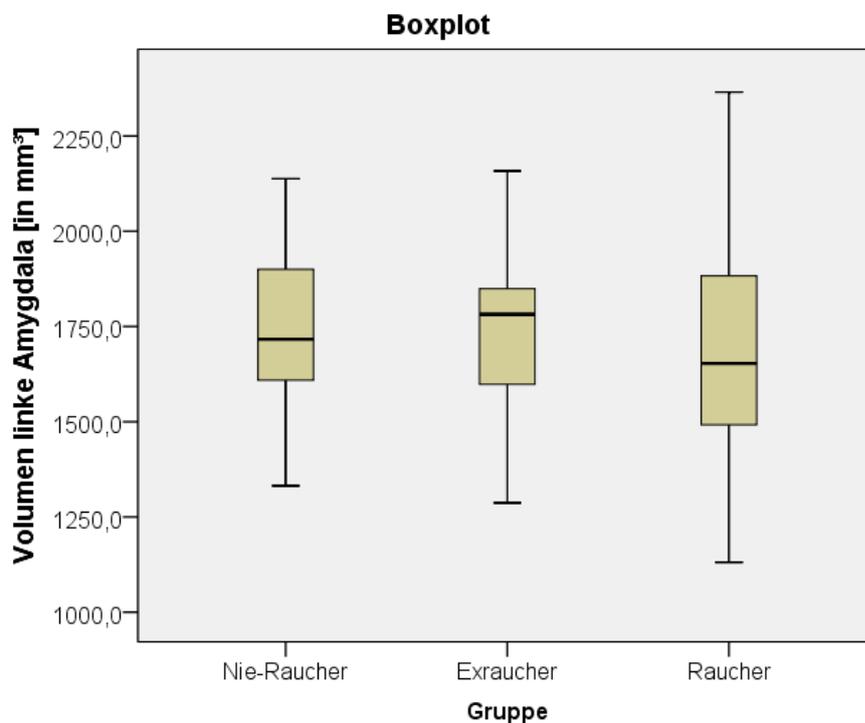


Abbildung 29: Boxplot der drei Stichproben: Nie-Raucher, ehemalige Raucher, Raucher. Volumen linke Amygdala

Der Mittelwert für das Volumen der linken Amygdala beträgt bei Nie-Rauchern 1740,19 mm³ mit einer Standardabweichung von 203,09 mm³. Der Median wird mit 1716,50 mm³ etwas niedriger berechnet. Der Mittelwert der Raucher ist mit 1662,68 mm³ niedriger als der der Nie-Raucher. Die Gruppe der Exraucher weist hingegen mit 1756,60 mm³ einen leicht höheren Mittelwert auf. Der Median der ehemaligen Raucher ist mit 1782,00 mm³ etwas höher, bei den Rauchern hingegen mit 1653,00 mm³ niedriger als der Mittelwert. Weitere statistische Parameter sind in Abbildung 30 aufgeführt.

Deskriptive Statistik

		Gruppe			
		Nie-Raucher	Exraucher	Raucher	
Volumen linke Amygdala	Mittelwert	1740,192	1756,600	1662,680	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	1658,163	1662,759	1547,697
		Obergrenze	1822,222	1850,441	1777,663
	Median	1716,500	1782,000	1653,000	
	Varianz	41245,202	51682,750	77595,060	
	Standardabweichung	203,0891	227,3384	278,5589	
	Minimum	1332,0	1287,0	1131,0	
	Maximum	2138,0	2158,0	2365,0	
	Spannweite	806,0	871,0	1234,0	
	Interquartilbereich	292,3	313,0	434,5	
	Schiefe	,107	-,051	,509	
	Kurtosis	-,417	-,494	,410	

Abbildung 30: Deskriptive Statistik, Volumen linke Amygdala

4.3.2 Vergleich der Mittelwerte

Levene-Test

Abhängige Variable:
Volumen_linke_Amygdala

F	df1	df2	Sig.
1,753	2	73	,181

Prüft die Nullhypothese, daß die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

Die Homogenität der Fehlervarianzen konnte mit Hilfe des Levene-Testes gesichert werden (siehe Abbildung 31).

Abbildung 31: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen. Volumen linke Amygdala

Bei der Durchführung der ANCOVA zum Vergleich der Mittelwerte wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen sichtbar ($F(2,70) = 3,280$ mit $p = 0,043$), so dass auch für das Volumen der linken Amygdala die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen werden kann. Mit einem R-Quadrat von 0,453 lassen sich mit diesem Modell 45,3% (bzw. 41,3% korrigiert) der Varianz des Volumens der linken Amygdala erklären. Das partielle Eta-Quadrat von 0,086 weist für den Faktor Gruppe auf einen Anteil von knapp 9% an der Gesamtvarianz hin. Dies spricht für einen mittleren Effekt. Die Kovariate Gesamthirnvolumen übt ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Varianz des linken Amygdalavolumens aus, die Kovariaten Alter und Geschlecht verfehlen das Signifikanzniveau. Die Ergebnisse dieser ANCOVA sind in Abbildung 32 dargestellt.

univariate ANCOVA

Abhängige Variable: Volumen_linke_Amygdala

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Korrigiertes Modell	1927842,888 ^a	5	385568,578	11,573	,000	,453
Konstanter Term	153301,277	1	153301,277	4,601	,035	,062
Geschlecht	119154,162	1	119154,162	3,576	,063	,049
Alter	96979,046	1	96979,046	2,911	,092	,040
Gesamthirnvolumen	534826,141	1	534826,141	16,053	,000	,187
Gruppe	218579,814	2	109289,907	3,280	,043	,086
Fehler	2332183,467	70	33316,907			
Gesamt	229122507,000	76				
Korrigierte Gesamtvariation	4260026,355	75				

a. R-Quadrat = ,453 (korrigiertes R-Quadrat = ,413)

Abbildung 32: Univariate ANCOVA. Volumen linke Amygdala

Bei der Durchführung der paarweisen Vergleiche der Gruppenmittelwerte zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Raucher und ehemaligen Raucher (Differenz der Mittelwerte 135,909 mm³ mit $p = 0,045$). Die Mittelwerte der anderen Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant.

Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche der Mittelwerte nach Korrektur durch Bonferroni sind in Abbildung 33 dargestellt.

Paarweise Vergleiche

Abhängige Variable: Volumen_linke_Amygdala

(I)Gruppe	(J)Gruppe	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sig. ^b
Nie-Raucher	Extraucher	-47,569	53,239	1,000
	Raucher	88,340	51,190	,266
Extraucher	Nie-Raucher	47,569	53,239	1,000
	Raucher	135,909*	54,416	,045
Raucher	Nie-Raucher	-88,340	51,190	,266
	Extraucher	-135,909*	54,416	,045

Basiert auf den geschätzten Randmitteln

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

b. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni.

Abbildung 33: Paarweise Vergleiche der Mittelwerte nach Korrektur durch Bonferroni bei Mehrfachvergleichen. Volumen linke Amygdala

4.3.3 Korrelation zwischen packyears und dem Volumen der linken Amygdala

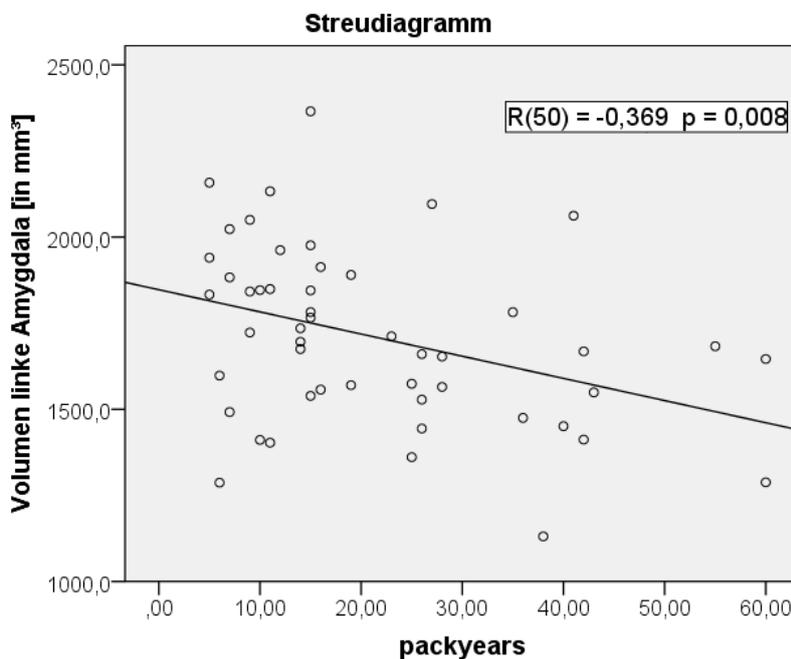


Abbildung 34: Streudiagramm: Korrelation zwischen packyears und dem Volumen der linken Amygdala

Das Streudiagramm (Abbildung 34) lässt bereits einen deutlichen linearen negativen Zusammenhang zwischen dem Volumen der linken Amygdala und den packyears erkennen. Nach Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson bestätigt sich dieser Zusammenhang ($R(50) = -0,369$). Eine

Signifikanz ist mit $p = 0,008$ gegeben, so dass ein

Zusammenhang der zwei Variablen auch in der Grundgesamtheit anzunehmen ist.

Zur Berechnung der Regressionsanalyse wurden erneut die Variablen Alter, Geschlecht und Gesamthirnvolumen als zusätzliche Einflussfaktoren auf das Volumen der linken Amygdala mit einbezogen. Es zeigt sich ein R^2 , also ein Bestimmtheitsmaß, von 0,490 mit einem Standardfehler von 190,80. Demnach lassen sich 49% der Varianzen des Volumens der linken Amygdala durch die Prädiktoren Alter, Geschlecht und packyears erklären. Dieser Wert ist mit $p = 0,000$ hoch signifikant, so dass ein Zufallsbefund ausgeschlossen werden kann. Durch die Erstellung einer hierarchischen Regression lässt sich der Einfluss der Kontrollvariablen (Alter, Geschlecht und Gesamthirnvolumen) und der zu untersuchenden Variablen (packyears) separat betrachten. Dabei zeigt sich, dass packyears einen Anteil von 5,8% an der Varianzaufklärung einnimmt und die Variablen Alter, Geschlecht und Gesamthirnvolumen insgesamt zu 43,2% die Varianz erklären. Die Ergebnisse der hierarchischen Regressionsanalyse sind in Abbildung 35 dargestellt.

Modellzusammenfassung: Volumen linke Amygdala

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Änderungsstatistiken		
					Änderung in R-Quadrat	Änderung in F	Sig. Änderung in F
1	,658 ^a	,432	,395	199,10	,432	11,683	,000
2	,700 ^b	,490	,445	190,80	,058	5,088	,029

a. Einflussvariablen : (Konstante), Total_brain, age, sex

b. Einflussvariablen : (Konstante), Total_brain, age, sex, packyears

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	1389431,254	3	463143,751	11,683	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	1823498,266	46	39641,267		
	Gesamt	3212929,520	49			
2	Regression	1574658,790	4	393664,697	10,813	,000 ^c
	Nicht standardisierte Residuen	1638270,730	45	36406,016		
	Gesamt	3212929,520	49			

b. Einflussvariablen : (Konstante), Total_brain, age, sex

c. Einflussvariablen : (Konstante), Total_brain, age, sex, packyears

Abbildung 35: Regressionsanalyse. Volumen linke Amygdala

Anhand der Regressionskoeffizienten lassen sich ebenfalls die jeweiligen Anteile in der Analyse abschätzen. Die Beta-Koeffizienten zeigen, dass dabei das Gesamthirnvolumen den größten Einfluss auf die Varianz nimmt, dicht gefolgt von den packyears (Gesamthirnvolumen: 0,464; packyears: -0,330; Geschlecht: 0,195; Alter: 0,130). Der F-Test bestätigt für die Variablen Gesamthirnvolumen und packyears einen signifikanten Wert ($p = 0,002$ für Gesamthirnvolumen bzw. $p = 0,029$ für packyears), so dass davon ausgegangen werden kann, dass dieser Einfluss auch in der Grundgesamtheit vorliegt. Die Variablen Alter und Geschlecht verfehlen abermals das Signifikanzniveau. Somit nehmen allein die Faktoren Gesamthirnvolumen und packyears Einfluss auf das Volumen der linken Amygdala. Die Regressionskoeffizienten sind in Abbildung 36 dargestellt.

Koeffizienten der Regressionsanalyse^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	Kollinearitätsstatistik	
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta			Toleranz	VIF
2	(Konstante)	382,273	403,635		,947	,349		
	Geschlecht	99,077	70,571	,195	1,404	,167	,589	1,699
	Gesamthirnvolumen	,880	,270	,464	3,256	,002	,557	1,794
	packyears	-5,752	2,550	-,330	-2,256	,029	,530	1,886
	Alter	3,618	4,059	,130	,891	,377	,536	1,866

a. Abhängige Variable: Volumen_linke_Amygdala

Abbildung 36: Koeffizienten der Regressionsanalyse. Volumen linke Amygdala

Abschließend wurden die Voraussetzungen für die Gültigkeit des Regressionsmodells überprüft. Hierzu musste eine Kollinearität der Variablen untereinander ausgeschlossen werden. Sowohl die Toleranzwerte als auch der jeweilige VIF deuten darauf hin, dass eine Unabhängigkeit der Prädiktoren gegeben ist. Die Werte sind in Abbildung 36 aufgeführt. Weiterhin sollten eine Normalverteilung der Residuen sowie deren Homoskedastizität vorliegen. Die Normalverteilung ließ sich anhand von Histogramm und P-P-Diagramm (Abbildung 37) überprüfen und mittels Kolmogorov-Smirnov- ($0,053$ mit $p = 0,200$) und Shapiro-Wilk-Test ($0,992$ mit $p = 0,978$) bestätigen.

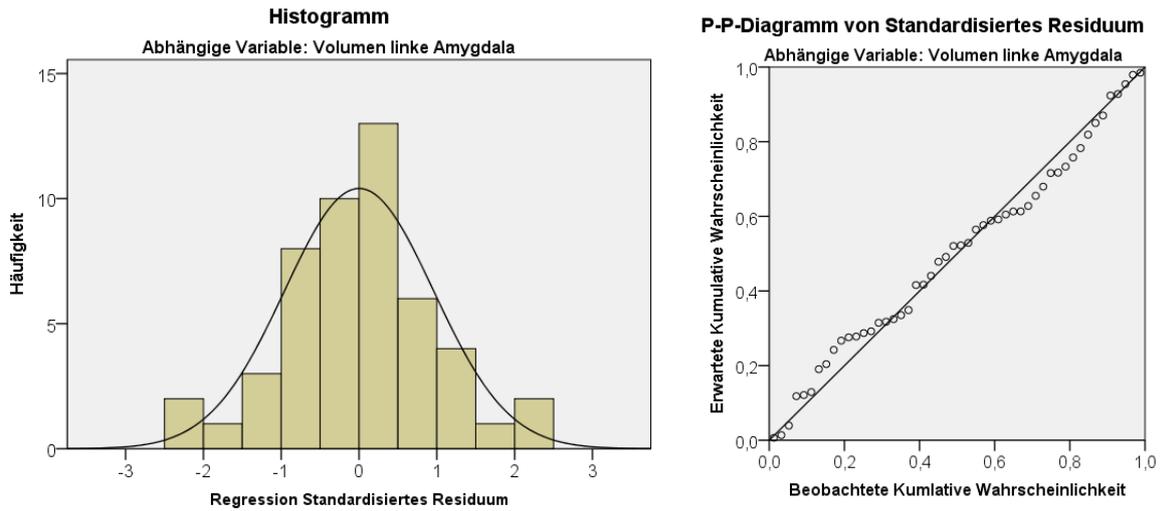


Abbildung 37: Histogramm und P-P-Diagramm der Residuen. Volumen linke Amygdala

Die Homogenität der Varianzen der Residuen konnte durch ein Streudiagramm (Abbildung 38) abgeschätzt und durch den Levene-Test (1,749 mit $p = 0,192$) bestätigt werden. Somit sind alle Voraussetzungen für die Gültigkeit des Regressionsmodells erfüllt.

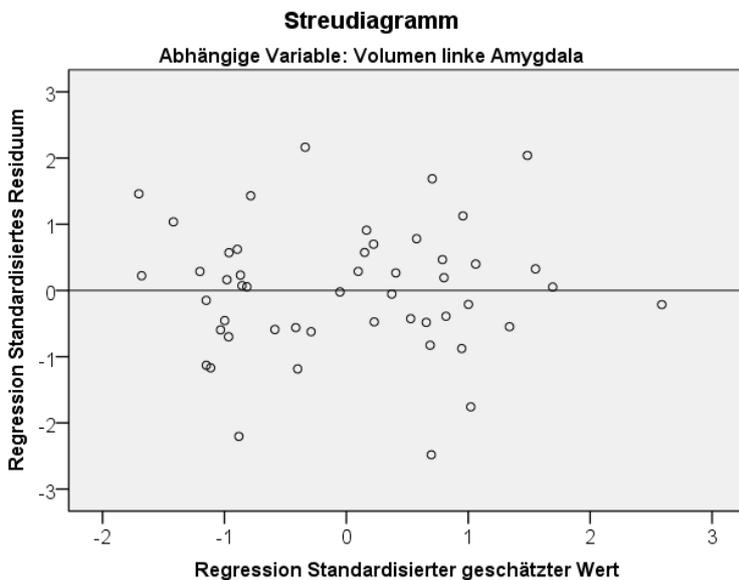


Abbildung 38: Streudiagramm der Residuen. Volumen linke Amygdala

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Volumina der Amygdala der Raucher, ehemaligen Raucher und Nie-Raucher miteinander zu vergleichen und zu untersuchen, ob das Volumen mit der Anzahl an konsumierten Zigaretten korreliert. Dabei wurde unterschieden zwischen dem Gesamtvolumen der Amygdala sowie dem Volumen der rechten und linken Amygdala.

Die Mittelwerte des Gesamtvolumens der Amygdala der drei Gruppen unterscheiden sich signifikant. Der signifikante Unterschied besteht zwischen Nie-Rauchern und Rauchern. Mit Hilfe des Modells der Kovarianzanalyse lassen sich 55,3% der Varianzen des Gesamtvolumens der Amygdala erklären, wobei der Faktor Gruppe, also das jeweilige Rauchverhalten, davon etwa 10% einnimmt. Zudem liegt eine mäßige negative Korrelation zwischen dem Gesamtvolumen der Amygdala und den packyears vor. Bei der Regressionsanalyse zeigt sich, dass der Einfluss des Faktors packyears das Signifikanzniveau verfehlt ($p = 0,112$) und dass stattdessen das Gesamthirnvolumen den größten Einfluss auf das Gesamtvolumen der Amygdala zu nehmen scheint.

Die Mittelwerte des Volumens der rechten Amygdala der drei Gruppen unterscheiden sich ebenfalls signifikant. Der signifikante Unterschied der Mittelwerte liegt zwischen den Gruppen der Nie-Raucher und Raucher. 52,3% der Varianzen des untersuchten Volumens lassen sich mit dem Modell der Kovarianzanalyse erklären, wobei das jeweilige Rauchverhalten dabei einen Anteil von etwa 11% einnimmt. Es besteht keine Korrelation zwischen dem Volumen der rechten Amygdala und den packyears.

Auch die Mittelwerte des Volumens der linken Amygdala unterscheiden sich signifikant. Der signifikante Unterschied liegt in diesem Fall zwischen den Rauchern und ehemaligen Rauchern. Ein Unterschied zwischen Nie-Rauchern und Rauchern konnte nicht nachgewiesen werden. Das Modell der Kovarianzanalyse erklärt 45,3% der Varianzen des untersuchten Volumens, knapp 9% davon nimmt der Einfluss des jeweiligen Rauchverhaltens ein. Weiterhin ist ein deutlicher negativer Zusammenhang zwischen dem Volumen der linken Amygdala und den packyears zu verzeichnen. Bei

der Regressionsanalyse zeigt sich, dass der Einfluss des Faktors packyears dabei einen Anteil von 5,8% an der Varianzaufklärung einnimmt.

5.2 Diskussion der Methodik

5.2.1 Rekrutierung und Stichprobengruppe

Um ein möglichst breites Spektrum aus der Bevölkerung als Probanden zu finden, erfolgte die Rekrutierung über Inserate auf www.kleinanzeigen.ebay.de. Über diesen Weg konnten viele potentielle Probanden erreicht werden, über 500 Emails und Telefonate sind eingegangen und wurden bearbeitet. Dennoch ist die Stichprobengruppe nur bedingt repräsentativ. Ein Zufallsverfahren bei der Stichprobenauswahl war aufgrund des vorliegenden Studiendesigns nicht möglich. Schließlich fanden sich insgesamt 76 Probanden, die die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 3.1.1) erfüllten. Davon waren insgesamt 42 Männer (entsprechen 55,26%) und 34 Frauen (entsprechen 44,74%). Dies entspricht nicht ganz der Geschlechterverteilung in der Bundesrepublik. Laut dem Statistischen Bundesamt wurden im Jahr 2014 in Deutschland 49,10% Männer und 50,90% Frauen gezählt [151]. Ähnlich verhält es sich mit dem Bildungsstand. 57,33% unserer Probanden absolvierten einen Fachhochschul- oder Hochschulabschluss, 38,67% erreichten die Mittlere Reife und nur 4% erlangten einen Hauptschulabschluss. Das Statistische Bundesamt gibt an, dass im Jahr 2014 28,8% die Fachhochschul- oder Hochschulreife erlangten, 22,7% einen Realschul- oder gleichwertigen Abschluss erreichten und 33,8% einen Hauptschulabschluss erzielten [152]. Unsere Probandengruppe weist demnach einen höheren Bildungsstand mit deutlich weniger Hauptschulabschlüssen auf als dies in der Gesamtbevölkerung der Fall ist. Der Bildungsstand bzw. die Ausbildungsjahre unterscheiden sich allerdings nicht signifikant zwischen den drei untersuchten Gruppen ($F= 2,990$ mit $p= 0,056$), so dass ein aussagekräftiger Vergleich dieser Gruppen durchführbar ist und der Einfluss des Bildungsstandes zu keiner Verzerrung führt. Darüber hinaus konnte in einer longitudinalen Studie mit 275 Probanden kein Einfluss von Bildung auf das Volumen der Amygdala verzeichnet werden [153]. Andere Studien, die den Einfluss von Rauchen auf das Volumen von Hirnregionen untersuchten [22, 24-27, 128], geben keine Auskunft über den Bildungsstand der Probandengruppen.

Eine größere Stichprobenmenge wäre noch sicherer, um genauere Aussagen über den Vergleich von Mittelwerten der drei Gruppen durchzuführen. Auf diesem Wege könnte der Standardfehler und damit auch der Fehlerspielraum minimiert werden. Andere Studien, die Volumenunterschiede von Hirnregionen zwischen Rauchern und Nichtrauchern untersucht haben, weisen ähnliche Stichprobengrößen auf. Brody et al. [22] untersuchten lediglich 19 Raucher und 17 Nichtraucher, Kühn et al. [23] 33 Raucher und 22 Nichtraucher, bei Gallinat et al. [25] waren es 22 Raucher und 23 Nichtraucher, Yu et al. [128], Liao et al. [26] und Zhang et al. [24] verglichen jeweils 16 bzw. 44 und 48 Raucher und Nichtraucher miteinander, lediglich Das et al. [27] untersuchten eine wesentlich größere Gruppe von insgesamt 315 Probanden. Somit liegt unsere Stichprobengröße von insgesamt 76 Probanden im Mittelmaß.

Zusätzlich ist zu diskutieren, ob ein Telefoninterview ausreichend ist, um mögliche psychiatrische Erkrankungen oder Vorbelastungen zu erkennen und den Konsum von Drogen oder den übermäßigen Verzehr von Alkohol zu detektieren. Durch die Anwendung von standardisierten Fragebögen („M.I.N.I.“ [139] „AUDIT“ [141]) sowie die Durchführung von stichprobenartigen Urinuntersuchungen zwecks Drogenscreening konnte die mögliche Verzerrung der Amygdalavolumina durch den Einfluss von psychiatrischen Erkrankungen, Medikamenteneinnahmen oder Drogenkonsum allerdings gering gehalten werden.

5.2.2 Datengewinnung

Die über ein 3 Tesla Verio MRI Scanner System gewonnen Bilder wurden mittels FreeSurfer [144] bearbeitet und vermessen. Auch wenn die Genauigkeit dieser Methode zur Vermessung einer Hirnregion in der Literatur noch häufig diskutiert wird, konnte die hohe und signifikante Korrelation zwischen einer manuellen Vermessung und einer automatischen Vermessung der Amygdala durch FreeSurfer von Grimm und seinen Kollegen nachgewiesen werden [147].

5.2.3. Statistische Auswertung

Zum Vergleich von Mittelwerten von abhängigen Variablen bei einer mehrstufigen unabhängigen Variable (Gruppe: Raucher, ehemalige Raucher, Nie-Raucher) ist die Durchführung einer einfaktoriellen ANOVA üblich [154]. In dieser Studie wurde darüber hinaus durch die Einbeziehung von Alter, Geschlecht und das Gesamthirnvolumen als Kovariaten eine ANCOVA angewandt. Inwiefern das Alter und das Geschlecht Einfluss auf die Größe von Hirnregionen nehmen, wurde bereits von vielen Studien untersucht. Dabei geben die meisten Studien altersbedingte und einige auch geschlechtsbedingte Unterschiede von Hirnregionen, unter anderem auch der Amygdala an [148-150, 155-158]. Auch wenn einige davon explizit keinen Unterschied des (Gesamt-) Volumens der Amygdala zwischen Männern und Frauen finden konnten [155, 157], unterscheiden sich die Volumina der Amygdala in der von uns untersuchten Stichprobengruppe zwischen Männer und Frauen signifikant (Amygdala Gesamtvolumen: $T = -5,097$ mit $p = 0,000$; Volumen rechte Amygdala: $T = -4,775$ mit $p = 0,000$; Volumen linke Amygdala: $T = -4,669$ mit $p = 0,000$). Darüber hinaus wird angenommen, dass das Gesamthirnvolumen einen entscheidenden Einfluss auf die Größe von einzelnen Hirnregionen nimmt, weshalb diese Variable ebenfalls üblicherweise als Kovariate verwendet wird (z.B. auch in der bereits erwähnten Studie von Gallinat et al. [25] sowie von Das et al. [27]). Somit ist die Setzung von Alter, Geschlecht und Gesamthirnvolumen als Kovariaten bei der Berechnung der Varianzanalyse gerechtfertigt, um deren konfundierende Effekte auf das Ergebnis auszuschließen.

Folglich ist ebenso die Miteinbeziehung der Faktoren Alter, Geschlecht und Gesamthirnvolumen in die Regressionsanalyse sinnvoll.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Mögliche Fehler

Da die Durchführung der Studie strengen Kriterien unterlag und höchst gewissenhaft durchgeführt wurde, ist von einer Korrektheit der Daten auszugehen. Mögliche Fehler in der Durchführung wurden in 5.2 bereits diskutiert. Mögliche Fehler der Ergebnisse könnten auf die nicht vorhandene Normalverteilung der Gruppe der Nie-Raucher

zurückzuführen sein. Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigt zwar eine Normalverteilung an, diese kann aber nicht durch den Shapiro-Wilk-Test bestätigt werden. Da die Betrachtung des Histogramms und des Q-Q-Diagramms aber auf keine große Abweichung einer Normalverteilung hinweist, wurde die Voraussetzung zur Durchführung einer ANCOVA als erfüllt angesehen. Ähnlich trifft es auch auf die Verteilung des Volumens der rechten Amygdala zu. Die Gruppe der ehemaligen Raucher konnte nicht dem Shapiro-Wilk-Test und die Gruppe der Nie-Raucher zudem auch dem Kolmogorov-Smirnov-Test nicht standhalten.

5.3.2 Mögliche Bedeutung

Wie in der Einleitung ausführlich beschrieben, fallen bei Rauchern veränderte Eigenschaften auf, für die unter anderem die Amygdala eine Schlüsselrolle spielt. So sind zum Beispiel eine erhöhte Impulsivität und Waghalsigkeit, ein gesteigertes Neugierverhalten, ein insgesamt risikofreudigeres Verhalten sowie ein schlechteres Abschneiden in den Disziplinen verbale Lern- und Merkfähigkeit, kognitive Leistungsfähigkeit und exekutive Funktionen zu nennen (vergleiche hierzu 1.1.2 und 1.1.3). Zudem wurde von Mihov und Hurlemann [134] ein vermindertes Gefahrvermeidungsverhalten bei Rauchern beschrieben. In dieser Studie wurde untersucht, ob sich das Volumen der Amygdala zwischen Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nie-Rauchern unterscheidet, um ein neuronales Korrelat für die veränderten Verhaltensweisen zu finden.

Ob ein vermindertes Volumen auf eine verminderte Funktion schließen lässt, ist zu diskutieren. MacLulich et al. [159] beschreiben einen Zusammenhang zwischen dem Volumen von Hirnregionen und kognitiven Funktionen. Barton [135] berichtet ebenfalls von einer Assoziation zwischen dem Volumen des visuellen Kortex und der Funktion dessen und schließt auf eine Beziehung zwischen der Größe von Hirnregionen und deren Kapazität. Für die Amygdala konnte bisher gezeigt werden, dass ein größeres Volumen mit einer gesteigerten Ängstlichkeit einhergeht [160], umgekehrt folglich ein kleineres Volumen mit verminderter Ängstlichkeit. Zudem weisen Walters und Kiehl [161] in ihrer Studie bei inhaftierten Jugendlichen auf eine negative Korrelation zwischen dem Volumen der Amygdala und dem Ausmaß an Furchtlosigkeit hin. Je

kleiner die Amygdala, desto furchtloser zeigten sich die Probanden. Demnach zu urteilen ließe das kleinere Volumen der Amygdala bei Rauchern auf verminderte Ängstlichkeit und gesteigerte Furchtlosigkeit schließen. Diese Annahme passt zu den in der Einleitung beschriebenen Studien, die von risikofreudigerem Verhalten [71, 72, 75-77] sowie von stärkerer Waghalsigkeit [65] bei Rauchern berichten. Da eine Hirnregion für weit mehr als eine Funktion zuständig ist und umgekehrt für eine Funktion mehrere Hirnregionen zusammen arbeiten, ist ein Rückschluss vom Volumen einer spezifischen Hirnregion auf eine spezielle Funktion allerdings vorsichtig zu betrachten.

In dieser Studie war es sehr wichtig, nicht nur die Volumina der Gesam amygdala zu analysieren, sondern ebenfalls separat die rechte und die linke Amygdala in Betracht zu nehmen. Denn erst bei getrennter Analyse wurde sichtbar, dass sich für die rechte und linke Amygdala jeweils andere Gruppen unterscheiden. Der rechten und linken Amygdala werden verschiedene Funktionen zugeschrieben. Es wird vermutet, dass die rechte Amygdala mehr die initialen, intuitiven, schnellen und nicht bewussten Komponenten der Emotionsverarbeitung verschaltet, während die linke Amygdala mehr evaluierend, bewusst und anhaltend wirkt [162, 163]. Dyck et al. [164] beschreiben, dass die rechte Amygdala mehr die automatische Induktion von Stimmung ohne Reflexionsprozesse verarbeitet, wohingegen die linke Amygdala bewusst und kognitiv kontrolliert. Weitere Studien zeigen ein kleineres Volumen der rechten Amygdala bei Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen [165] sowie eine positive Korrelation zwischen dem Volumen der linken Amygdala mit den kognitiven und affektiven Dimensionen der Empathie [166]. In dieser Studie wurde ein signifikanter Unterschied der Volumina sowohl der rechten als auch der linken Amygdala zwischen den drei untersuchten Gruppen nachgewiesen. Bei den paarweisen Vergleichen fällt auf, dass das Volumen der rechten Amygdala sich zwischen den Rauchern und Nie-Rauchern und das Volumen der linken Amygdala sich zwischen den Rauchern und ehemaligen Rauchern unterscheidet. Demnach unterscheiden sich Raucher und Nie-Raucher in ihrer unbewussten, intuitiven Emotionsverarbeitung, nicht aber in den bewussten, kognitiven Aspekten. Dies passt zu den bereits beschriebenen Auffälligkeiten, wie der Waghalsigkeit und höheren Risikobereitschaft. Ein Unterschied in der bewussten Kontrolle der Emotionsverarbeitung fällt hingegen zwischen den Gruppen der Raucher und ehemaligen Raucher auf. Auch diese Erkenntnis ist interessant, denn die ehemaligen Raucher haben sich schließlich bewusst gegen das

Rauchen entschieden und es geschafft, dem Verlangen zu widerstehen. Es bedarf einer bewussten Emotions- und Impulskontrolle sowie starker Fokussierung der Aufmerksamkeit, eine Tabakentwöhnung durchzuführen. Dies sind nachweislich neuronale Vorgänge, in die die Amygdala, insbesondere die linke, involviert ist.

Es war ebenfalls sinnvoll, bei der Prüfung auf Korrelation die rechte und linke Amygdala einzeln in Betracht zu nehmen. Hier fällt auf, dass für das Volumen der rechten Amygdala keine Korrelation mit der Menge an konsumierten Zigaretten (angegeben in packyears) besteht, für das Volumen der linken Amygdala hingegen schon. Es macht demnach bezüglich der intuitiven, unbewussten Emotionsverarbeitung keinen Unterschied, wie viele Zigaretten konsumiert werden. Nur die Tatsache, ob überhaupt Tabak konsumiert wird oder nicht, wirkt sich auf diesen Aspekt aus. Anders verhält es sich mit den langanhaltenden und evaluierenden Komponenten. Hier scheint es von Belang zu sein, in welchem Ausmaß und über welchen Zeitraum geraucht wurde. Folglich kann gedeutet werden, dass sich ein hoher Konsum an Zigaretten negativ auf diese bewussten Emotionsverarbeitungen auswirkt und es vielleicht deshalb immer schwieriger wird, sich bewusst gegen das Rauchen zu entscheiden, je mehr bzw. länger geraucht wird.

Bei der Korrelationsprüfung des Gesamtvolumens der Amygdala und den packyears zeigt sich zunächst ein mäßiger negativer Zusammenhang. Bei der Betrachtung der Regressionsanalyse fällt jedoch auf, dass dieser Zusammenhang fast ausschließlich durch das Gesamthirnvolumen erklärt wird. Es ist demnach schwierig, die zuvor festgestellte Korrelation sicher den packyears zuzuschreiben, da der Faktor Gesamthirnvolumen mit in diese Korrelation eingeht.

Eine weitere Besonderheit dieser Studie besteht in der Tatsache, dass ehemalige Raucher in die Stichprobe einbezogen wurden. Bisher gibt es nur wenige Studien, die Aktivitäten und Volumina von Hirnregionen der ehemaligen Rauchern untersuchen und mit denen von Nie-Rauchern und Rauchern vergleichen. Dabei kann genau diese Information hilfreich sein, um zu beurteilen, ob es durch Tabakkonsum bedingte Abstufungen von zerebralen Veränderungen gibt oder ob es diesbezüglich keinen Unterschied macht, mit dem Rauchen aufzuhören oder nicht. Neuhaus et al. [167] zeigen, dass sowohl Raucher als auch ehemalige Raucher Hypoaktivitäten im ACC, im orbitofrontalen Kortex (OFC) und im PFC im Vergleich zu Nichtraucher aufweisen. Und

Duriez et al. [168] stellen in ihrer groß angelegten Studie mit 1451 Probanden ein kleineres Volumen des Hippocampus bei weiblichen ehemaligen Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern fest, allerdings keine Abweichung im Gesamthirnvolumen oder Volumen der grauen und weißen Substanz. Eine aktuelle Studie von Briggs et al [169] hat das Verhalten bei der Entscheidungsfindung zwischen Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nichtrauchern mit Hilfe der „Iowa Gambling Task“ [170] analysiert und verglichen. Dabei schneiden insgesamt Raucher und ehemalige Raucher schlechter als die Nichtraucher ab, wobei sich ehemalige Raucher jedoch als flexibler gegenüber Rauchern erweisen und mehr auf Belohnung und Bestrafung reagieren und somit ihre Entscheidung revidieren können. Diese Auffälligkeit könnte durch die Volumenunterschiede der rechten und linken Amygdala, die sich in dieser Studie gezeigt haben, erklärt werden. In der intuitiven, unmittelbaren Entscheidung (verarbeitet durch die rechte Amygdala) unterscheiden sich die Raucher und ehemaligen Raucher nicht. In der kontrollierten, evaluierenden und bewussten Entscheidung (verarbeitet durch die linke Amygdala) hingegen schon. Somit sind die ehemaligen Raucher eher in der Lage, ihre Entscheidung zu überdenken und gegebenenfalls zu ändern.

5.4 Ausblick

Ob die Volumenunterschiede der Amygdala durch das Rauchen bedingt sind oder ob umgekehrt diese Unterschiede schon vorher bestanden und dadurch das Rauchverhalten beeinflussen, ist mit dieser Studie nicht ausreichend zu beantworten. Die Tatsache, dass eine negative Korrelation zwischen der Menge an konsumierten Zigaretten und dem Volumen der Amygdala, insbesondere der linken, zu verzeichnen ist, lässt allerdings vermuten, dass es das Rauchverhalten ist, welches Einfluss auf die Größe der Hirnregion nimmt und nicht umgekehrt. Um dies zu verifizieren, sind weitere Studien, insbesondere longitudinale Studien, zwingend notwendig.

Weiterhin lässt sich nicht beantworten, ob die Veränderungen der Volumina über die Jahre persistieren, also irreversibel sind, oder ob der Einfluss des Rauchens auf das Gehirn in dieser Hinsicht rückläufig sein kann. Dafür sind ebenfalls longitudinale Studien notwendig, die im Verlauf der Zeit das Volumen der Amygdala bei Rauchern und Nie-Rauchern messen und vergleichen. Andere Hirnregionen wurden diesbezüglich schon

untersucht. So ist in einem Zeitraum von zwei Jahren bei Rauchern eine im Vergleich zu Nichtrauchern ausgeprägtere Atrophie im superioren frontalen Gyrus, im mittleren temporalen Gyrus, im lingualen Gyrus sowie im inferioren parietalen Lobus zu vermerken [171]. Duriez et al. [168] untersuchten zu Beginn 1451 und nach 4 Jahren 1111 gesunde Probanden zwischen 65 und 80 Jahren und stellten eine erhöhte Atrophie des Hippocampus bei regelmäßigen Rauchern fest. Studien, die das Volumen der Amygdala im Verlauf der Zeit messen und zwischen Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nie-Rauchern vergleichen, bestehen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht und sind von Nöten. Besonders interessant wäre es zu erfahren, wie es sich mit dem Volumen der linken Amygdala verhält, da hier ein Unterschied lediglich zwischen Rauchern und ehemaligen Rauchern aufgefallen ist, nicht jedoch zwischen Nie-Rauchern und Rauchern. Gibt es möglicherweise Kompensations- oder Aufbauprozesse, die dazu führen könnten, dass die graue Substanz der linken Amygdala nach Beenden des Tabakkonsums wieder zunimmt?

Mit Hilfe dieser vorgelegten Studie konnte der Wissensstand zu zerebralen Veränderungen bei Rauchern und somit zu deren emotionalen und kognitiven Verhaltensweisen erweitert werden. Weitere Forschung zum Einfluss von Rauchen auf Hirnregionen, insbesondere die Amygdala, sind notwendig um das Suchtverhalten noch besser verstehen und gegebenenfalls Raucherentwöhnungstherapien verbessern zu können, um den immensen gesundheitlichen Schäden des Tabakkonsums entgegenzuwirken.

6. Literatur

1. WHO. *WHO Report on the global tobacco epidemic 2011: warning about the dangers of tobacco*. 2011; unter: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_NMH_TFI_11.3_eng.pdf (abgerufen im Nov.2015)
2. WHO. *Tobacco. Fact sheet N°339*. 2015; unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/> (abgerufen im Nov. 2015)
3. WHO. *Global Health Observatory Data Repository. Risk factors: Tobacco by country*. 2013; unter: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.1805> (abgerufen im Nov.2015)
4. Baba, S., et al., *Cigarette smoking and risk of coronary heart disease incidence among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2006. **13**(2): p. 207-13.
5. Ferrie, J.E., et al., *Cardiorespiratory risk factors as predictors of 40-year mortality in women and men*. Heart, 2009. **95**(15): p. 1250-7.
6. Pencina, M.J., et al., *Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study*. Circulation, 2009. **119**(24): p. 3078-84.
7. Mercado, C. and E.A. Jaimes, *Cigarette smoking as a risk factor for atherosclerosis and renal disease: novel pathogenic insights*. Curr Hypertens Rep, 2007. **9**(1): p. 66-72.
8. Doll, R., et al., *Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors*. Br J Cancer, 2005. **92**(3): p. 426-9.
9. Jacobs, D.R., Jr., et al., *Cigarette smoking and mortality risk: twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study*. Arch Intern Med, 1999. **159**(7): p. 733-40.
10. Vassallo, R., *Diffuse lung diseases in cigarette smokers*. Semin Respir Crit Care Med, 2012. **33**(5): p. 533-42.
11. WHO. *WHO global report: mortality attributable to tobacco*. 2012; unter: http://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/fact_sheet_mortality_report.pdf (abgerufen im Nov. 2015)

12. Dajas-Bailador, F. and S. Wonnacott, *Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling*. Trends Pharmacol Sci, 2004. **25**(6): p. 317-24.
13. Benowitz, N.L., *Nicotine addiction*. N Engl J Med, 2010. **362**(24): p. 2295-303.
14. Dani, J.A. and M. De Biasi, *Cellular mechanisms of nicotine addiction*. Pharmacol Biochem Behav, 2001. **70**(4): p. 439-46.
15. Fowles, J. and E. Dybing, *Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke*. Tob Control, 2003. **12**(4): p. 424-30.
16. Rogers, R.L., et al., *Cigarette smoking decreases cerebral blood flow suggesting increased risk for stroke*. JAMA, 1983. **250**(20): p. 2796-800.
17. Yamashita, K., et al., *Effect of smoking on regional cerebral blood flow in the normal aged volunteers*. Gerontology, 1988. **34**(4): p. 199-204.
18. Rourke, S.B., et al., *Reduction in cortical IMP-SPET tracer uptake with recent cigarette consumption in a young group of healthy males*. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center. Eur J Nucl Med, 1997. **24**(4): p. 422-7.
19. Hayee, A., et al., *Smoking enhances age related brain atrophy--a quantitative study with computed tomography*. Bangladesh Med Res Counc Bull, 2003. **29**(3): p. 118-24.
20. Akiyama, H., et al., *Normal human aging: factors contributing to cerebral atrophy*. J Neurol Sci, 1997. **152**(1): p. 39-49.
21. Longstreth, W.T., Jr., et al., *Clinical correlates of ventricular and sulcal size on cranial magnetic resonance imaging of 3,301 elderly people*. The Cardiovascular Health Study. Collaborative Research Group. Neuroepidemiology, 2000. **19**(1): p. 30-42.
22. Brody, A.L., et al., *Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities*. Biol Psychiatry, 2004. **55**(1): p. 77-84.
23. Kühn, S., et al., *Brain grey matter deficits in smokers: focus on the cerebellum*. Brain Structure and Function, 2012. **217**(2): p. 517-522.
24. Zhang, X., et al., *Factors underlying prefrontal and insula structural alterations in smokers*. Neuroimage, 2011. **54**(1): p. 42-8.

25. Gallinat, J., et al., *Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation*. Eur J Neurosci, 2006. **24**(6): p. 1744-50.
26. Liao, Y., et al., *Differences between smokers and non-smokers in regional gray matter volumes: a voxel-based morphometry study*. Addict Biol, 2012. **17**(6): p. 977-80.
27. Das, D., et al., *Lifetime cigarette smoking is associated with striatal volume measures*. Addict Biol, 2012. **17**(4): p. 817-25.
28. Durazzo, T.C., D.J. Meyerhoff, and S.J. Nixon, *A comprehensive assessment of neurocognition in middle-aged chronic cigarette smokers*. Drug Alcohol Depend, 2012. **122**(1-2): p. 105-11.
29. Durazzo, T.C., D.J. Meyerhoff, and S.J. Nixon, *Chronic cigarette smoking: implications for neurocognition and brain neurobiology*. Int J Environ Res Public Health, 2010. **7**(10): p. 3760-91.
30. Deary, I.J., et al., *Smoking and cognitive change from age 11 to age 80*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. **74**(7): p. 1006-7.
31. Ernst, M., et al., *Smoking history and nicotine effects on cognitive performance*. Neuropsychopharmacology, 2001. **25**(3): p. 313-9.
32. Starr, J.M., et al., *Smoking and cognitive change from age 11 to 66 years: a confirmatory investigation*. Addict Behav, 2007. **32**(1): p. 63-8.
33. Fried, P.A., B. Watkinson, and R. Gray, *Neurocognitive consequences of cigarette smoking in young adults--a comparison with pre-drug performance*. Neurotoxicol Teratol, 2006. **28**(4): p. 517-25.
34. Hill, R.D., et al., *Cigarette smoking and cognitive performance in healthy Swedish adults*. Age Ageing, 2003. **32**(5): p. 548-50.
35. Kalmijn, S., et al., *Cigarette smoking and alcohol consumption in relation to cognitive performance in middle age*. Am J Epidemiol, 2002. **156**(10): p. 936-44.
36. Cervilla, J.A., M. Prince, and A. Mann, *Smoking, drinking, and incident cognitive impairment: a cohort community based study included in the Gospel Oak project*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000. **68**(5): p. 622-6.
37. Stewart, M.C., et al., *Relationship between lifetime smoking, smoking status at older age and human cognitive function*. Neuroepidemiology, 2006. **26**(2): p. 83-92.

38. Richards, M., et al., *Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study*. Am J Public Health, 2003. **93**(6): p. 994-8.
39. Jacobsen, L.K., et al., *Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(1): p. 56-66.
40. Spilich, G.J., L. June, and J. Renner, *Cigarette smoking and cognitive performance*. Br J Addict, 1992. **87**(9): p. 1313-26.
41. Yakir, A., et al., *Why do young women smoke? III. Attention and impulsivity as neurocognitive predisposing factors*. Eur Neuropsychopharmacol, 2007. **17**(5): p. 339-51.
42. Musso, F., et al., *Smoking impacts on prefrontal attentional network function in young adult brains*. Psychopharmacology (Berl), 2007. **191**(1): p. 159-69.
43. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.
44. Launer, L.J., et al., *Smoking, drinking, and thinking. The Zutphen Elderly Study*. Am J Epidemiol, 1996. **143**(3): p. 219-27.
45. Schinka, J.A., et al., *Effects of the use of alcohol and cigarettes on cognition in elderly African American adults*. J Int Neuropsychol Soc, 2003. **9**(5): p. 690-7.
46. Zhou, H., et al., *Study of the relationship between cigarette smoking, alcohol drinking and cognitive impairment among elderly people in China*. Age Ageing, 2003. **32**(2): p. 205-10.
47. Ott, A., et al., *Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly*. Neurology, 2004. **62**(6): p. 920-4.
48. Reitz, C., et al., *Effect of smoking and time on cognitive function in the elderly without dementia*. Neurology, 2005. **65**(6): p. 870-5.
49. Fischer, P., et al., *Relation between vascular risk factors and cognition at age 75*. Acta Neurol Scand, 2006. **114**(2): p. 84-90.
50. Schinka, J.A., et al., *Effects of alcohol and cigarette use on cognition in middle-aged adults*. J Int Neuropsychol Soc, 2002. **8**(5): p. 683-90.

51. Edelstein, S.L., D. Kritz-Silverstein, and E. Barrett-Connor, *Prospective association of smoking and alcohol use with cognitive function in an elderly cohort*. J Womens Health, 1998. **7**(10): p. 1271-81.
52. Anstey, K.J., et al., *Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies*. Am J Epidemiol, 2007. **166**(4): p. 367-78.
53. Launer, L.J., et al., *Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia*. Neurology, 1999. **52**(1): p. 78-84.
54. Ott, A., et al., *Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study*. Lancet, 1998. **351**(9119): p. 1840-3.
55. Merchant, C., et al., *The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease*. Neurology, 1999. **52**(7): p. 1408-12.
56. Tyas, S.L., et al., *Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study*. Neurobiol Aging, 2003. **24**(4): p. 589-96.
57. Rusanen, M., et al., *Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia*. Arch Intern Med, 2011. **171**(4): p. 333-9.
58. Cataldo, J.K., J.J. Prochaska, and S.A. Glantz, *Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation*. J Alzheimers Dis, 2010. **19**(2): p. 465-80.
59. Robinson, T.E. and B. Kolb, *Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse*. Neuropharmacology, 2004. **47 Suppl 1**: p. 33-46.
60. Kalivas, P.W. and N.D. Volkow, *The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice*. Am J Psychiatry, 2005. **162**(8): p. 1403-13.
61. Paulus, M.P., *Neural basis of reward and craving--a homeostatic point of view*. Dialogues Clin Neurosci, 2007. **9**(4): p. 379-87.
62. Baker, F., M.W. Johnson, and W.K. Bickel, *Delay discounting in current and never-before cigarette smokers: similarities and differences across commodity, sign, and magnitude*. J Abnorm Psychol, 2003. **112**(3): p. 382-92.

63. Bickel, W.K. and L.A. Marsch, *Toward a behavioral economic understanding of drug dependence: delay discounting processes*. *Addiction*, 2001. **96**(1): p. 73-86.
64. Mitchell, S.H., *Measures of impulsivity in cigarette smokers and non-smokers*. *Psychopharmacology (Berl)*, 1999. **146**(4): p. 455-64.
65. Bernow, N., et al., *Impulsiveness and venturesomeness in German smokers*. *Nicotine Tob Res*, 2011. **13**(8): p. 714-21.
66. Dinn, W.M., A. Aycicegi, and C.L. Harris, *Cigarette smoking in a student sample: neurocognitive and clinical correlates*. *Addict Behav*, 2004. **29**(1): p. 107-26.
67. Etter, J.F., *Smoking and Cloninger's Temperament and Character Inventory*. *Nicotine Tob Res*, 2010. **12**(9): p. 919-26.
68. Flory, J.D. and S.B. Manuck, *Impulsiveness and cigarette smoking*. *Psychosom Med*, 2009. **71**(4): p. 431-7.
69. Gau, S.S., et al., *Individual and family correlates for cigarette smoking among Taiwanese college students*. *Compr Psychiatry*, 2009. **50**(3): p. 276-85.
70. Gurpegui, M., et al., *Personality traits associated with caffeine intake and smoking*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007. **31**(5): p. 997-1005.
71. Lejuez, C.W., et al., *Differences in risk-taking propensity across inner-city adolescent ever- and never-smokers*. *Nicotine Tob Res*, 2005. **7**(1): p. 71-9.
72. Lejuez, C.W., et al., *The Balloon Analogue Risk Task (BART) differentiates smokers and nonsmokers*. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2003. **11**(1): p. 26-33.
73. Dean, A.C., et al., *Is all risk bad? Young adult cigarette smokers fail to take adaptive risk in a laboratory decision-making test*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011. **215**(4): p. 801-11.
74. Hanna, E.Z. and B.F. Grant, *Parallels to early onset alcohol use in the relationship of early onset smoking with drug use and DSM-IV drug and depressive disorders: findings from the National Longitudinal Epidemiologic Survey*. *Alcohol Clin Exp Res*, 1999. **23**(3): p. 513-22.
75. Ryb, G.E., et al., *Smoking is a marker of risky behaviors independent of substance abuse in injured drivers*. *Traffic Inj Prev*, 2007. **8**(3): p. 248-52.

76. Valois, R.F., et al., *Relationship between number of sexual intercourse partners and selected health risk behaviors among public high school adolescents*. J Adolesc Health, 1999. **25**(5): p. 328-35.
77. Seamark, C.J. and D.J. Gray, *Teenagers and risk-taking: pregnancy and smoking*. Br J Gen Pract, 1998. **48**(427): p. 985-6.
78. Indig, D., et al., *The effects of alcohol consumption, psychological distress and smoking status on emergency department presentations in New South Wales, Australia*. BMC Public Health, 2007. **7**: p. 46.
79. Verdejo-Garcia, A., M. Perez-Garcia, and A. Bechara, *Emotion, decision-making and substance dependence: a somatic-marker model of addiction*. Curr Neuropharmacol, 2006. **4**(1): p. 17-31.
80. Koob, G.F. and N.D. Volkow, *Neurocircuitry of Addiction*. Neuropsychopharmacology, 2009. **35**(1): p. 217-238.
81. Adolphs, R., et al., *A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage*. Nature, 2005. **433**(7021): p. 68-72.
82. Davis, M., *Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1997. **9**(3): p. 382-402.
83. Kalin, N.H., S.E. Shelton, and R.J. Davidson, *The role of the central nucleus of the amygdala in mediating fear and anxiety in the primate*. J Neurosci, 2004. **24**(24): p. 5506-15.
84. Phelps, E.A., *Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala*. Annu Rev Psychol, 2006. **57**: p. 27-53.
85. Sah, P., et al., *The amygdaloid complex: anatomy and physiology*. Physiol Rev, 2003. **83**(3): p. 803-34.
86. McDonald, A.J., *Cortical pathways to the mammalian amygdala*. Prog Neurobiol, 1998. **55**(3): p. 257-332.
87. Price, J.L. *Amygdala*. [Sample Article] 2007; unter: http://www.extranet.elsevier.com/homepage_about/mrwd/nrsc/Sample%20Article%203.pdf (abgerufen im Dez. 2015)
88. Milner, B., L.R. Squire, and E.R. Kandel, *Cognitive neuroscience and the study of memory*. Neuron, 1998. **20**(3): p. 445-68.
89. Swanson, L.W. and G.D. Petrovich, *What is the amygdala?* Trends Neurosci, 1998. **21**(8): p. 323-31.

90. Pitkanen, A., V. Savander, and J.E. LeDoux, *Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala*. Trends Neurosci, 1997. **20**(11): p. 517-23.
91. LeDoux, J.E., *Emotion circuits in the brain*. Annu Rev Neurosci, 2000. **23**: p. 155-84.
92. Klüver, H. and P.C. Bucy, *Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys*. Archives of Neurology & Psychiatry, 1939. **42**(6): p. 979-997.
93. Weiskrantz, L., *Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys*. J Comp Physiol Psychol, 1956. **49**(4): p. 381-91.
94. Adolphs, R., et al., *Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage*. Neuropsychologia, 1999. **37**(10): p. 1111-7.
95. Broks, P., et al., *Face processing impairments after encephalitis: amygdala damage and recognition of fear*. Neuropsychologia, 1998. **36**(1): p. 59-70.
96. Schmolck, H. and L.R. Squire, *Impaired perception of facial emotions following bilateral damage to the anterior temporal lobe*. Neuropsychology, 2001. **15**(1): p. 30-8.
97. Young, A.W., et al., *Face processing impairments after amygdalotomy*. Brain, 1995. **118 (Pt 1)**: p. 15-24.
98. Phillips, M.L., et al., *Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust*. Proc Biol Sci, 1998. **265**(1408): p. 1809-17.
99. Morris, J.S., et al., *A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions*. Nature, 1996. **383**(6603): p. 812-5.
100. Breiter, H.C., et al., *Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression*. Neuron, 1996. **17**(5): p. 875-87.
101. Whalen, P.J., et al., *A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger*. Emotion, 2001. **1**(1): p. 70-83.
102. Garavan, H., et al., *Amygdala response to both positively and negatively valenced stimuli*. Neuroreport, 2001. **12**(12): p. 2779-83.

103. Hamann, S. and H. Mao, *Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala*. Neuroreport, 2002. **13**(1): p. 15-9.
104. Lanteaume, L., et al., *Emotion induction after direct intracerebral stimulations of human amygdala*. Cereb Cortex, 2007. **17**(6): p. 1307-13.
105. Meletti, S., et al., *Emotions induced by intracerebral electrical stimulation of the temporal lobe*. Epilepsia, 2006. **47 Suppl 5**: p. 47-51.
106. Amaral, D.G., *The primate amygdala and the neurobiology of social behavior: implications for understanding social anxiety*. Biol Psychiatry, 2002. **51**(1): p. 11-7.
107. Maren, S., *Neurobiology of Pavlovian fear conditioning*. Annu Rev Neurosci, 2001. **24**: p. 897-931.
108. LaBar, K.S., et al., *Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans*. J Neurosci, 1995. **15**(10): p. 6846-55.
109. LaBar, K.S., et al., *Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study*. Neuron, 1998. **20**(5): p. 937-45.
110. Buchel, C., et al., *Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study*. Neuron, 1998. **20**(5): p. 947-57.
111. Knowlton, B.J. and M.S. Fanselow, *The hippocampus, consolidation and on-line memory*. Curr Opin Neurobiol, 1998. **8**(2): p. 293-6.
112. McGaugh, J.L., *The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences*. Annu Rev Neurosci, 2004. **27**: p. 1-28.
113. Kleinsmith, L.J. and S. Kaplan, *Paired-associate learning as a function of arousal and interpolated interval*. J Exp Psychol, 1963. **65**: p. 190-3.
114. Berlyne, D.E., *Arousal, reward and learning*. Ann N Y Acad Sci, 1969. **159**(3): p. 1059-70.
115. Cahill, L. and J.L. McGaugh, *Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory*. Trends Neurosci, 1998. **21**(7): p. 294-9.
116. Canli, T., et al., *Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience*. J Neurosci, 2000. **20**(19): p. RC99.
117. Cahill, L., et al., *The amygdala and emotional memory*. Nature, 1995. **377**(6547): p. 295-6.

118. Adolphs, R., et al., *Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans*. Learn Mem, 1997. **4**(3): p. 291-300.
119. Anderson, A.K. and E.A. Phelps, *Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events*. Nature, 2001. **411**(6835): p. 305-9.
120. Gandhi, S.P., D.J. Heeger, and G.M. Boynton, *Spatial attention affects brain activity in human primary visual cortex*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(6): p. 3314-9.
121. Damasio, A.R., *Descartes' error and the future of human life*. Sci Am, 1994. **271**(4): p. 144.
122. Bechara, A., H. Damasio, and A.R. Damasio, *Role of the amygdala in decision-making*. Ann N Y Acad Sci, 2003. **985**: p. 356-69.
123. Dunn, B.D., T. Dalgleish, and A.D. Lawrence, *The somatic marker hypothesis: a critical evaluation*. Neurosci Biobehav Rev, 2006. **30**(2): p. 239-71.
124. Naqvi, N., B. Shiv, and A. Bechara, *The role of emotion in decision making: A cognitive neuroscience perspective*. Current Directions in Psychological Science, 2006. **15**(5): p. 260- 264.
125. Gupta, R., et al., *The amygdala and decision-making*. Neuropsychologia, 2011. **49**(4): p. 760-6.
126. Hsu, M., et al., *Neural systems responding to degrees of uncertainty in human decision-making*. Science, 2005. **310**(5754): p. 1680-3.
127. Coricelli, G., et al., *Regret and its avoidance: a neuroimaging study of choice behavior*. Nat Neurosci, 2005. **8**(9): p. 1255-62.
128. Yu, R., L. Zhao, and L. Lu, *Regional grey and white matter changes in heavy male smokers*. PLoS One, 2011. **6**(11): p. e27440.
129. Zhang, X., et al., *Anatomical differences and network characteristics underlying smoking cue reactivity*. Neuroimage, 2011. **54**(1): p. 131-41.
130. Rose, J.E., et al., *PET studies of the influences of nicotine on neural systems in cigarette smokers*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(2): p. 323-33.
131. Zubieta, J.K., et al., *Regional cerebral blood flow responses to smoking in tobacco smokers after overnight abstinence*. Am J Psychiatry, 2005. **162**(3): p. 567-77.

132. Kobiella, A., et al., *Nicotine increases neural response to unpleasant stimuli and anxiety in non-smokers*. *Addict Biol*, 2011. **16**(2): p. 285-95.
133. Onur, O.A., et al., *Overnight deprivation from smoking disrupts amygdala responses to fear*. *Hum Brain Mapp*, 2012. **33**(6): p. 1407-16.
134. Mihov, Y. and R. Hurlemann, *Altered amygdala function in nicotine addiction: insights from human neuroimaging studies*. *Neuropsychologia*, 2012. **50**(8): p. 1719-29.
135. Barton, R.A., *Visual specialization and brain evolution in primates*. *Proc Biol Sci*, 1998. **265**(1409): p. 1933-7.
136. Bickart, K.C., et al., *Amygdala volume and social network size in humans*. *Nat Neurosci*, 2011. **14**(2): p. 163-4.
137. Lewis, K.P. and R.A. Barton, *Amygdala size and hypothalamus size predict social play frequency in nonhuman primates: a comparative analysis using independent contrasts*. *J Comp Psychol*, 2006. **120**(1): p. 31-7.
138. Matthies, S., et al., *Small amygdala-high aggression? The role of the amygdala in modulating aggression in healthy subjects*. *World J Biol Psychiatry*, 2012. **13**(1): p. 75-81.
139. Sheehan, D.V., et al., *The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10*. *J Clin Psychiatry*, 1998. **59 Suppl 20**: p. 22-33;quiz 34-57.
140. Oldfield, R.C., *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory*. *Neuropsychologia*, 1971. **9**(1): p. 97-113.
141. Babor, T., J.d.l. Fuente, and J. Grant, *The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in primary health care*. WHO Publication, 1992. **92**(4).
142. Reiser, M., F.-P. Kuhn, and D. Jürgen, *Radiologie*. Duale Reihe, ed. Thieme. Vol. 3. Auflage. 2004.
143. Hornak, J.P., *The Basics of MRI*. 2014, unter: <https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/> (abgerufen im Jan.2016)
144. Dale, A.M., B. Fischl, and M.I. Sereno, *Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction*. *Neuroimage*, 1999. **9**(2): p. 179-94.

145. Fischl, B., et al., *Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain*. Neuron, 2002. **33**(3): p. 341-55.
146. Morey, R.A., et al., *A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes*. Neuroimage, 2009. **45**(3): p. 855-66.
147. Grimm, O., et al., *Amygdalar and hippocampal volume: A comparison between manual segmentation, Freesurfer and VBM*. Journal of Neuroscience Methods, 2015. **253**: p. 254-261.
148. JP, R. and A. CD, *Brain size and cognitive ability: Correlations with age, sex, social class, and race*. Psychon Bull Rev, 1996. **3**: p. 21-36.
149. Leonard, C.M., et al., *Size Matters: Cerebral Volume Influences Sex Differences in Neuroanatomy*. Cerebral Cortex (New York, NY), 2008. **18**(12): p. 2920-2931.
150. Jancke, L., et al., *Brain size, sex, and the aging brain*. Hum Brain Mapp, 2015. **36**(1): p. 150-69.
151. Bundesamt, S. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011*. 2015; unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html (abgerufen im Dez.2015)
152. Bundesamt, S. *Bildungsstand. Bevölkerung nach Bildungsabschluss in Deutschland*. 2014; unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/BildungForschungKultur/Bildungsstand/Tabellen/Bildungsabschluss.html> (abgerufen im Dez. 2015)
153. Noble, K.G., et al., *Hippocampal volume varies with educational attainment across the life-span*. Frontiers in Human Neuroscience, 2012. **6**: p. 307.
154. Markus, B. and Z. Matthias, *Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*. 2009, Hallbergmoos/ Germany: Pearson.
155. Gur, R.C., et al., *Sex Differences in Temporo-limbic and Frontal Brain Volumes of Healthy Adults*. Cerebral Cortex, 2002. **12**(9): p. 998-1003.
156. KB, W., et al., *Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures*. Neurobiology Aging, 2005. **26**: p. 1261-1270.

157. Kim, H.J., et al., *Sex differences in amygdala subregions: Evidence from subregional shape analysis*. NeuroImage, 2012. **60**(4): p. 2054-2061.
158. Goldstein, J.M., et al., *Normal Sexual Dimorphism of the Adult Human Brain Assessed by In Vivo Magnetic Resonance Imaging*. Cerebral Cortex, 2001. **11**(6): p. 490-497.
159. MacLulich, A.M., et al., *Intracranial capacity and brain volumes are associated with cognition in healthy elderly men*. Neurology, 2002. **59**(2): p. 169-74.
160. Tottenham, N., et al., *Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation*. Developmental Science, 2010. **13**(1): p. 46-61.
161. Walters, G.D. and K.A. Kiehl, *Limbic correlates of fearlessness and disinhibition in incarcerated youth: Exploring the brain-behavior relationship with the Hare Psychopathy Checklist: Youth Version*. Psychiatry Research, 2015. **230**(2): p. 205-210.
162. Morris, J.S., A. Ohman, and R.J. Dolan, *Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala*. Nature, 1998. **393**(6684): p. 467-470.
163. Wright, C.I., et al., *Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli*. Neuroreport, 2001. **12**(2): p. 379-383.
164. Dyck, M., et al., *Cognitive versus automatic mechanisms of mood induction differentially activate left and right amygdala*. Neuroimage, 2011. **54**(3): p. 2503-13.
165. Veer, I.M., et al., *Evidence for smaller right amygdala volumes in posttraumatic stress disorder following childhood trauma*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2015. **233**(3): p. 436-442.
166. Goerlich-Dobre, K.S., et al., *The left amygdala: A shared substrate of alexithymia and empathy*. NeuroImage, 2015. **122**: p. 20-32.
167. Neuhaus, A., et al., *Persistent dysfunctional frontal lobe activation in former smokers*. Psychopharmacology (Berl), 2006. **186**(2): p. 191-200.
168. Duriez, Q., F. Crivello, and B. Mazoyer, *Sex-related and tissue-specific effects of tobacco smoking on brain atrophy: assessment in a large longitudinal cohort of healthy elderly*. Front Aging Neurosci, 2014. **6**: p. 299.

169. Briggs, Z., et al., *Flexible emotion-based decision-making behavior varies in current and former smokers*. *Addict Behav*, 2015. **45**: p. 269-75.
170. Bechara, A., et al., *Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex*. *Cognition*, 1994. **50**(1-3): p. 7-15.
171. Durazzo, T.C., P.S. Insel, and M.W. Weiner, *Greater regional brain atrophy rate in healthy elderly subjects with a history of cigarette smoking*. *Alzheimers Dement*, 2012. **8**(6): p. 513-9.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: Raucher. Gesamtvolumen der Amygdala .	26
Abbildung 2: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: ehemalige Raucher. Gesamtvolumen der Amygdala	26
Abbildung 3: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: Nie-Raucher. Gesamtvolumen der Amygdala	27
Abbildung 4: Tests auf Normalverteilung. Gesamtvolumen der Amygdala.....	27
Abbildung 5: Boxplot der Gruppen: Nie-Raucher, Exraucher und Raucher. Gesamtvolumen der Amygdala	28
Abbildung 6: Deskriptive Statistik. Gesamtvolumen der Amygdala	29
Abbildung 7: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen. Gesamtvolumen der Amygdala	29
Abbildung 8: univariate ANCOVA. Gesamtvolumen der Amygdala.....	30
Abbildung 9: Paarweise Vergleiche der Mittelwerte nach Korrektur durch Bonferroni bei Mehrfachvergleichen. Gesamtvolumen der Amygdala.....	31
Abbildung 10: Streudiagramm: Korrelation zwischen packyears und dem Gesamtvolumen der Amygdala	31
Abbildung 11: Regressionsanalyse. Gesamtvolumen der Amygdala	32
Abbildung 12: Koeffizienten der Regressionsanalyse. Gesamtvolumen der Amygdala.....	32
Abbildung 13: Histogramm und P-P-Diagramm der Residuen. Gesamtvolumen der Amygdala	33
Abbildung 14: Streudiagramm der Residuen. Gesamtvolumen der Amygdala.....	33
Abbildung 15: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: Raucher. Volumen rechte Amygdala	34
Abbildung 16: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: ehemalige Raucher. Volumen rechte Amygdala	34
Abbildung 17: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: Nie-Raucher. Volumen rechte Amygdala	34
Abbildung 18: Tests auf Normalverteilung. Volumen rechte Amygdala.....	35
Abbildung 19: Boxplot der drei Stichproben: Nie-Raucher, ehemalige Raucher, Raucher. Volumen rechte Amygdala	36

Abbildung 20: Deskriptive Statistik. Volumen rechte Amygdala	36
Abbildung 21: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen. Volumen rechte Amygdala	37
Abbildung 22: Univariate ANCOVA. Volumen rechte Amygdala	37
Abbildung 23: Paarweise Vergleiche der Mittelwerte nach Korrektur durch Bonferroni bei Mehrfachvergleichen. Volumen rechte Amygdala	38
Abbildung 24: Streudiagramm: Korrelation zwischen packyears und dem Volumen der rechten Amygdala	38
Abbildung 25: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: Raucher. Volumen linke Amygdala.....	39
Abbildung 26: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: ehemalige Raucher. Volumen linke Amygdala	39
Abbildung 27: Histogramm und Q-Q-Diagramm von: Nie-Raucher. Volumen linke Amygdala ..	39
Abbildung 28: Tests auf Normalverteilung. Volumen linke Amygdala	40
Abbildung 29: Boxplot der drei Stichproben: Nie-Raucher, ehemalige Raucher, Raucher. Volumen linke Amygdala	40
Abbildung 30: Deskriptive Statistik, Volumen linke Amygdala.....	41
Abbildung 31: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen. Volumen linke Amygdala	41
Abbildung 32: Univariate ANCOVA. Volumen linke Amygdala.....	42
Abbildung 33: Paarweise Vergleiche der Mittelwerte nach Korrektur durch Bonferroni bei Mehrfachvergleichen. Volumen linke Amygdala	43
Abbildung 34: Streudiagramm: Korrelation zwischen packyears und dem Volumen der linken Amygdala	43
Abbildung 35: Regressionsanalyse. Volumen linke Amygdala.....	44
Abbildung 36: Koeffizienten der Regressionsanalyse. Volumen linke Amygdala	45
Abbildung 37: Histogramm und P-P-Diagramm der Residuen. Volumen linke Amygdala	46
Abbildung 38: Streudiagramm der Residuen. Volumen linke Amygdala	46

7.2. Abkürzungsverzeichnis

ACC:	Anteriorer cingulärer Kortex
ANCOVA:	Analysis of Covariance [Kovarianzanalyse]
ANOVA:	Analysis of Variance [Varianzanalyse]
AUDIT:	Alcohol Use Disorder Identification Test
COPD:	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
df:	Degrees of freedom [Freiheitsgrade]
DLPFC:	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
ER:	Ehemalige Raucher
Exraucher:	Ehemalige Raucher
fMRT:	Funktionelle Magnetresonanztomographie
MCC:	Medialer cingulärer Kortex
M.I.N.I.:	Mini International Neuropsychiatric Interview
MPRAGE:	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT:	Magnetresonanztomographie
ms:	Millisekunden
N:	Anzahl
NR:	Nie-Raucher
OFC:	Orbitofrontaler Kortex
PCC:	Posteriorer cingulärer Kortex
PFC:	Präfrontaler Kortex
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
P-P-Diagramm:	Probability-Probability-Diagramm
PTB:	Physikalisch-Technische Bundesanstalt
Q-Q-Diagramm:	Quantil-Quantil-Diagramm
R:	Raucher
Sig.:	Signifikanz
Std-Abw.:	Standardabweichung

T1: Zeitkonstante der Längsrelaxation
T2: Zeitkonstante der Querrelaxation
VIF: Variance inflation factor
Zig.: Zigaretten

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Linda Glöckner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Vergleich des Amygdalavolumens zwischen Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nie-Rauchern: Eine magnetresonanztomographische Untersuchung

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) 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.

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. Lebenslauf

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

10. Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich zunächst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat für die Überlassung des interessanten Themas der Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt meiner unmittelbaren Betreuerin, PD Dr. Simone Kühn, die mich stets freundlich und zeitnah mit Rat und Tat unterstützt hat und an die ich mich mit allen Fragen wenden konnte. Weiterhin danke ich ihr für die Durchführung der magnetresonanztomographischen Untersuchungen sowie der Vermessung der Amygdala.

Des Weiteren danke ich den Mitarbeitern der Physikalisch -Technischen Bundesanstalt, Florian Schubert, Ralf Mекle und Rüdiger Brühl, für ihre Mithilfe bei der Durchführung der Studie.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei allen fleißigen KorrekturleserInnen: Meiner Mutter Kiki, meiner Schwester Stella, meinem Bruder Lennart sowie meinen Freunden Doro, Eva, und Jana.

Zuletzt bedanke ich mich herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden für ihre emotionale und liebevolle Unterstützung. Ein besonderer Dank gilt dabei meinen Eltern, die es mir zudem finanziell ermöglicht haben, ein Urlaubssemester zur Ausarbeitung meiner Dissertation zu nehmen.