

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

DISSERTATION

**Modulation der Aufmerksamkeit durch Interaktion von Rauchen und
genetischen Varianten nikotinischer Acetylcholinrezeptoren**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lea Tuschy

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Gallinat
2. Priv.-Doz. Dr. med. C. Mulert
3. Prof. Dr. med. A. Ströhle

Datum der Promotion: 22.03.2013

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung und Hintergrund	5
I.1 Nikotinabhängigkeit	5
I.1.1 Klinik und Pathogenese der Nikotinabhängigkeit	6
I.1.2 Therapie und Prävention	8
I.2 Aufmerksamkeit	10
I.2.1 Neuronale Aufmerksamkeitsnetzwerke	10
I.2.2 Cholinerge Modulation der Aufmerksamkeitsfunktion	13
I.2.3 Nikotin und Aufmerksamkeit	13
I.3 Elektrophysiologie	15
I.3.1 Grundlagen Elektroenzephalogramm und ereigniskorrelierte Potentiale	16
I.3.2 Das akustisch evozierte Potential N100	17
I.3.3 Die N100 Komponente und ihre Bedeutung für Aufmerksamkeit	19
I.4 Genetik	20
I.4.1 Genetische Grundlagen der Nikotinabhängigkeit und seine Kandidatengene	21
I.4.2 Der CHRNA4 – Genpolymorphismus und seine Bedeutung	22
I.5 Fragestellung und Hypothese	25
I.5.1 Hypothesen	25
II. Material und Methoden	27
II.1 Raucher und Kontrollgruppe	27
II.1.1 Probandenrekrutierung	27
II.1.2. Beschreibung der untersuchten Stichprobe	28
II.2 Durchführung der Untersuchung und EEG Ableitung	29
II.2.1. Ablauf der Studie	29
II.2.2. Das Elektroenzephalogramm	30
II.2.3. Auswertung der EEG Daten und die Ermittlung des EKP N100	30
II.3 Auswertung genetischer Daten	31
II.4 Statistik	32
III. Ergebnisse	33
III.1. Die N100 Amplitude im Gruppenvergleich	33
III.1.1 Überprüfung auf Normalverteilung und Varianzenhomogenität	33

III.1.2 Fz Elektrode im Gruppenvergleich	33
III.1.3 Cz Elektrode im Gruppenvergleich	34
III.2 Die N100 Amplitude in Abhängigkeit des Genotyps	35
III.2.1 Die Fz Elektrode in Abhängigkeit des Genotyps	35
III.2.2 Die Cz Elektrode in Abhängigkeit des Genotyps.....	38
III.3 Korrelationen zu klinischen Parametern	39
III.3.1 Die N100 Amplituden und klinische Parameter	39
III.3.1.1 N100 und Rauchintensität	39
III.3.1.2 N100 und Packungsjahre	40
III.4 Klinische Parameter und der Genotyp.....	40
III.4.1 Der Genotyp und Zigaretten pro Tag.....	41
III.4.2 Der Genotyp und Packungsjahre	42
<u>IV. Diskussion der Ergebnisse</u>	43
IV.1 Die N100 Amplitude im Gruppenvergleich	43
IV.1.1 Die N100 und das Geschlecht	46
IV.1.2 Die N100 und das Alter.....	46
IV.2 Die N100 Amplitude in Abhängigkeit des Genotyps.....	46
IV.3 Korrelationen zu klinischen Parametern	50
IV.4 Diskussion der Methoden	50
IV.5 Ausblick	52
<u>V. Zusammenfassung</u>	54
<u>VI. Abkürzungsverzeichnis</u>	56
VI.1 Allgemeine Abkürzungen	56
VI.2 Einheiten	57
<u>VII. Literaturverzeichnis</u>	58
<u>VIII. Anhang</u>	73
VIII.1 Erklärung an Eides statt.....	73
VIII.2 Danksagung	74
VIII.3 Lebenslauf	75

I. Einleitung und Hintergrund**I.1 Nikotinabhängigkeit**

Die Nikotinabhängigkeit (ND) beziehungsweise die Tabakabhängigkeit ist eine nach ICD-10 beziehungsweise DSM IV klassifizierte Suchterkrankung. In Deutschland rauchen 25,7% (27,2% in 2005) der Bevölkerung regelmäßig (Mikrozensus 2009). Rauchen ist nach wie vor die häufigste vermeidbare Einzelursache für Krankheit und vorzeitigen Tod in der westlichen Welt (Benowitz, 2008). In Deutschland sind ungefähr 110.000 Todesfälle im Jahr auf das Zigarettenrauchen zurückzuführen, wobei auch das Passivrauchen mit einbezogen wird. Zu den weit reichenden Konsequenzen in Form von gesundheitlichen Folgeschäden des Tabakkonsums kommt es aufgrund der im Tabakrauch enthaltenen Schadstoffe (Deutsche Gesellschaft für Sucht, 2004). Dazu gehören insbesondere Atemwegserkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen und Karzinome (Thorgeirsson et al., 2008). Die Ursachen, die zu einer Abhängigkeit führen, sind vielfältig: neben Umweltfaktoren wie der Zugehörigkeit zu einer niedrigen sozialen Schicht, dem sozialen Umfeld, dem Rauchverhalten der Eltern und Problemen in der Partnerschaft, haben Studien zeigen können, dass das Rauchverhalten genetisch mitbestimmt wird (Li et al., 2002, Vink et al., 2005, Brook et al., 2008, Thorgeirsson et al., 2010). Eine besondere Rolle spielen dabei die Gene, die für den Acetylcholinrezeptor kodieren. Dazu gehören CHRNA1, CHRNA3, CHRNA4, CHRNA5, aber auch Gene die für andere Rezeptoren oder Enzyme wie die Monoaminoxidase-A (MAOA), SLC1A2 und CYP2A6 kodieren, sind an der Abhängigkeitsentwicklung und Aufrechterhaltung beteiligt (Caporaso et al., 2009, Winterer et al., 2007). Es gibt Hinweise darauf, dass genetische Aspekte insbesondere in späteren Phasen der Nikotinabhängigkeit, das heißt beim Weiterräumen beziehungsweise Nicht-Aufhören-Können bedeutsam sind, während Umweltfaktoren eher in der Anfangsphase des Rauchens wichtig sind (Heath, 1993a & 1993b). Durch das hohe Abhängigkeitspotenzial von Nikotin gelingt es den meisten Rauchern nicht mit dem Rauchen aufzuhören, obwohl 70% der Raucher den Wunsch eines rauchfreien Lebens haben (Benowitz, 1999 und 2008). Mehr als 80% der Versuche mit dem Rauchen aufzuhören schlagen innerhalb des ersten Jahres fehl und die die erfolgreich sind, haben meist mehrere Male versucht aufzuhören (Balfour und Fagerström, 1996, Schelling, 1992). Eine Identifikation genetisch bestimmender Faktoren und neuropsychologischer Varianten, die bei einem Menschen ein erhöhtes Risiko der Nikotinabhängigkeit erkennen lassen, kann dazu beitragen gezielte therapeutische Maßnahmen der Prävention und der

pharmakologischen Therapie zu entwickeln und somit besonders diesen Patienten zugutekommen.

I.1.1 Klinik und Pathogenese der Nikotinabhängigkeit

Das Rauchen einer Zigarette hat subjektiv durch die Wirkung von Nikotin, ein Alkaloid, das vorwiegend in der Tabakpflanze vorkommt, eine beruhigende und Angst lösende Wirkung. Es wirkt zentral stimulierend und hat daher eine anregende Wirkung bei Ermüdung. Außerdem kommt es zu einer Dämpfung des Hungergefühls und hat einen Einfluss auf das vegetative Nervensystem. Zusätzlich wirkt es sich positiv auf kognitive Prozesse wie Lernen und Gedächtnis aus (Benowitz, 1999).

Nikotin ist ein Acetylcholin- Agonist und wirkt am nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor (nAChR) im ZNS. Acetylcholinrezeptoren befinden sich auf präsynaptischen Zellkörpern und Dendriten und führen bei der Bindung eines Agonisten zur Ausschüttung von aktivierenden Neurotransmittern (Noradrenalin, Dopamin, Serotonin, Acetylcholin, Glutamat, β -Endorphin, Gamma-Aminobuttersäure (GABA)) und einer geringen diffusen Innervation des gesamten Zentralnervensystems (ZNS). Bei dem Acetylcholinrezeptor handelt es sich um einen pentameren Ionenkanal der sich aus multiplen Untereinheiten (α_2 - α_{10} und β_2 - β_4) zusammensetzt und durch den im geöffneten Zustand Na^+ -, K^+ - und Ca^{++} - Ionen fließen können (Lindström, 2003, Gotti et al., 2006). Die häufigsten und verhaltensrelevantesten nAChR sind die α_7 - und $\alpha_4\beta_2$ -Rezeptoren (Mineur und Picciotto, 2007). Die α_7 -Rezeptoren haben dabei eine schnellere Kinetik und eine höhere Permeabilität als andere nAChR, die $\alpha_4\beta_2$ -Rezeptoren weisen eine höhere Affinität für Nikotin auf (Dani und De Biasi, 2001). Eine Stimulation präsynaptischer Rezeptoren führt zu einem Ca^{++} -Einstrom und nach ein paar Millisekunden zu einer Änderung des Konformationszustandes, dadurch schließt sich der Kanal; der Rezeptor geht nun entweder in den Ruhezustand oder in den desensibilisierten Zustand in dem der Rezeptor unempfindlich für Agonisten ist (Dani und De Biasi, 2001). Durch das Rauchen einer Zigarette kommt es zu einer verhältnismäßig langen Exposition des nAChR gegenüber niedrig konzentriertem Nikotin. Die längere Interaktion zwischen Nikotin und seinem Rezeptor ergibt sich auch daraus, dass Nikotin nicht durch Cholinesterase gespalten wird. Diese unphysiologische, niedrig dosierte Dauerstimulation des nAChR begünstigt den inaktivierten, desensibilisierten Konformationszustand des Rezeptors (Mobascher und Winterer, 2008). Zur Verteilung der AChR im ZNS siehe Abbildung 1.

Chronische Nikotinexposition führt zu einer Zunahme von heteropentameren, β_2 -haltigen, nikotinischen Rezeptoren, insbesondere $\alpha_4\beta_2$ -Rezeptoren, was in Abhängigkeit vom Konformationszustand bzw. der Aktivierbarkeit der Rezeptoren zu einer Potenzierung der nikotinischen Antwort führen kann (Peng et al., 1994, Salette et al., 2005). Die Zunahme der Acetylcholinrezeptoren führt zu einer „cholinergen Übererregbarkeit“ bei Karenz, da eine erhöhte Anzahl von Nikotinrezeptoren zur Verfügung steht. Dies könnte an bestimmten Phänomenen der Nikotinabhängigkeit wie z.B. Sensibilisierung und Entzugssymptomen beteiligt sein (Dani und De Biasi, 2001, Staley et al., 2006, Balfour et al., 1998).

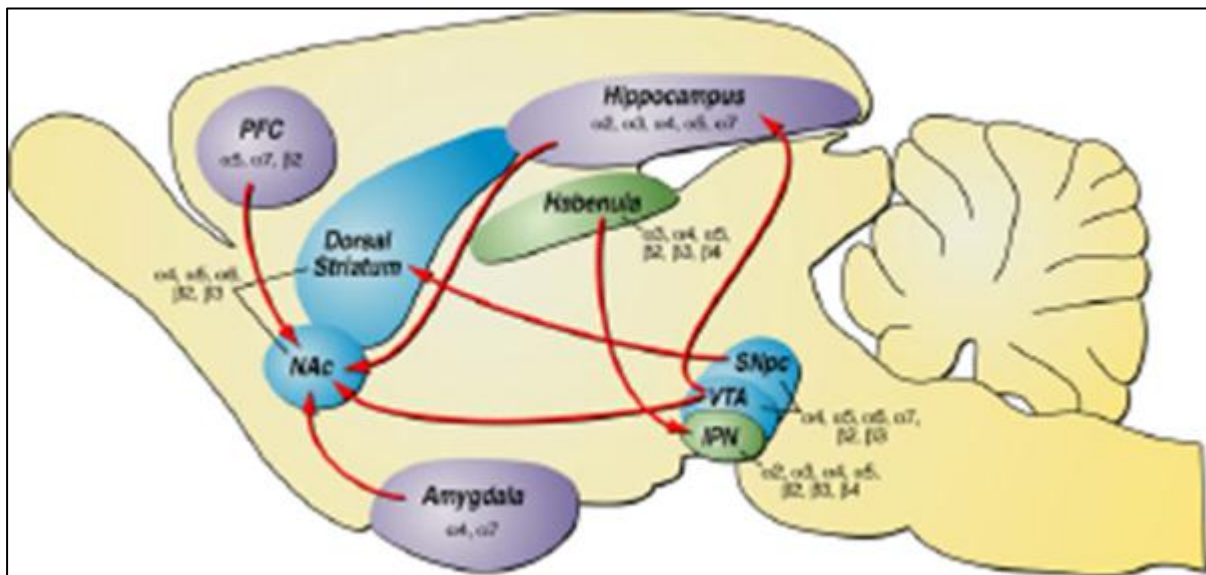


Abbildung 1: aus Tuesta et al. (2011). Die Verteilung der relevanten nikotinischen Acetylcholinrezeptoruntereinheiten im Zentralnervensystem, die eine Rolle im Belohnungssystem und bei den Abhängigkeitsmechanismen spielen. Die roten Pfeile repräsentieren die neuronalen Projektionen. NAc: Nucleus Accumbens, VTA: ventrales tegmentales Areal, SNpc: Substantia nigra pars compacta, IPN: Nucleus interpeduncularis, PFC: präfrontaler Kortex.

Die Abhängigkeit basiert auf mehreren Mechanismen, die physische, psychische und psychodynamische Aspekte enthalten. Dies ist durch die Ausprägung der nAChR im gesamten ZNS sowie die weit verbreiteten cholinergen Projektionen bedingt.

Der Einfluss von Nikotin auf das dopaminerge System ist interessant, da dies eine wichtige Rolle beim Belohnungsverhalten spielt. Es ist anerkannt, dass das dopaminerge System an Arousal, Kognition und motorischen Funktionen beteiligt ist und eine komplexe Beteiligung an Prozessen der Verstärkung des Belohnungssystems hat (Berke und Hyman, 2000, Spanagel und Weiss, 1999, Wise, 2000). Ein wichtiger Wirkungspfad von Dopamin geht vom ventralen tegmentalen

Areal (VTA) aus und projiziert unter anderem in den präfrontalen Kortex (PFC), die Amygdala und das Striatum, welches ventral den Nucleus Accumbens (NAc) einschließt. Systemische Nikotiningabe oder lokale Nikotinapplikation im VTA führt zu einer Aktivierung der dopaminergen VTA-Neurone und führt so zu einer vermehrten Dopaminausschüttung im NAc (Gotti et al., 2006, Ferrari et al., 2002). Die Projektionen aus NAc und VTA sind die zentralen Strukturen des mesolimbischen Belohnungssystems. Die Dopaminausschüttung im NAc führt wiederum zur Steigerung der Nikotinapplikation, insbesondere in der Anfangsphase (Balfour et al., 1998, Corrigall et al., 1992, Spanagel und Weiss, 1999). Ein Wegfall der chronischen nikotinischen Stimulation führt zu einer cholinergen Unterstimulation und einem relativen Dopaminmangel, dies kann die Anhedonie und erhöhte Inzidenz von Depression (Tsoh et al., 2000) als Entzugssymptome bei Nikotinkarenz erklären. Abhängigkeit und Störungen des Emotionsregulationssystems scheinen so über das Belohnungssystem miteinander verbunden zu sein (Heinz et al., 1994).

Durch eine Blockade der Dopaminausschüttung im NAcc mit Antagonisten oder Läsionen konnten die Belohnungseffekte von Nikotin abgemildert werden, dies zeigte sich in einer geringeren Selbstadministration von Ratten (Corrigall et al, 1992)

Akute Nikotiningabe moduliert das Aufmerksamkeitsnetzwerk und verbessert die Aufmerksamkeitsleistung sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen, wobei es wichtig ist zu bemerken, dass sich dieser positive Effekt auch bei Nikotin-naiven, gesunden Probanden findet (Übersicht siehe Mobascher und Winterer, 2008).

Eine weitere Wirkung ist die Beeinflussung des Stress-Response-Systems. Die anatomischen und physiologischen Leitstrukturen dieses Systems sind zum einen die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) und zum anderen das autonome beziehungsweise sympathische Nervensystem. Die zellulären Mechanismen sind noch nicht ganz verstanden, jedoch kommt es unter Nikotinkonsum zu einer homöostatischen Anpassung des Systems. Die HPA-Achse bleibt dosisabhängig durch Nikotin aktivierbar und im Entzug kommt es zu einer abgestumpften Antwort auf Stress. Dies scheint auch ein bedeutender Prädiktor für das Rückfall-Risiko zu sein, da das Stress-Response-System im akuten Entzug dysreguliert ist und psychosozialer Stress zu einem gesteigerten Zigarettenkonsum führt (Al Abisi, 2006).

I.1.2 Therapie und Prävention

Trotz einer deutlich gesteigerten Aufklärung im Bereich der Tabakprävention ist es durch das hohe Suchtpotenzial von Nikotin nicht leicht therapeutische Maßnahmen zu entwickeln, die nachhaltig für einen Großteil der nikotinabhängigen Menschen wirksam sind, langfristig zu

Abstinenz führen und einfache und kostengünstige Behandlungsmöglichkeiten bieten. Berechnungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) deuten darauf hin, dass sich die Anzahl der Todesfälle durch Rauchen bis 2050 eher dadurch reduzieren ließe, den Tabakkonsum von Erwachsenen zu halbieren, als die Anzahl der Jugendlichen, die mit dem Rauchen beginnen (Peto und Lopez, 2000).

Zu den zurzeit gängigsten pharmakologischen Therapien gehören die Nikotinersatztherapie (NRT; z.B. Kaugummis, Pflaster und Nasenspray), das Antidepressivum Bupropion und Varenicline, ein partieller Agonist des $\alpha_4\beta_2$ nAChR. Studien deuten darauf hin, dass Varenicline effektiver als andere Mittel zur Abstinenz führt, auch erzielten einige Kombinationstherapien mit ein oder zwei NRTs und Bupropion bessere Ergebnisse (Übersicht siehe McNeil et al., 2010).

Die Nikotinersatztherapie ist die älteste und am besten untersuchte Methode Patienten beim Rauchentzug zu unterstützen. Durch die stetige und relativ geringe Konzentration von Nikotin im Blut sollen einerseits der angenehme Effekt des inhalierten Nikotins abgestumpft und andererseits die Entzugssymptome reduziert werden. Eine große Anzahl an Untersuchungen, die die Effektivität der NRTs untersuchten, deutet darauf hin, dass die Prozentzahl der Personen, die erfolgreich mit dem Rauchen aufhören, nach 6 Monaten von 10% der Placeborate auf 17% ansteigt (Stead et al., 2008).

Bupropion wurde ursprünglich als Antidepressivum entwickelt und ist das erste nicht-nikotinische Medikament, das Wirkung in der Behandlung der Nikotinabhängigkeit zeigte. Bupropion scheint einen zentralen Nikotinrezeptor zu blockieren, dies interferiert mit den verstärkenden Effekten von Nikotin. Ein tiefer greifendes Verständnis seiner Mechanismen ist bislang nicht vorhanden (McNeil et al., 2010). Die Wirksamkeit ist ähnlich der NRT: in 36 Verlaufsstudien mit Kontrollen nach mindestens 6 Monaten zeigte die Bupropiongruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine Abstinenzrate von 1.7 (relatives Risiko (RR) 1.69 (95% Konfidenzintervall (KI) 1.53 bis 1.85) (Hughes et al., 2007).

Der partielle Agonist Varenicline bindet teilweise an die Nikotinrezeptoren und inhibiert somit kompetitiv die Bindung von Nikotin. Dadurch wird die Befriedigung durch eine Nikotinapplikation gemindert und mildert die Entzugssymptome sowie das Verlangen nach einer Zigarette. In einem Vergleich von 6 Studien, die mindestens 6 Monate dauerten, lag die dauerhafte Abstinenzrate der mit Varenicline behandelten Patienten 2-3 Mal höher als die in der Placebogruppe (RR 2,27 95% KI 2,02 bis 2,55) (Cahill et al., 2012). Im Vergleich zu Bupropion zeigte es sich nach 12 Monaten 1.5 Mal effektiver (RR 1.52 95% KI 1.22 bis 1.88) (Cahill et al., 2012).

Jüngere Ansätze bestehen in der Entwicklung von Anti-Nikotin Impfungen. Diese sollen die Produktion von Nikotin-spezifischen Antikörpern stimulieren, das durch eine Zigarette aufgenommene Nikotin im Plasma binden und so davon abhalten ins ZNS zu gelangen. In einer Phase II Studie mit dem Nicotine-Qb Impfstoff konnte bisher nur bei Patienten mit einem hohen Antikörpertiter eine höhere Abstinenzrate nach 6 und 12 Monaten nachgewiesen werden (Cornuz et al., 2008).

Da es bisher nicht genügend Rezeptoragonisten und –antagonisten mit Selektivität für alle möglichen nAChR Untereinheiten gibt, ist die genaue Identifikation von den funktionellen nAChR Untereinheiten, die die Wirkung auf das Verhalten und die physiologischen Auswirkungen von Nikotin in vivo regulieren, bisher unklar (Tuesta et al., 2011). Das Ziel in der Suchtforschung ist die Identifizierung der genauen Subtypen der nAChR die das Suchtverhalten regulieren und dadurch die Abhängigkeit unterstützen. Diese Informationen könnten die Entwicklung von subtypenspezifischen nAChR-Liganden erleichtern und somit die Rauchentwöhnung unterstützen (Tuesta et al., 2011).

I.2 Aufmerksamkeit

Jeden Tag wird das sensorische System des Menschen mit unzähligen Reizen aus der Umwelt überschüttet. Dabei verlässt er sich auf ein komplexes Aufmerksamkeitssystem, welches die angebotenen Reize so selektiert, das wichtige Informationen dem Bewusstsein zugänglich gemacht werden und als unwichtig gewertete Reize ausblendet. Eine solche Selektion ist wichtig, da das menschliche Gehirn lediglich eine begrenzte Kapazität für Aufmerksamkeitsprozesse hat. Unter Aufmerksamkeit versteht man dabei Prozesse der Selektion relevanter Reize sowie der adäquaten Ressourcenzuweisung für die weitere Verarbeitung (Coull, 1998). Eine Vielzahl an Faktoren beeinflusst die Aufmerksamkeit, dazu gehören Wachheit, Motivation und Bemühung als endogene Faktoren einerseits, sowie strukturelle Eigenschaften wie Verarbeitungsgeschwindigkeit, Gesamtressourcen und Gedächtniskapazität andererseits.

I.2.1 Neuronale Aufmerksamkeitsnetzwerke

In der Literatur sind die Aktivierungs- und Selektionsfunktion als zentrale Komponenten der Aufmerksamkeit weit differenziert worden, so dass von fünf Komponenten der Aufmerksamkeit gesprochen werden kann (Posner und Petersen 1990). Die erste Komponente ist die **Aufmerksamkeitsaktivierung (Alertness)**. Sie beschreibt die Fähigkeit des Organismus, kurzfristig eine allgemeine Reaktionsbereitschaft herzustellen. Unterschieden werden die „tonische“ Alertness und die „phasische“ Alertness. Die tonische Alertness ist die allgemeine

physiologische Aktivierung und Erhöhung der Reaktionsbereitschaft des Organismus. Die phasische Alertness bezeichnet die Fähigkeit zur kurzfristigen Steigerung der Aufmerksamkeit im Hinblick auf ein externes Warnsignal (Fan et al. 2009). Die Aufmerksamkeitsaktivierung kann auch als basale Aufmerksamkeit verstanden werden, da diese die Voraussetzung für höhere Prozesse wie Vigilanz und fokussierte Aufmerksamkeit ist. Eine weitere Komponente ist die **Daueraufmerksamkeit („sustained attention“)**, die die Fähigkeit beschreibt, relevante Reize über einen längeren Zeitraum zu beachten und auf diese zu reagieren. Das heißt die Aufmerksamkeit gezielt und mit Anstrengung und bewusster Kontrolle aufrechtzuerhalten. Besteht dieser Zustand über eine lange Zeit und treten Signale selten auf, spricht man von Vigilanz, also die Aufrechterhaltung eines gleichmäßigen Aktivierungsgrades. Ist bei häufiger Reizdarbietung eine größere kognitive Leistung nötig, handelt es sich um Daueraufmerksamkeit. Die neuroanatomischen Strukturen des Alerting- Netzwerkes, zu dem die oben genannten Komponenten gezählt werden, sind der rechte dorsolaterale präfrontale Kortex, das cholinerge basale Vorderhirn und der Nucleus intralaminaris und reticularis des Thalamus (Sturm und Willmes, 2004). Die aufsteigende Innervation der kortikalen Areale erfolgt hauptsächlich über den Neurotransmitter Noradrenalin aus dem Locus coeruleus und dem retikulären Systems des Hirnstamms (Witte und Marrocco, 1997, Coull et al., 1999). Dabei kommt es vorwiegend in den Strukturen der rechten Gehirnhemisphäre zu einer Aktivierung (Sturm und Willmes, 2001). Es ist bekannt, dass rechts-frontale Läsionen zu einer Verlängerung der Reaktionszeit (RT) führen, wenn imperative Stimuli nicht von einem Signal angekündigt werden (Rafal und Posner, 1987). Die dritte Komponente ist die **selektive Aufmerksamkeit (Orienting)**, auch räumliche Aufmerksamkeit („Spatial attention“) genannt. Es unterstützt die Auswahl unterschiedlicher Informationen zahlreicher sensorischer Inputs. Die Aufmerksamkeitsausrichtung kann reflexiv (exogen) sein, zum Beispiel wenn ein plötzliches Ereignis die Aufmerksamkeit auf sich zieht; oder freiwillig (endogen), zum Beispiel wenn eine Person einen bestimmten Reiz erwartet (Fan et al. 2009). Außerdem handelt es sich um die Fähigkeit, sich durch irrelevante oder unwichtige Reize nicht ablenken zu lassen. Die offene Aufmerksamkeitsausrichtung ist dabei eng mit einer Kopf- oder Augenbewegung assoziiert, das heißt auch der Fähigkeit, schnell und richtig auf relevante Stimuli zu reagieren (Orientierungsreflex) (Posner et al., 1982). Es kann aber auch zu einer verdeckten Orientierungsreaktion kommen, das heißt ohne eine Bewegung. Es werden drei elementare Abläufe beschrieben: „Disengagement“ ist die Loslösung des Aufmerksamkeitsfokus, „Shifting“ die Verschiebung der Aufmerksamkeit und „Engagement“ die Fokussierung auf das neue Objekt (Posner et al., 1984). Kommt es nach wiederholter identischer Darbietung eines Reizes zu einer verringerten Intensität einer Orientierungsreaktion,

wird dies als Habituation bezeichnet (Stephenson und Siddle, 1983). Das System der räumlichen Aufmerksamkeit wird auch als posteriores Aufmerksamkeitssystem bezeichnet: visuelle Ereignisse sind mit dem superioren und inferioren Parietalkortex assoziiert, mit dem Frontalen Augenfeld und mit subkortikalen Strukturen wie dem superioren Colliculus und dem lateralen Pulvinarkern des posterolateralen Thalamus (Corbetta et al., 2000; Corbetta und Shulmann 2002; Posner et al., 1982 und 1984). Neurochemisch ist bei diesem Prozess vor allem Acetylcholin von Bedeutung.

Die Komponente der **geteilten Aufmerksamkeit** bezeichnet die Fähigkeit, zwei oder mehrere Aufgaben gleichzeitig zu bewältigen. Das Gelingen hängt dabei von zwei Faktoren ab. Erstens ist der Automatisierungsgrad der Aufgaben entscheidend und zweitens das Ausmaß, inwieweit dieselbe kognitive Ressource in Anspruch genommen wird. Die neuroanatomische Lokalisation ist im präfrontalen Kortex und anteriorem Cingulum zu finden, der Neurotransmitter ist Dopamin.

Die fünfte Komponente ist die **exekutive Aufmerksamkeit**. Sie beschreibt die willentliche Kontrolle und Steuerung bei der Verarbeitung von Information. Das heißt die Fähigkeit störende Reize nicht oder nur wenig zu beachten, Reaktionen darauf zu hemmen und schnell auf wechselnde Zielreize zu reagieren. Sie ist nötig, um komplexe mentale Vorgänge wie den Umgang mit neuen Informationen oder Anforderungen, Handlungsplanung, -antizipation und -kontrolle, Fehlererkennung und Konfliktbearbeitung zu bewältigen (Fan et al., 2009). Somit ist die exekutive Komponente an der Steuerung von Selektionsprozessen und der Verteilung von kognitiven Ressourcen beteiligt. Das neurologische Korrelat liegt im anterioren zingulären Kortex, im lateralen präfrontalen Kortex (Matsumoto und Tanaka, 2004) und in den Basalganglien (Beiser et al., 1997) und ist überwiegend dopaminabhängig (Benes, 2000). Die Basalganglien nehmen dabei vermutlich eine Schnittstelle zwischen exekutiven Anteilen der Aufmerksamkeit und der Aufmerksamkeitsaktivierung beziehungsweise Daueraufmerksamkeit ein (LaBerge und Buchsbaum, 1990).

Es wird deutlich, dass eine grobe Einteilung der neuroanatomischen Strukturen möglich ist und dass sich die Netzwerke teilweise überlappen und miteinander interagieren. Es ist außerdem zu bemerken, dass scheinbar widersprüchliche Ergebnisse häufig an der experimentellen Untersuchungsmethodik liegen beziehungsweise es eine Schwierigkeit darstellt, Aufgaben zu entwickeln, die kognitive Funktionen in „reiner“ Form untersuchen können.

Zusätzlich kann die Aufmerksamkeit in die freiwillige, endogen generierte „top-down“-Aufmerksamkeit und die reflektorische, exogene „bottom-up“-Aufmerksamkeit kategorisiert werden. Die „top-down“-Aufmerksamkeit ist dabei die intentionale, gesteuerte Fokussierung der

Aufmerksamkeit wobei die „bottom-up“-Aufmerksamkeit automatisch durch die Merkmale eines Reizes bedingt ist (Knudsen, 2007).

I.2.2 Cholinerge Modulation der Aufmerksamkeitsfunktion

Es können zwei Projektionen des cholinergen Systems unterschieden werden. Die cholinerge Innervation des Kortex und des Hippocampus hat ihren Ursprung im basalen Vorderhirn, die cholinergen Neuronen des Hirnstamms innervieren den Thalamus, die Substantia nigra und das VTA.

Acetylcholin im basalen Vorderhirn ist an kognitiven Leistungen wie Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis sowie an neuronaler Plastizität beteiligt.

Thalamische Kerne spielen eine prominente Rolle in der funktionalen Anatomie der Aufmerksamkeit (Posner und Petersen, 1990). Insbesondere das Pulvinar des posterioren Thalamus hat in funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Studien Aktivität bei Aufmerksamkeit gezeigt (Gitelman et al., 1999, LaBerge und Buchsbaum, 1990). Das aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem der Formatio reticularis führt durch eine ungerichtete Hemmung des Nucleus reticularis zu einer Enthemmung der spezifischen Thalamuskern, über cholinerge Innervation kommt es so zu einer Desynchronisierung des kortikalen Elektroenzephalogramms (Dingledine und Kelly, 1977). Dadurch kommt dem Nucleus reticularis eine herausragende Rolle bei der Regulation der gerichteten Aufmerksamkeit und der Steuerung des Schlaf- und Wachzustandes bei. In Aufmerksamkeit fordernden Aufgaben vermitteln kognitive Kontrollcenter die Verstärkung von relevanten kortikal-sensorischen Informationen über präfrontale Modulation des cholinergen Inputs (Sarter et al., 2005). Insbesondere wird Acetylcholin im frontalen Kortex nach Aufmerksamkeit fordernden Ereignissen ausgeschüttet (Parikh et al., 2007).

Cholinerge Agonisten erhöhen die Geschwindigkeit der Orientierung und reduzieren die Reaktionszeit auf inkongruente Hinweise (Witte et al.1997, Phillips et al. 2004). Bei Affen konnte gezeigt werden, dass ein Schaden an den cholinergen Hirnstammprojektionen die visuelle Orientierung beeinträchtigt (Voytko, 1994). Dies konnte auch in Alzheimer Patienten repliziert werden (Parasuraman et al., 2000).

I.2.3 Nikotin und Aufmerksamkeit

Objektive empirische Studien deuten auf eine Steigerung von einigen Aspekten der Aufmerksamkeit und Kognition und somit auf eine entscheidende Rolle in der Aufrechterhaltung der Nikotinabhängigkeit hin. Heishman et al. (2010) konnten in einer Metaanalyse einen

positiven Einfluss von Nikotin oder Rauchen auf die Leistungsfähigkeit von Alerting, Orienting, episodischem Gedächtnis und des Arbeitsgedächtnis bestätigen. Eine Komponente von Nikotinentzug sind Konzentrationsschwierigkeiten (American Psychiatric Association, 2000). Raucher berichten, dass sie durch die Nikotinwirkung eine verbesserte kognitive Leistung empfinden und dies als einen Grund für ihr Rauchverhalten sehen (West, 1993). Nikotin und Nikotin-Agonisten wurden als Behandlung für unterschiedliche psychiatrische Krankheiten vorgeschlagen. Es konnte beispielsweise eine Abmilderung von Aufmerksamkeits- und kognitiven Defiziten, die im Zusammenhang mit Schizophrenie, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Alzheimer, Parkinson und altersbedingtem Verfall standen gezeigt werden (Evans und Drobos, 2008, Levin et al., 2006, Newhouse et al., 2004). Da in vielen Studien eine Verbesserung von Leistungsdefiziten dokumentiert wurde, die infolge von Rauchentzugssymptomen entstanden sind (Heishman et al., 1994), wurde in einer aktuellen Metaanalyse versucht, die Aspekte der menschlichen Leistungsfähigkeit zu ermitteln, welche durch Nikotin und Tabakrauchen gesteigert werden ohne von Entzugssymptomlinderung beeinflusst zu werden (Heishman et al., 2010). Somit wurden nur Studien miteinbezogen, in denen Nichtraucher und Raucher die nicht oder nur minimal von Entzugssymptomen beeinflusst wurden, das heißt eine maximale Zeit von der letzten Nikotinapplikation bis zur Testung von 2 Stunden bestand (Heishman et al., 2010).

Der Effekt der Aufmerksamkeitsaktivierung auf die Leistung ist einerseits für die erhöhte Genauigkeit der Ausführung der Aufgaben und andererseits für die Verbesserung der Reaktionszeit nachgewiesen worden (Übersicht in Heishman et al., 2010). Zum Beispiel hat die transdermale Nikotinapplikation bei Rauchern zu einer Verminderung der Fehlerrate bei der Rapid Visual Information Processing Aufgabe (Lawrence et al., 2002) und bei Nichtrauchern zu einer geringeren Fehlerrate sowie einer verkürzten Reaktionszeit im Continuous Performance Test (CPT) (Levin et al., 1998) geführt. Beide Aufgaben bewerten die Fähigkeit, Aufmerksamkeit über längere Zeit aufrechtzuerhalten und sind somit ein Maß für die Aufmerksamkeitsaktivierung. Auch Harte und Kanarek (2004) konnten mithilfe des CPT eine deutliche Zunahme von richtigen Antworten und eine deutlich geminderte Anzahl von falschen Antworten im CPT bei Rauchern nachweisen, wenn diese einen Nikotinkaugummi bekommen haben im Gegensatz zu denen, die einen Placebokaugummi erhielten.

Auch der Einfluss von Nikotin auf selektive Aufmerksamkeit wurde mehrfach nachgewiesen (Übersicht Heishman et al., 2010). In Nichtrauchern (Thiel et al., 2005, Thiel und Fink, 2008, Vossel et al., 2008) und Rauchern (Murphy und Klein, 1998) ist die Auffindung von ortsbezogenen Hinweisreizen durch Nikotin erleichtert, wenn die Aufmerksamkeit durch

ungültige Hinweise fehlgeleitet wurde, das heißt die Reaktionszeit war bei Neuorientierung im Raum durch erhöhte Aufmerksamkeit verkürzt. In pharmakologischen fMRT Studien konnte zusätzlich in Nichtrauchern gezeigt werden, dass diese schnellere Neuorientierung mit einer verminderten Aktivität im parietalen Kortex einhergeht (Thiel et al., 2005, Thiel und Fink, 2008, Vossel et al., 2008), dies ist möglicherweise auf eine effizientere Informationsverarbeitung unter Nikotineinfluss durch verstärkte cholinerge Neurotransmission zurückzuführen. Im Gegensatz dazu hat eine Studie an Rauchern von einer erhöhten Aktivität im parietalen Kortex während einer visuellen Orientierungsaufgabe berichtet (Lawrence et al., 2002). Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Genauigkeit der selektiven Aufmerksamkeit durch Nikotin in Rauchern (Hahn et al., 2007) und Nichtrauchern (Vossel et al., 2008) verbessert wurde. Es ist jedoch anzumerken, dass dies in der Metaanalyse von Heishman (2010) mangels minimal geforderter Effektgröße nicht bestätigt werden konnte.

Vossel et al. (2011) zeigten, dass Raucher bei falschen Hinweisen eine erhöhte neuronale Aktivität im frontobasalen Kortex aufwiesen und diese erhöhte Aktivität mit einer erhöhten Aktivierung des parietalen Kortex assoziiert war. Zusätzlich zeigten Raucher mit erhöhten ausgeatmeten Kohlenmonoxid (CO) Spiegeln vor den Messungen eine höhere Aktivierung des parietalen Kortex und schnellere Reaktionszeiten bei falschen Hinweisen. Auch konnte gezeigt werden, dass Raucher mit der Länge der Aufgabe langsamere Reaktionszeiten aufwiesen und zusätzlich eine Region im rechten supramarginalen Gyrus aktivierten (Vossel et al., 2011). Dies deutet auf eine verminderte Leistung von Rauchern bei Daueraufmerksamkeit hin.

I.3 Elektrophysiologie

Das Elektroenzephalogramm (EEG) wurde erstmals nach einer langen Reihe an Versuchen von Hans Berger 1929 in einer Mitteilung beschrieben. Das EEG ist eine nicht invasive Methode über Oberflächenelektroden die elektrischen Potentialschwankungen der Großhirnrinde abzuleiten und aufzuzeichnen. Die Signale stellen die summierte Aktivität aus einer Vielzahl elektrischer Prozesse dar, die in vielen neuronalen Strukturen unter Beteiligung unterschiedlicher Transmittersysteme ablaufen. Das EEG und die ereigniskorrelierten Potentiale (EKP) sind als Substrat von Kognition und Verhalten bedeutsam: trotz der scheinbar unübersehbaren Vielfalt zellulärer Prozesse bildet sich ein geordnetes Muster elektrischer Potentiale ab, das mit psychischen Vorgängen eng zusammenhängt (Birbaumer und Schmidt, 2003). Der Vorteil dieser Methode besteht in einer präzisen Zeitstruktur und einer dynamischen Analyse der Hirnfunktion im Millisekunden-Bereich. Im Gegensatz dazu steht eine relative örtliche Ungenauigkeit über den anatomischen Ursprung einer neuronalen Aktivität, ebenso sind funktionelle Aspekte wie die

Hirndurchblutung und Energieleistung nicht darstellbar. Hierfür sind anderen Verfahren der funktionellen Bildgebung wie fMRT, PET und Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) notwendig.

I.3.1 Grundlagen Elektroenzephalogramm und ereigniskorrelierte Potentiale

Die EEG-Wellen stellen summierte exzitatorische postsynaptische Potentiale der obersten Rindenschicht dar, dies wird durch den zytoarchitektonischen Aufbau des Neokortex begünstigt. Durch die größere Entfernung der inhibitorischen postsynaptischen Potentiale zur Kopfoberfläche haben diese kaum einen Einfluss. Durch den Stromfluss entlang der Ausrichtung der Pyramidenzellen mit unterschiedlicher Polarität intra- und extrazellulär wird zwischen Soma und apikalen Dendriten ein negatives Feldpotential erzeugt. Diese Potentialverteilung wird als Dipol bezeichnet. Lopes da Silva (1993) geht von 10^4 - 10^7 gleichsinnig oszillierenden Nervenzellen aus, die benötigt werden, um eine messbare Potentialschwankung auszulösen. Die hierzu notwendige Synchronisierung der Zellaktivitäten wird über thalamokortikale Afferenzen gewährleistet.

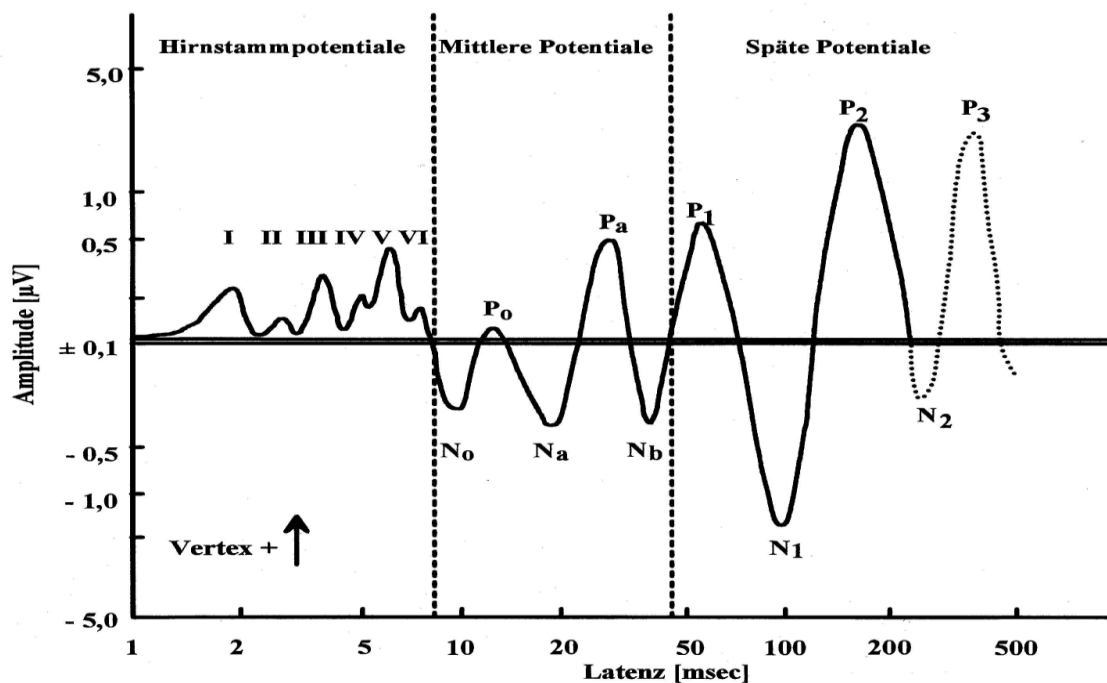


Abbildung 2: (aus Hegerl et al. 1998, S. 96) schematischer Kurvenverlauf von akustisch evozierten Potentialen. Zeitbereich auf der Abszisse in logarithmischer Darstellung.

Ereigniskorrelierte Potentiale sind elektrokortikale Potentiale, die vor, während und nach sensorischen, motorischen und psychischen Ereignissen im EEG messbar sind. Sie haben eine relativ kleine Amplitude von 1-30 µV (das Spontan-EEG hat eine Amplitude von 1-200 µV) und

sind von starkem „Rauschen“ überlagert. Dies macht sie für das bloße Auge nicht erkennbar und es muss mithilfe der sogenannten Mittelungstechnik sichtbar gemacht werden. Dies erfolgt durch die Summierung der Amplituden, die zeitgleich gleiche Form und Phase haben, dadurch werden sie immer größer und variable EEG-Wellen immer kleiner. Letztendlich wird hieraus das arithmetische Mittel gebildet, dies erfolgt durch eine Computeranalyse. Durch diese Verfahren kommt es zu einer Verbesserung des „Signal- Rausch- Verhältnisses“ und macht eine Identifikation der einzelnen Komponenten möglich. Diese Komponenten werden in frühe Hirnstammpotentiale (bis zu 10 ms nach einem sensorischen Ereignis), mittlere Potentiale (bis 100 ms) und späte Potentiale (nach 100 ms) eingeteilt. Dabei werden die Hirnstammpotentiale auch als exogene Komponente beschrieben, da diese sich vor allem in Abhängigkeit der physikalischen Charakteristiken des Reizes ändern. Die mittleren Potentiale und die späten Potentiale ab 50 ms nach einem Reiz sind Variationen in Abhängigkeit von psychischen Veränderungen und stellen deshalb die endogene Komponente dar. Bewusstes Erleben tritt erst um 300 ms auf. In Abbildung 2 sind alle Komponenten graphisch dargestellt.

Bezeichnet werden die Komponenten nach ihrer Polarität mit P für positive und N für negative Potentiale, angeschlossen wird die Gipfellaenz in Millisekunden (z.B. N50, N100, P300) oder alternativ eine Ordnungszahl (z.B. N1, P3).

I.3.2 Das akustisch evozierte Potential N100

Das akustisch evozierte Potential (AEP) N100 tritt mit einer Latenz von 90 bis 130 ms nach einem Stimulus auf. Untersuchungen haben zeigen können, dass die N100 Komponente doppelgipflig ist (Mulert et al., 2001, Gallinat et al., 2002). Die maximale Amplitude der ersten Komponente liegt bei 90 -100 ms, die der zweiten Komponente bei 120 – 140 ms. Der willkürlich gesetzte Übergang zwischen exogenen und endogenen Potentialen ist fließend, somit besitzt die N100 endogene sowie exogene Merkmale. Sie ist abhängig von Stimuluseigenschaften und wird von endogenen Faktoren wie Aufmerksamkeit beeinflusst.

Als Hauptgenerator wurden Projektionsareale im Temporallappen angenommen (Birbaumer und Schmidt, 1996), heute geht man von mehreren Quellen aus. Eine relativ stabile Doppelgipfeligkeit im Temporallappen führte zu der Annahme von zwei Generatoren in dieser Region. Gallinat und Hegerl (1994) konnten dies bestätigen. In ihrer Untersuchung konnte ein Dipol tangential im superioren Temporallappen lokalisiert werden und somit dem primären auditiven Kortex zugeordnet werden. Der zweite Dipol liegt in radialer Ausrichtung im lateralen Temporallappen und bildet die Aktivität des sekundären auditiven Areals ab. Alcaini et al. (1994) konnten zwei frontale Generatoren der N100 ausmachen. Gallinat et al. (2002) bestätigten

einen weiteren Generator der N100 im Gyrus cinguli, dieser ist funktionell Teil des limbischen Systems.

Die N100 Amplitude hängt von physikalischen Eigenschaften der dargebotenen Reize ab, wie die Verzögerung des akustischen Signals, dem Interstimulusintervall (ISI), der Lautstärke und Frequenz sowie vorhergehenden Signalen (Näätänen und Winkler, 1999). Zum Beispiel wurde für tiefe Töne eine Latenzverzögerung und Amplitudenzunahme gegenüber hohen Tönen nachgewiesen (Jacobson et al. 1992). Bei wiederholter Darbietung desselben Reizes kommt es zu Habituation und damit zu einer Amplitudenabnahme der N100. Habituation wurde, allerdings in einem geringeren Maß, auch für mittlere Potentiale und Hirnstammpotentiale aufgezeigt (Johnson und Yonovitz 2007).

In Zwillingsstudien konnte die Hypothese der Vererbung der ereigniskorrelierten Potentiale bekräftigt werden. Katsanis et al. (1998) verglichen die Amplituden von 30 monozygoten mit 34 dizygoten Zwillingspaaren und konnten einen signifikanten genetischen Einfluss auf die N100 Komponente nachweisen. Dieses Ergebnis konnte in einer weiteren Studie lediglich an der Cz Elektrode repliziert werden (O'Connor et al., 1994).

Untersuchungen die einen Zusammenhang der AEP mit dem Alter hergestellt haben, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Überlegung beruht auf der Tatsache, dass das menschliche Gehirn mit fortschreitendem Wachstum morphologischen Veränderungen unterliegt und sich somit auch die AEPs im Alter ändern. Johnstone et al. (1996) fanden einen linearen Abfall der N100 an der Fz Elektrode bei 7 bis 19 jährigen um ca. 5 μ V und eine verringerte Latenz um 40 ms. Ebenso konnte die gleiche Arbeitsgruppe morphologische Veränderungen der AEPs an der Schädeloberfläche nachweisen, 6 bis 13 Jährige hatten bei zu beachtenden Reizen eine breitere frontale Negativität als Erwachsene. In anderen Studien mit Probanden im Alter von 6 – 76 Jahren konnte kein Zusammenhang der N100 und dem Alter nachgewiesen werden (Goodin et al., 1978). Diese Ergebnisse sind möglicherweise auf eine stärkere hirmorphologische Veränderung in der Kindes- und Jugendphase zurückzuführen.

Eine Geschlechterdifferenz der frühen AEP konnte bisher nicht bestätigt werden (z.B. Hegerl et al., 1985). Hetrick et al. (1996) untersuchten den Geschlechtsunterschied der N100 im „sensorischen Gating“, dessen Prinzip besteht darin, dass während der Verarbeitung eines Reizes die Verarbeitung anderer, für eine Aufgabe irrelevanter Reize unterdrückt werden. Die neurophysiologische Grundlage bildet die Inhibierung nikotinischer Acetylcholinrezeptoren sowie GABA-Rezeptoren im Thalamus. Den Versuchspersonen wurden zwei Töne im Intervall von 0,5 und 10 s vorgespielt und die Amplitude der N100 ermittelt. Die Ergebnisse zeigten eine

signifikant höhere Amplitude im zweiten Ton bei Frauen als bei Männern, im ersten Ton gab es jedoch keine Unterschiede.

Die N100 Komponente ist ein valider psychobiologischer Marker, die Reliabilität wurde in einer Studie von Sandman et al. (2000) nachgewiesen. Diese zeigte Korrelationskoeffizienten von 0,45 bis 0,8 für die Ableitungen Fz, Cz und Pz für verschiedene Teilintervalle und unterschiedliche Präsentationsmuster der Targets, dabei lagen alle unter der Signifikanzgrenze von $p = 0,05$.

I.3.3 Die N100 Komponente und ihre Bedeutung für Aufmerksamkeit

Die akustische Aufmerksamkeit wird bereits seit vielen Jahren untersucht, da sie entscheidende physiologische Veränderungen in Struktur und Funktion hervorruft. Insbesondere die relative Offenheit des Gehörs auf sämtliche Umweltgeräusche erfordert effektive Selektionsmechanismen um relevante von irrelevanten Reizen unterscheiden zu können.

Eine Amplitudenzunahme der N100 unter Aufmerksamkeit wurde mehrfach nachgewiesen (Hillyard et al., 1973, Thornton et al., 2007) und ist weitreichend anerkannt.

Um dies zu erklären wurden zwei Modelle der selektiven Aufmerksamkeit herangezogen. Im Versuchsaufbau von Hillyard et al. (1973) wurden Signale irregulär mit kurzen ISI von 250 - 1250 ms dargeboten, bei Aufmerksamkeitsfokussierung auf das vorgegebene, zu beachtende Signal kam es zu einer Amplitudenzunahme der N100. Prozesse des sensorischen Gatings wurden hierfür als Ursache angesehen. Diese führten zu einer direkten Verstärkung der über den zu beachtenden Kanal geleiteten Information. Die daraus resultierende Amplitudenzunahme führte zur „gain-theory“ und konnte durch weitere Studienergebnisse bekräftigt werden. Für eine erhöhte neuronale Synchronisation, die ebenso mit einer Amplitudenzunahme einhergeht, spricht die Reduktion der Latenzvariabilität der N100 unter Aufmerksamkeit (Thornton et al., 2007).

Näätänen et al. (1978) verwendeten ein konstant langes ISI von 800 ms, dabei kam es zwischen 150 – 500 ms zu einer langanhaltenden Negativität. Dies wurde als „processing negativity“ (PN) bezeichnet und es wurde eine Überlagerung des N100 Potentials und nicht eine direkte Amplitudenzunahme vermutet. Diese Beobachtungen führten zum „attentional trace“ Modell.

Die Ergebnisse einer fMRT-Studie deuten auf eine funktionale Zweiteilung des auditorischen Kortex hin: eine mesiale, Stimulus bedingte Region, die akustische Information unabhängig von Prozessen der Aufmerksamkeit fortleitet und eine unbeständige aufmerksamsabhängige laterale Region, welche Analysen von akustischen Charakteristiken von verhaltensrelevanten Geräuschen durchführt (Petkov et al., 2004).

Es ist davon auszugehen, dass die Aufmerksamkeitsmodulation der N100 zum einen durch die Verstärkung von exogenen Subkomponenten der N100 und zum anderen durch die endogene processing negativity entsteht (Näätänen und Teder, 1991).

Ergebnisse von elektrophysiologischen Untersuchungen an Tieren haben zudem belegen können, dass der primär auditorische und nicht-auditorische Assoziationskortex von Aufmerksamkeit beeinflusst wird (Hocherman et al., 1976, Grady et al., 1997).

Espeseth et al. (2007) konnten einen Einfluss des Genotyps des CHRNA4 Rezeptorgens auf die auditorische N100 Amplitude an frontalen Elektroden ($p = 0.02$) nachweisen, dabei hatten T/T homozygote Allel-Trägern eine erhöhte Amplitude im Vergleich zu C-Allel-Trägern. Dieser Effekt konnte nicht an zentralen ($p = 0,08$) und parietalen Elektroden ($p = 0,15$) nachgewiesen werden. Auch ein Einfluss des Genotyps auf die Latenz ($p = 0,041$) wurde gefunden. Eine kürzere Latenz hingegen zeigten C/C homozygote Allel-Träger.

Die Amplitude der N100 war bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern in Folge eines zu beachtenden akustischen Stimulus signifikant erhöht ($p = 0.009$) (Knott, 1986). In einer Studie von Guney et al. (2008) war die Amplitude der N100 an der Fz Elektrode signifikant niedriger in Rauchern als in Nichtrauchern ($p = 0,005$) und an der Cz Elektrode zeigte sich eine Tendenz ($p = 0,05$). Knott et al. (2006) konnten hingegen in einer dichotomen Höraufgabe, in der die Probanden sich den Stimuli in einem Ohr aufmerksam zuwenden sollten und die in dem anderen Ohr ignorieren sollten keine Veränderung der N100 messen. Das EEG wurde nach Nikotinentzug und einer Nikotinapplikation mittels Kaugummi unmittelbar vor der Messung durchgeführt. Auch Martin et al. (2009) fanden keinen Einfluss von Rauchen auf die Amplitude und Latenz der N100.

Der anatomische Bereich der akustischen N100 wird elektrophysiologisch am ehesten in der frontotemporalen Region wiedergespiegelt und somit von den Elektroden Fz und Cz repräsentiert. Aus diesem Grund gingen die Amplitudenwerte die an diesen Elektroden gemessen wurden in die Auswertung mit ein. Hier sind die signifikantesten Veränderungen zu erwarten.

I.4 Genetik

Mit der genetischen Grundlagenforschung ist es heutzutage möglich, bestimmte Phänotypen mit genauen Genorten in Verbindung zu setzen und viele Teile des menschlichen Genoms aufzuschlüsseln. Hinweise darauf, dass es einen genetischen Einfluss auf das Rauchverhalten und ND gibt (Li et al., 2002, Vink et al., 2005, Heath, 1993b), führten zu der gezielten Suche nach prädisponierenden Genen, die manche Menschen besonders anfällig dafür machen.

I.4.1 Genetische Grundlagen der Nikotinabhängigkeit und seine Kandidatengene

Zahlreiche Gene wurden in den letzten Jahren mit der Nikotinabhängigkeit in Verbindung gebracht, wobei viele dieser Gene für Rezeptor- und Neurotransmittersysteme des ZNS kodieren. Die abhängigkeitsrelevante Wirkung von Nikotin betrifft seine anregenden Effekte an den nAChR im ZNS (Kenny und Markou, 2001).

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) haben chromosomale Regionen identifiziert, in denen möglicherweise Genloci liegen, die einen Teil zu den unterschiedlichen Verhaltensrelevanten Phänotypen der ND beisteuern (Caporaso et al., 2009, Thorgeirsson et al., 2010). Zu diesen Phänotypen gehören das Alter bei Rauchbeginn (Vink et al., 2006), gerauchte Zigaretten pro Tag (Cigarettes per day; CPD) (Li et al., 2008, Swan et al., 2006, Saccone et al., 2007, Gelernter et al., 2004), DSM-IV ND (Swan et al., 2006), Varianten von Immer-Nie Rauchern (Gelernter et al., 2004, Saccone et al., 2007), Fagerström Test für ND (FTND) oder der Rauchintensität (Sullivan, 2004, Li et al., 2007), Packungsjahre (Bergen et al., 1999, Faraone et al., 2004), aktuelle Raucher versus Ex-Raucher und die Schwere der Entzugssymptome (Swan et al., 2006). Caporaso et al. (2009) konnten die Gengruppe der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren und spannungsabhängige Calcium aktivierte Natriumkanäle signifikant mit der Rauchintensität assoziieren ($p < 0.01$). Thorgeirsson et al. (2008) assoziierten in einer Studie eine Region auf Chromosom 15q25.1, den Einzelnukleotidpolymorphismus (single nucleotid polymorphism (SNP)) rs1051730 mit der Rauchintensität. Diese Region kodiert für das Acetylcholinrezeptorgencluster CHRNA5 - CHRNA3- CHRNB4. Dies konnte mit einer weiteren GWAS bestätigt werden (Berrettini et al., 2008). Saccone et al. haben mehrere SNPs in einer Studie mit ND in Zusammenhang bringen können. Neben dem SNP rs1051730 (CHRNA5) korrelierten rs578776 (CHRNA3) und rs16969968 (CHRNA5) mit dem FTND. Die SNPs rs1051730 ($p = 5 \times 10^{-32}$) und rs8034191 ($p = 2 \times 10^{-29}$) und rs16969968 ($p < 0.01$) konnten außerdem in drei weiteren Studien signifikant mit CPD in Assoziation gebracht werden (Thorgeirsson, 2008, Amos et al., 2008, Hung et al., 2008). Die signifikanteste Assoziation in der Kandidatengruppenanalyse von Caporaso et al. (2009) war zwischen den Nikotinrezeptoren und CPD mit einem p-Wert von 0.005, auch zeigte sich eine Assoziation mit dem Phänotyp Dauer des Rauchens ($p = 0.061$). Eine weitere Assoziation (rs3027409, $p < 5.4 \times 10^{-5}$) in der Kandidatengenanalyse ist zwischen genetischen Variationen des MAOA-Gens und einer dichotomisierten Messung der Intensität des Rauchverhaltens (10 oder weniger CPD versus mehr als 10 CPD) (Caporaso et al., 2009). Es gibt beachtliche Beweise, dass Rauchen zu einem reduzierten Level des Enzyms Monoaminoxidase führt (Fowler et al., 2005). Ein darauf

folgender verminderter Katabolismus von Dopamin trägt wahrscheinlich zu einem verstärkenden und motivierenden Effekt des Rauchverhaltens bei (Caporso et al., 2009).

Insgesamt führte die Assoziation von Genen, welche das nikotinerge System regulieren, mit dem Rauchverhalten zu viel versprechenden Ergebnissen, auch wenn einige Befunde nicht repliziert werden konnten. Dies unterstützt die Theorie einer nikotinergen Dysfunktion in der Pathophysiologie der Erkrankung.

I.4.2 Der CHRNA4 – Genpolymorphismus und seine Bedeutung

Das CHRNA4 Gen liegt im Exon 5 in einem hochpolymorphen Bereich des Chromosoms 20q13.2-13.3, es besteht aus 6 Exons, ist ~17 Kilobasen (kb) groß (Steinlein, 1994) und kodiert für die $\alpha 4$ Untereinheit des $\alpha 4\beta 2$ nAChR. Das Gen ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt. Die vorwiegende nAChR Untereinheit im Gehirn von Säugern, die auf die hoch affinen Bindungsstellen von Nikotin zurückzuführen sind, enthalten die $\alpha 4$ und $\beta 2$ Untereinheiten (Flores et al., 1992). Sie sind im fronto-parietalen, sensorischen temporalen und occipitalen Kortex und im Thalamus reichlich ausgeprägt (Gotti et al., 2006, Lena und Changeux, 1998), im Thalamus ist der $\alpha 4\beta 2$ nAChR der einzig exprimierte nikotinische Rezeptor (Gotti et al., 2006) mit etwas Variation in der exprimierten Verteilung der α und β Untereinheiten. Ebenso ist dieser Rezeptor auf der Mehrzahl der Neurone des VTA ausgeprägt (Klink et al., 2001, Charpantier, 1998) und zusätzlich auf GABAergen Neuronen des VTA lokalisiert (Klink, 2001, Charpantier et al., 1998, Mameli-Engvall et al., 2006). Der Thymin-zu-Cytosin SNP an der DNA Position 1692 (rs1044396) wurde erstmals von Steinlein et al. (1997) als T1545C beschrieben und führt nicht zu einem Aminosäuretausch (Serin bleibt Serin an der Position 543). Dies bezeichnet man als synonymen Einzelnukleotidpolymorphismus.

Mäuse, die eine Punktmutation in der Poren formenden zweiten transmembranen Region (M2) haben, zeigten eine Hypersensitivität der $\alpha 4$ Rezeptoren auf Nikotin (Tapper et al., 2005), ebenso konnte dies in Oozyten von Krallenfröschen gezeigt werden (Steinlein et al., 1997). Bisher wurden vier Mutationen im CHRNA4 Gen mit einer seltenen Form der autosomal dominanten Nocturnal Front Lobe Epilepsy (ADNFLE) in Zusammenhang gebracht (Steinlein et al., 1997 & 2004).

Der Cytosin-zu-Thymin Polymorphismus rs1044396 hat gezeigt, verschiedene menschliche Merkmale zu beeinflussen, besonders das T Allel scheint sich bei chinesischen Männern protektiv auf Nikotinabhängigkeit auszuwirken (Feng et al., 2004). Li et al. (2005) konnten einen signifikanten Zusammenhang des T Allels mit der Rauchquantität bei einer europäisch-

amerikanischen Population herstellen ($p < 0,03$), dieser war allerdings nach Korrektur des alpha-Fehlers nicht mehr signifikant. In einer weiteren Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem SNP rs1044396 und Rauchen nachgewiesen werden (Saccone et al., 2008).

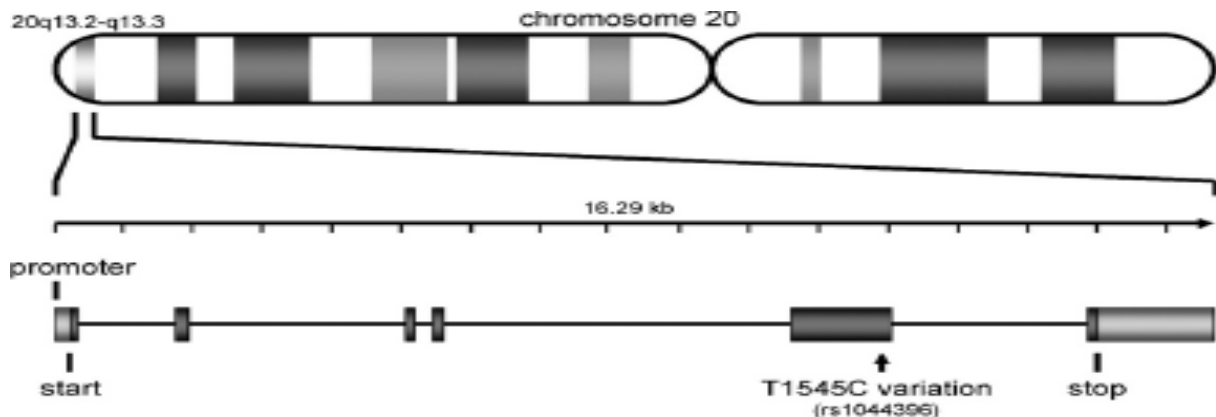


Abbildung 3: aus Espeseth et al.(2007), schematische Illustration des Chromosoms 20 des menschlichen Genoms. Das hellgraue Areal am linken Ende repräsentiert den 16,29 kb großen Anteil DNA an der Position 20q13.2-13.3 der das CHRNA4 Gen ausmacht. Die dunklen Linien im unteren Bildanteil sind die Exons, die Linien dazwischen die Introns. Die ungefähre Position des SNP rs1044369 (T1545C) wird mit einem Pfeil auf Exon 5 angezeigt.

In einer Studie wurde die Aufmerksamkeit mit einer visuellen Suchaufgabe getestet, dabei verkürzte sich die Suchzeit zunehmend mit einer steigenden Anzahl des C Allels (0,1 oder 2) des $\alpha 4$ Nikotinrezeptorgen C1545T Polymorphismus ($n = 104$) (Greenwood et al., 2005). Parasuraman et al. (2005) zeigten, dass das C-Allel mit der Fähigkeit assoziiert war, gezielt von einem präzisen Ortshinweis zu profitieren. Das heißt homozygote T/T-Allel-Träger schienen mehr Probleme bei inkongruenten örtlichen Hinweisen in einer Diskriminationsaufgabe zu haben, waren jedoch weniger von langen Hinweisen in einer visuellen Suchaufgabe beeinflusst als T/C- und C/C-Allel-Träger. Dies konnte in einer weiteren Studie bestätigt werden (Greenwood et al., 2009), unter diesen Probanden hatten solche die beste Aufmerksamkeitsleistung, die homozygot C/C im CHRNA4 Gen waren. Auch konnte eine Interaktion von Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis nachgewiesen werden (Greenwood et al., 2009, Markett et al., 2010). Auch Reinvang et al. (2009) kamen zu dem Ergebnis, dass homozygote C Allel Träger ebenso wie heterozygote mit einem C/T Allel kürzere Reaktionszeiten aufweisen als solche mit einem T/T Allel.

Zwei Studien, die Oddball Paradigmen verwendeten, deuten auf eine Stimulus-unspezifische Erhöhung der neuronalen Antwort bei T/T homozygoten Allelträgern hin (Winterer et al., 2007,

Espeseth et al., 2007). Winterer et al. (2007) zeigten in einer Studie mit fMRT eine Assoziation zwischen dem SNP rs1044396 und der Aufmerksamkeitsnetzwerkfunktion. Als Grad der Aufmerksamkeit wurde die Aktivität im supplementär motorischen Kortex und anteriorem cingulärem Kortex und im Parietalcortex während einer visuellen Oddball Aufgabe gemessen. Die größte Antwort zeigten T/T Allel Träger, eine geringere Antwort hatten solche mit einem T/C Allel und eine fehlende Antwort zeigten C/C Allel Träger. Ebenso konnten Espeseth et al. (2007) eine größere kortikale Ansprechbarkeit in Aufmerksamkeit fordernden Aufgaben nachweisen, die sich in einer vergrößerten Amplitude der auditorischen N100 Komponente bei einem Oddball Paradigma widerspiegelte. Insbesondere war die Amplitude bei homozygoten T Allel Trägern größer als bei T/C Allel Trägern, die geringe Anzahl an C/C Allel Trägern zeigten kein einheitliches Muster.

In einer weiteren fMRT Studie wurde die Aktivität in einer Hirnregion, die eine zentrale Rolle im Aufmerksamkeitsnetzwerk einnimmt, während einer Hinweis-Zielerkennungsaufgabe gemessen und der Genotyp des CHRNA4 Gens bestimmt (Gießing et al., 2012). In der Aufgabe musste auf richtige, neutrale oder falsche Hinweise reagiert werden. Die Aktivität im rechten mittleren temporalen Gyrus war bei C/C homozygoten Allelträgern erhöht, wenn orientierende Aufmerksamkeit bei falschen Hinweisen benötigt wurde. Hingegen zeigten T/T Allelträger eine stärkere Aktivierung im rechten superioren temporalen Gyrus. Des Weiteren zeigte diese Region in T/T homozygoten Probanden eine stärkere Verbindung zu temporalen und parietalen Hirnregionen, die unabhängig von der Stimulusfrequenz eine Rolle in der Verschiebung der Aufmerksamkeit spielen. Der mittlere temporale Gyrus besitzt hingegen stärkere Verbindungen zum Nucleus Caudatus, welcher in der Auffindung von Erwartungsverletzungen involviert ist.

Espeseth et al. (2006) berichteten von einer Interaktion zwischen den Effekten der APOE und CHRNA4 Genotypen. Besonders bei Probanden mit dem APOE- ϵ 4 Allel, die gleichzeitig homozygot für das T Allel des CHRNA4 Gens waren, konnte eine verlängerte Reaktionszeit bei inkorrekten Hinweisen nachgewiesen werden. Außerdem interagierten APOE und CHRNA4 hinsichtlich der Masse weißer Hirnsubstanz, wobei die Probandengruppe mit APOE- ϵ 4/ TT CHRNA4 das geringste Volumen hatte. Deshalb schlossen sie daraus, dass das CHRNA4 Gen möglicherweise das Volumen der weißen Hirnsubstanz moduliert und somit die AChR Funktion und damit die Aufmerksamkeitsfunktion beeinflusst. Eine Beeinflussung des CHRNA4 Gens durch das APOE Gens auf Funktionen der selektiven Aufmerksamkeit wurde in einer Studie von Gießing et al. (2012) nicht bestätigt.

I.5 Abgeleitete Fragestellung und Hypothesen

Mit Hilfe des Elektroenzephalogramms ist es möglich ereigniskorrelierte Potentiale abzuleiten und so spezifische Veränderungen in präziser Zeitauflösung während einer Aufmerksamkeit fordernden Aufgabe zu messen. Die in der Einleitung diskutierte Literatur macht deutlich, dass Aufmerksamkeit in der Pathophysiologie von Rauchern eine entscheidende Rolle spielt. Durch die Bestimmung von Einzelnukleotid-Polymorphismen ist es heutzutage möglich, genetische Varianten zu bestimmen, die mit kognitiven Prozessen wie Aufmerksamkeit korrelieren.

Die im Abschnitt „Genetik“ zitierten Arbeiten sind weder zahlreich, noch führen sie zu einem einheitlichen Gesamtbild inwiefern das CHRNA4 Gen einen Einfluss auf Aufmerksamkeit und Rauchen hat.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Messung des ereigniskorrelierten Potentials N100 mittels EEG als Indikator für Aufmerksamkeit bei zwei Gruppen von Probanden die in Raucher und in Nichtraucher eingeteilt sind. Des Weiteren soll der Genotyp untersucht werden und auf eine Assoziation zwischen der N100 Komponente und dem Genotyp getestet werden.

I.5.1 Hypothesen

Nach dem erwähnten Modell der Aufmerksamkeitsfunktion ist die N100 Komponente bei Aufmerksamkeit erhöht (Thornton et al., 2007) und die Aufmerksamkeit durch den Einfluss von Nikotin erhöht (Übersicht siehe Heishman et al., 2010). Als neuroanatomisches Korrelat der Aufmerksamkeit dient in diesem Versuchsaufbau der frontale und parietale Kortex und die neurophysiologische Repräsentation dieser Regionen sind am ehesten die Elektroden Fz und Cz. Die Hypothese für das EKP N100 lautet demnach:

1. Die Amplitude der N100 als Indikator von Aufmerksamkeit ist bei Rauchern kleiner als bei Nichtrauchern.

Ob es Unterschiede der Genotypen gibt und diese mit der Amplitude der N100 korrelieren soll explorativ untersucht werden. Somit lautet die zweite Hypothese:

2. Die Amplitude der N100 ist mit dem Genotypen CHRNA4 der $\alpha 4\beta 2$ Untereinheit des nikotinischen Acetylcholinrezeptors assoziiert.

Weiterhin soll untersucht werden, ob die N100 Amplitude bei Rauchern mit

der Konsummenge und den Packungsjahren assoziiert ist und ob es einen modulierenden Einfluss von Alter und Geschlecht auf die N100 Amplitude gibt. Ebenfalls soll untersucht werden, ob es eine statistisch signifikante Verteilung der Mittelwerte der Konsummengen und der Packungsjahre auf die Genotypen gibt.

II. Material und Methoden

II.1 Raucher und Kontrollgruppe

II.1.1 Probandenrekrutierung

Die Probanden wurden ausschließlich randomisiert über Namenslisten des Einwohnermeldeamtes rekrutiert, um eine repräsentative Bevölkerungsgruppe zu ermitteln. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in der Psychiatrischen Klinik der Charité Berlin im Rahmen einer übergeordneten Studie. Diese von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte Multi-Center Studie fand in mehreren Zentren in Deutschland statt. Zu den weiteren Studienzentren gehörten die Städte Aachen, Bonn, Düsseldorf, Erlangen und Mainz. In einem telefonischen Vorgespräch (Prescreening) wurden die Probanden auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien befragt. Nach Ausschluss der Probanden im Prescreening beziehungsweise am Studientag im Screening mit Hilfe einer körperlichen Untersuchung und des strukturierten klinischen Interview SCID-I, einem Drogentest und einer CoHb-Messung, konnten letztendlich 121 Raucher und 220 Kontrollprobanden in die Stichprobe eingeschlossen werden.

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

Ausschlusskriterien für Raucher und Nichtraucher waren folgende: Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 6 Monate (Männer: regelmäßig mehr als 40 g reinen Alkohol/ Tag; Frauen: regelmäßig mehr als 20 g reinen Alkohol/ Tag), Substanzmissbrauch innerhalb der letzten 6 Monate, Abhängigkeiten (Drogen, Alkohol, Medikamente), Achse I-Störung innerhalb der letzten 6 Monate; Psychotherapie innerhalb der letzten sechs Monate, Schwere Seh- oder Hörbeeinträchtigung, Schwangerschaft, ZNS-relevante Medikation innerhalb der letzten 6 Monate (Cortison, Psychopharmaka), ZNS-relevante Erkrankung (Lebenszeit):

Hirnverletzungen, Epilepsie, Koma, Multiple Sklerose, Demenz, Hirninfarkt/ Schlaganfall, HIV, Migräne, wenn eine Medikation oder eine andere Behandlung erfolgt ist.

II.1.2. Beschreibung der untersuchten Stichprobe

Gruppe der Nichtraucher

In der Nichtrauchergruppe wurden insgesamt 220 Probanden untersucht, davon waren 111 Frauen und 109 Männer. Das Durchschnittsalter der Nichtraucher betrug $40,6 \pm 14,5$ Jahre. Der überwiegende Teil der Nichtraucher war rechtshändig (93,8 %). Die durchschnittliche Schulausbildung betrug 11,7 Jahre, die der gesamten Ausbildung 15 Jahre. Die Verteilung des Genotyps auf die Nichtraucher war wie folgt: C/C = 44, C/T = 98 und T/T = 78 Probanden.

Gruppe der Raucher im Vergleich zu den Nichtrauchern

Es wurden 121 Raucher untersucht, davon waren 64 Teilnehmer Frauen und 57 Männer. Die Rauchergruppe unterschied sich mit einem Altersdurchschnitt von $35,9 \pm 11,9$ Jahren signifikant von den Nichtrauchern ($T = 3,258$; $df = 290,193$; $p = 0,001$). In der Geschlechterverteilung zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen ($\chi^2 = 0,186$; $df = 1$; $p = 0,666$). Auch die Verteilung der Händigkeit unterschied sich zwischen Rauchern und Nichtrauchern nicht signifikant ($\chi^2 = 4,451$; $df = 2$; $p = 0,108$), von 97 Probanden lagen keine Information zur Händigkeit vor. Die Rauchergruppe unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe hinsichtlich der durchschnittlichen Schulausbildung in Jahren ($T = 1,771$; $df = 236,779$; $p = 0,078$), in der gesamten Ausbildungszeit (Schule und höhere Qualifikation) unterschieden sich die Gruppen jedoch signifikant voneinander ($T = 2,777$; $df = 338$; $p = 0,006$). Für je einen Probanden lagen keine auswertbaren Daten zur Schulausbildung und der gesamten Ausbildungszeit vor.

Die Häufigkeitsverteilung der drei Genotypen C/C, C/T und T/T (Raucher: C/C = 31, C/T = 60 und T/T = 30) wurden mit dem Chi-Quadrat-Test (zweiseitig) berechnet. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung in den beiden Gruppen ($\chi^2 = 4,351$; $df = 2$; $p = 0,114$).

Die Raucher rauchten zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich $14,2 \pm 9,6$ Zigaretten am Tag (CPD). Insgesamt kamen die Raucher auf 14,5 Packungsjahre (gerauchte Packungen täglich x Jahre des Rauchens), die Standardabweichung betrug 16,9 Packungsjahre. Die Gruppe der Raucher rauchte seit $15,4 \pm 10,6$ Jahren.

Zur Beschreibung des untersuchten Kollektivs siehe Tabelle 1.

	Nichtraucher (N = 220)	Raucher (N = 121)
Alter (Jahre) – Mittelwert (SD) ⁽¹⁾	40,6 (14,5)	35,9 (11,9)
Geschlecht ⁽²⁾ (m/w)	109/111	57/64
Händigkeit ⁽³⁾ (r/l/ambivalent); <i>fehlend</i> N = 97	150/6/4	72/8/4
Schulbildung ⁽⁴⁾ (Jahre)–Mittelwert (SD); <i>fehlend</i> N = 1	11,7 (1,5)	11,4 (1,6)
Gesamte Ausbildung ⁽⁵⁾ (Jahre)–Mittelwert (SD); <i>fehlend</i> N = 1	15 (1,9)	14,4 (1,8)
Genotyp ⁽⁶⁾ (CC/TC/TT)	44/98/78	31/60/30
(1) T= 3,258; df= 290,193; p= 0,001	(2) Chi ² = 0,186; df= 1; p= 0,666	(3) Chi ² = 4,451; df= 2; p= 0,108
(4) T= 1,771; df= 236,779; p= 0,078	(5) T= 2,777; df= 338; p= 0,006	(6) Chi ² = 4,351; df= 2; p= 0,114

Tabelle 1: Beschreibung des Probandenkollektivs. SD: Standardabweichung

II.2 Durchführung der Untersuchung und EEG Ableitung

II.2.1 Ablauf der Studie

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Berlin genehmigt und alle Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung durch die Studienbetreuer. Die Durchführung der Untersuchungen erfolgte nach einem standardisierten zeitlichen Ablaufplan an einem Tag in der Zeit von 9 Uhr bis 16 Uhr (ca. 6 Stunden/ Proband). Nach dem Screening mussten die Probanden im Rahmen der Datenerhebung eine Reihe von ausführlichen Fragebögen zu ihrem Rauchverhalten und demographischen Informationen ausfüllen. Zu den Fragebögen gehörten: Alcohol use disorder identification test, FTND, Questionnaire on smoking urges, DSM-IV Checkliste ADHS, Beck Depressions Inventar, Beschwerdeliste, State-Trait-Angstinventar, Fragebogen zum elterlichen Erziehungsverhalten, Tridimensional Personality Questionnaire, Pittsburgh Schlaf Qualitäts Index, NEO-Fünf-Faktoren-Inventar und PSS-14.

Es wurde eine für diese Studie zusammengestellte neuropsychologische Testbatterie (dazu gehörten folgende kognitive Tests: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, Trailmaking, Farbwörter-Test, Zahlenspanne, Blockspanne, Buchstaben-Zahlen-Test, Wortfindungstest, Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, Continuous Performance Test, Attention Network Test) durchgeführt. Die Auswertungen dieser Tests werden in dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt. Die Aufzeichnung des EEGs erfolgte bei allen Probanden zwischen 11.30 Uhr und 14 Uhr und erfolgte 1 bis 3 Stunden nach der letzten Zigarette. Danach folgte eine Mittagspause (Nahrungsaufnahme von ungefähr 600 Kilokalorien) und das Ausfüllen der verbliebenen Fragebögen. Im Ablauf des Tages wurden mehrere Speichelproben

entnommen. Zum Abschluss des Studientages zwischen 14 Uhr und 16.30 Uhr wurde den Probanden Blut zur genetischen Untersuchung sowie zur Bestimmung von metabolischen Markern abgenommen.

II.2.2 Das Elektroenzephalogramm

Die EEG-Ableitung fand in einem elektromagnetisch abgeschirmten Raum statt. Die Probanden saßen in einem bequemen Sessel mit Armlehnen und Nackenrolle. Sie wurden instruiert, die Augen zu schließen, sich zu entspannen und möglichst wenig zu bewegen. Abgeleitet wurde mit einer 32 Elektroden enthaltenden EEG-Haube (Electrocap, ECI Inc.) nach dem erweiterten 10-20-System (zusätzliche Elektroden waren: FC1, FC2, FC5, FC6, T1, T2, CP5, CP6, PO9 und PO10). Die Elektrode zur Kontrolle von Augenbewegungen wurde 1 cm lateral des linken Augenrands angebracht. Als Referenzelektrode während der Aufnahme diente die Cz Elektrode, als Erdung die Fz Elektrode. Die Leitfähigkeit aller Elektroden lag unter 10 Kilo Ohm. Die Aufnahme des EEGs erfolgte mit einem Pentium-III Personal-Computer und dem EEG-System ‚Neuroscan SynAmps Modell 5083‘. Die Abtastrate betrug 500 Hertz (Hz). Die akustischen Stimuli wurden von einem Pentium-I Personal-Computer mit einer ‚Creative Labs Soundblaster 16‘-Soundkarte erzeugt und binaural über einen Kopfhörer dem Probanden zugeleitet. Alle elektronischen Gerätschaften sowie der Untersucher befanden sich in einem vom Probanden getrennten Raum. Durch ein Fenster bestand Sichtkontakt. Zuerst wurde eine 5-minütige Ruhe-EEG Messung durchgeführt. Anschließend folgte nach kurzer Erholungspause die Präsentation des akustisch evozierten Potentials N100 mittels einer Auditory Oddball Aufgabe. Bei dieser Aufgabe wurden Töne mit zwei unterschiedlichen Tonhöhen binaural und einer Lautstärke von 83 dB Schalldruckpegel (SPL) dargeboten. Davon waren insgesamt 175 häufige akustische Doppelstimuli von 40 ms Dauer (einschließlich Anstiegs- und Abfallzeit von je 10 ms, mit 500 ms Interstimulusintervall, Rechtecksignale 1 ms Dauer pro Klick) und 55 seltene Töne zur Vigilanzkontrolle (40 ms Dauer). Der seltene, ereignisrelevante Stimulus war ein Sinuston von 2000 Hz, der häufige, nicht-ereignisrelevante Stimulus war ein Sinuston von 1500 Hz. Die Probanden sollten auf den ereignisrelevanten Ton schnellstmöglich und richtig durch Anklicken der linken Maustaste reagieren. Die Reihenfolge der Töne war (pseudo-) randomisiert und das durchschnittliche Interstimulusintervall lag zwischen 1500 – 4600 ms.

II.2.3 Auswertung der EEG Daten und die Ermittlung des EKP N100

Bei der Auswertung der EEG Daten wurden Amplituden größer $\pm 100 \mu\text{V}$ in einem der 32 Kanäle als Artefakte gewertet und von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Diese erfolgte

halbautomatisch unter visueller Kontrolle an den Elektroden Fz (frontocentral) und Cz (centro-central). Es kam mindestens zu 30 Artefakt freien und korrekt beantworteten ereignisrelevanten Stimuli von insgesamt 55. Es gab keinen Unterschied zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern. Danach erfolgte die Segmentierung der Daten (Segmentlänge: 80 ms Prästimulus bis 120 ms Poststimulus, die am meisten negative Amplitude), die digitale Filterung (highpass-Filter: 0,3 Hz, 24 dB/ Octave, Roll-off, Notch-Filter: 50 Hz), eine Nulllinienkorrektur anhand des Prästimulusintervalls und die Mittelung der Einzelsegmente.

II.3 Auswertung genetischer Daten

Die Blutentnahme erfolgte mit dem Vacutainer-System, es wurden 2 x 9 ml Blut (A und B Probe) in EDTA Röhrchen von jedem Probanden aus der Kubitalvene entnommen. Alle Proben wurden bis zum Transport bei -20 °C gelagert und anschließend an das Cologne Center for Genomics der Kölner Universität zur genetischen Analyse versandt. Die elektrophoretische Auftrennung, Fluoreszenzdetektion und Datenanalyse wurde mit einem automatischen Sequenziergerät (TaqMan, PE Applied Biosystems, Foster City, California, USA) durchgeführt. Die verwendeten Primer waren die von den Herstellern zur Verfügung gestellten Taqman MGB Proben und Primer. Mithilfe dieses Verfahrens werden sämtliche Schritte in einem einzelnen automatisierten Vorgang bearbeitet. Es beruht auf der Detektion von festgelegten Genotypen mittels einer hochauflösenden Laserkamera. Auf einem vorgefertigten Chip sind die einzelnen Felder von Arrays mit einzelsträngigen DNA-Stücken beschichtet. Durch die Zugabe der mit einem Fluoreszenzfarbstoff markierten Untersuchungsproben binden diese bei komplementärer Basenabfolge an die DNA auf dem Chip. Dieser Vorgang wird Hybridisierung genannt und ist Allel-spezifisch. Die so entstehenden Mischfarben können durch Intensität, Wellenlänge und ihre Position durch die Laserkamera detektiert werden und so in den entsprechenden Genotyp übersetzt werden.

Der SNP rs1044396 wurde als funktionaler Ausdruck des CHRNA4 Gens gewählt. Die Genotypisierung erfolgte mit der SNP Probenentnahme. Alle Laboruntersuchungen erfolgten blind ohne das Kennen des Fall-Kontroll-Status. Die Proben wurden mit dem GeneAmp PCR System 9700 thermocyclers (Applied Biosystems) amplifiziert. Die allelische Diskriminierung erfolgte über die Messung der Fluoreszenzintensität der Darstellung am Endpunkt der Polymerasekettenreaktion, hierfür wurde das ABI Prism 7900 HT System und die SDS software Version 2.1 (Applied Biosystems) verwendet.

II.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik Softwarepaket SPSS V17.0. Für Mittelwertvergleiche wurde der T-Test und für Häufigkeitsvergleiche der Chi-Quadrat-Test verwendet. Zur Testung des Einflusses von festen Faktoren und Kovariaten auf abhängige Variablen wurde eine univariate Kovarianzanalyse (ANCOVA), bei Vorliegen mehrerer abhängiger Variablen eine multivariate Kovarianzanalyse (MANCOVA) verwendet. Der Kolmogorov-Smirnov Test diente der Überprüfung auf Normalverteilung, der Levene-Test der Überprüfung auf Varianzhomogenität.

Die graphische Darstellung der N100 Amplitude erfolgte im Vergleich der Untersuchungsgruppen und des Genotyps per Boxplot. Diese Art der Darstellung wurde gewählt, da in ihr insbesondere vielfältige Informationen über die Verteilung der Werte transportiert werden können. Der schwarze Balken in der Mitte der Kästen repräsentiert den Median. Der obere Rand des Kastens steht für das dritte Quartil, der untere für das erste Quartil. Somit liegen 50% der Fälle innerhalb der Kästen. Die über senkrechte Linien mit den Kästen verbundenen Querbalken repräsentieren den größten und den kleinsten Wert der Gruppe, abgesehen von Ausreißern und Extremwerten.

Ausreißer sind Fälle, die zwischen 1,5 und 3 Kastenlängen vom oberen bzw. unteren Kastenrand entfernt liegen. Sie sind in dem Diagramm mit einem Kreis (°) gekennzeichnet. Extremwerte liegen mehr als drei Kastenlängen vom oberen bzw. unteren Kastenrand entfernt und sind durch einen Stern (*) dargestellt.

Korrelationen zwischen den N100 Amplituden und den klinischen Parametern wurden mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson und des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Die graphische Darstellung erfolgte per Streudiagramm.

Die graphische Darstellung der Verteilung der Mittelwerte auf die Genotypen erfolgte per Balkendiagramm. Die Fehlerbalken zeigen einen Standardfehler von ± 1 an.

Statistische Signifikanz wurde angenommen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% ($p < 0,05$).

III. Ergebnisse

III.1 Die N100 Amplitude im Gruppenvergleich

Der Vergleich der mittels Elektroenzephalogramm ermittelten N100 Amplituden an den beiden Zielelektroden zwischen Rauchern und Nichtrauchern erfolgte durch eine multivariate Kovarianzanalyse (MANCOVA) mit der jeweiligen Amplitude als abhängige Variable, der Gruppenzugehörigkeit als Einflussfaktor sowie den Kovariaten Alter und Geschlecht.

In Tabelle 2 sind die Mittelwerte der ermittelten Amplituden für Nichtraucher und Raucher wiedergegeben.

	Nichtraucher	Raucher	F	df	P
N100 Fz	-12,9 ± 5,8	-12,8 ± 5,6	0,036	1	0,850
N100 Cz	-15,6 ± 6,6	-15,6 ± 6,4	0,007	1	0,933

Tabelle 2: Mittelwerte der N100 Amplituden (μV) mit Standardabweichung

III.1.1 Überprüfung auf Normalverteilung und Varianzenhomogenität

Bei der Überprüfung der Verteilungsform der Amplitudenmittelwerte in den zwei Elektroden mit dem Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest (KSA) ergaben sich sowohl an der Fz Elektrode ($Z = 0,821$; $p = 0,511$) als auch an der Cz Elektrode ($Z = 0,902$; $p = 0,389$) keine Hinweise auf eine deutliche Abweichung von der Normalverteilung.

Der Levene-Test auf Gleichheit der Varianzen zeigte Varianzenhomogenität der Amplituden an beiden Zielelektroden (Fz: $F = 0,697$; $p = 0,404$; Cz: $F = 0,834$; $p = 0,362$).

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse des Levene Test auf Varianzenhomogenität wiedergegeben.

	F	df1	df2	Sig.
N100 Fz peak	,697	1	339	,404
N100 Cz peak	,834	1	339	,362

Tabelle 3: Levene's Test auf Varianzenhomogenität

III.1.2 Fz Elektrode im Gruppenvergleich

Bei der berechneten MANCOVA der N100 Amplituden an der Fz Elektrode ergab sich kein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit (Raucher gegenüber Nichtrauchern) auf die N100 Amplitude ($F = 0,404$; $df = 1$; $p = 0,526$). Die graphische Darstellung der Verteilung der N100 Amplitude an der Elektrode Fz im Gruppenvergleich in einem Boxplot ist in Abbildung 4 zu finden.

Die Kovariaten Alter ($F = 5,812$; $df = 1$; $p = 0,016$) und Geschlecht ($F = 3,867$; $df = 1$; $p = 0,050$) zeigten im gerechneten Modell einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable.

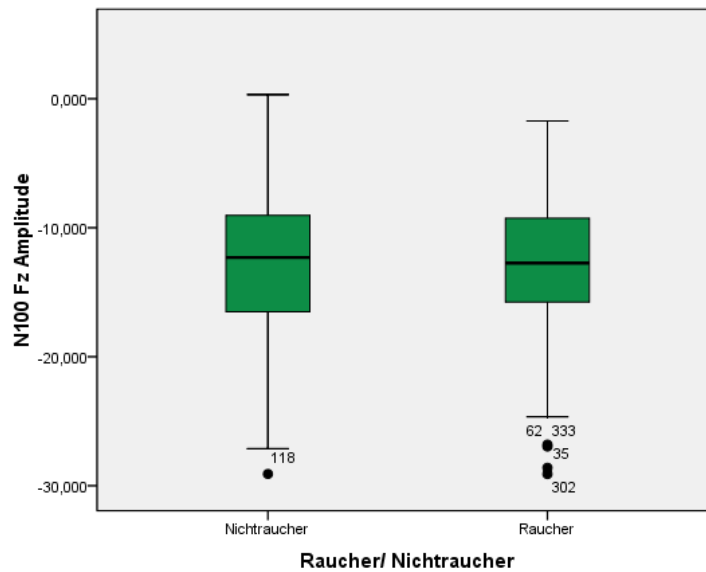


Abbildung 4: N100 Amplitude (μV) an der Fz Elektrode im Gruppenvergleich

III.1.3 Cz Elektrode im Gruppenvergleich

Bei der berechneten MANOVA der N100 Amplituden an der Cz Elektrode ergab sich kein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit (Raucher gegenüber Nichtrauchern) auf die N100 Amplitude ($F = 0,062$; $df = 1$; $p = 0,804$). Die graphische Darstellung der Verteilung der N100 Amplitude an der Elektrode Cz im Gruppenvergleich erfolgte in einem Boxplot in Abbildung 5.

Die Kovariaten Alter ($F = 3,408$; $df = 1$; $p = 0,066$) und Geschlecht ($F = 1,227$; $df = 1$; $p = 0,269$) zeigten im gerechneten Modell keinen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable.

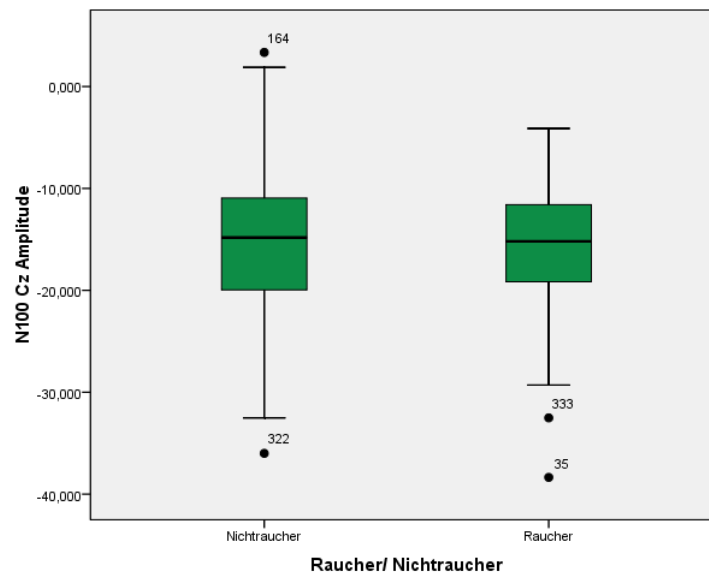


Abbildung 5: N100 Amplitude (μV) an der Cz Elektrode im Gruppenvergleich

III.2 Die N100 Amplitude in Abhängigkeit des Genotyps

Der Vergleich der mittels Elektroenzephalogramm gewonnenen N100 Amplitude an den Elektroden Fz und Cz zwischen Rauchern und Nichtrauchern als Kontrollen erfolgte durch multivariate Kovarianzanalysen an den beiden Zielelektroden mit dem jeweiligen Amplituden als abhängige Variable, der Gruppenzugehörigkeit und dem Genotyp als Einflussfaktoren sowie den Kovariaten Alter und Geschlecht.

In Tabelle 4 sind die Mittelwerte der ermittelten Amplituden für Nichtraucher und Raucher in Abhängigkeit des Genotyps wiedergegeben.

	Nichtraucher			Raucher		
	CC	CT	TT	CC	CT	TT
N100 Fz	-13,632	-12,411	-13,126	-12,768	-12,675	-13,025
N100 Cz	-16,741	-15,614	-14,796	-14,524	-16,742	-14,475

Tabelle 4: Mittelwerte der N100 Amplituden (μV)

III.2.1 Fz Elektrode in Abhängigkeit des Genotyps

Bei der berechneten MANCOVA der N100 Amplituden an der Fz Elektrode ergab sich kein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit (Raucher gegenüber Nichtrauchern) auf die N100 Amplitude ($F = 0,642$; $df = 1$; $p = 0,424$). Es ergab sich kein signifikanter Einfluss des Genotyps (C/C, C/T, T/T) auf die N100 Amplitude an der Elektrode Fz ($F = 0,175$; $df = 2$; $p = 0,839$). Es kam in der Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und des Genotyps zu keinem

signifikanten Einfluss auf die N100 Amplitude an der Elektrode Fz ($F = 0,310$; $df = 2$; $p = 0,734$).

Die Kovariate Alter ($F = 5,493$; $df = 1$; $p = 0,020$) zeigte einen signifikanten Einfluss und die Kovariate Geschlecht ($F = 3,735$; $df = 1$; $p = 0,054$) zeigte im gerechneten Modell einen grenzwertig signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable.

Abbildung 6 stellt die Verteilung der Amplituden an der Fz Elektrode in einem Boxplot dar.

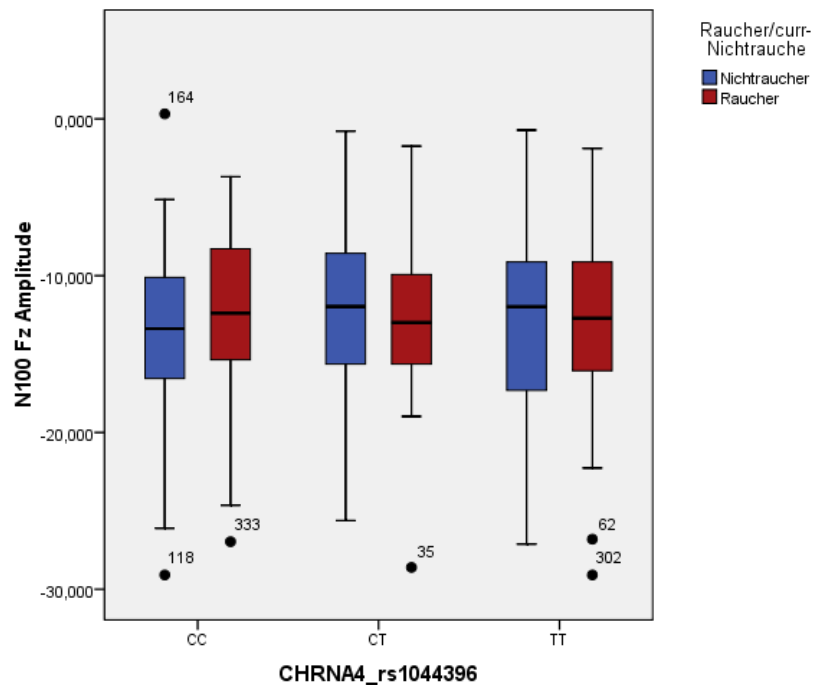


Abbildung 6: Die Verteilung der N100 Amplituden (μV) an der Elektrode Fz in Abhängigkeit des Genotyps und im Gruppenvergleich.

Der Einfluss des Geschlechts wird in Abbildung 7 dargestellt. Es wird deutlich, dass die weiblichen Probanden eine signifikant größere N100 Amplitude an der Elektrode Fz als männliche Probanden vorweisen.

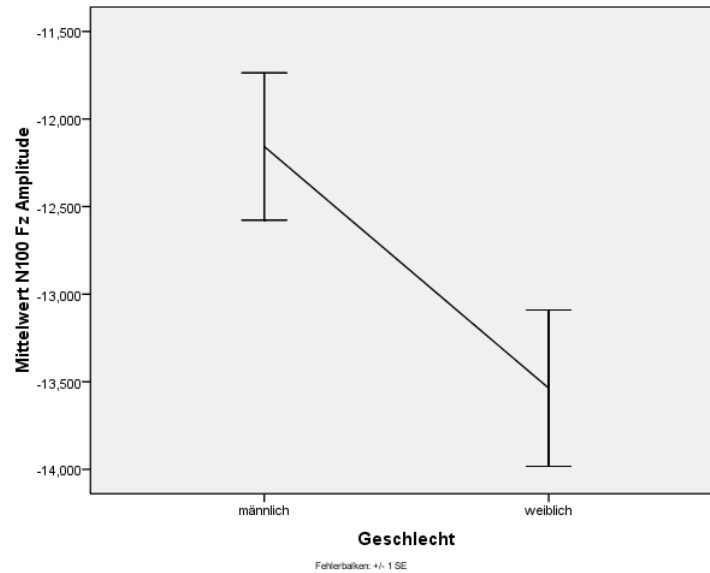


Abbildung 7: Geschlechterverteilung der Amplituden (μV) an der Fz Elektrode, Fehlerbalken ± 1 Standardfehler (SE)

Der signifikante Einfluss des Alters auf die N100 Amplitude an der Fz Elektrode wurde mit der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson für die Variable Alter (in Jahren) und der Variable N100 Amplituden überprüft. Das Ergebnis zeigt eine positive Korrelation ($r = 0,139$; $p = 0,010$), die Darstellung erfolgte in Abbildung 8 in einem Streudiagramm.

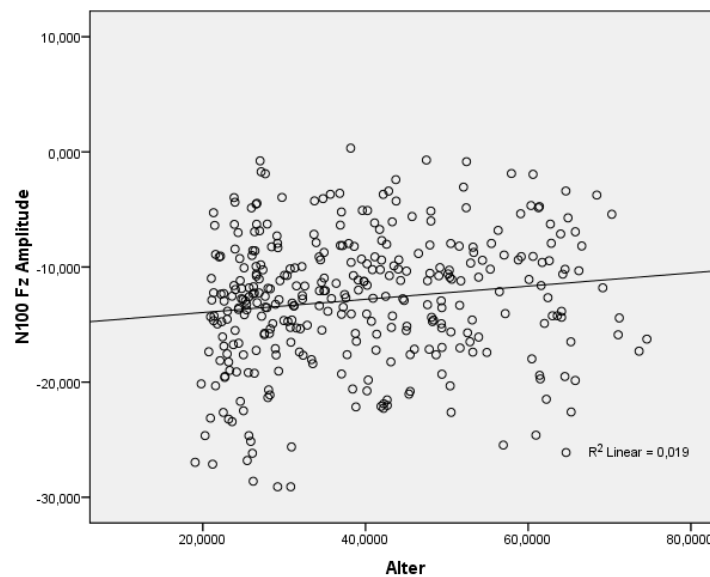


Abbildung 8: Streudiagramm der Amplituden (μV) an der Fz Elektrode und des Alters in Jahren

III.2.2 Cz Elektrode in Abhängigkeit des Genotyps

Bei der berechneten MANCOVA der N100 Amplituden an der Cz Elektrode ergab sich kein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit (Raucher gegenüber Nichtrauchern) auf die N100 Amplitude ($F = 0,962$; $df = 1$; $p = 0,327$). Es ergab sich kein signifikanter Einfluss des Genotyps (C/C, C/T, T/T) auf die N100 Amplitude an der Elektrode Cz ($F = 1,983$; $df = 2$; $p = 0,139$). Es konnte auch in der Interaktion der Gruppenzugehörigkeit und des Genotyps kein signifikanter Einfluss auf die N100 Amplitude an der Elektrode Cz gezeigt werden ($F = 1,786$; $df = 2$; $p = 0,169$).

Die Kovariate Alter ($F = 4,042$; $df = 1$; $p = 0,045$) zeigte im gerechneten Modell einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable und die Kovariate Geschlecht ($F = 1,542$; $df = 1$; $p = 0,215$) zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable.

Abbildung 9 stellt die Verteilung der Amplituden an der Cz Elektrode in einem Boxplot dar.

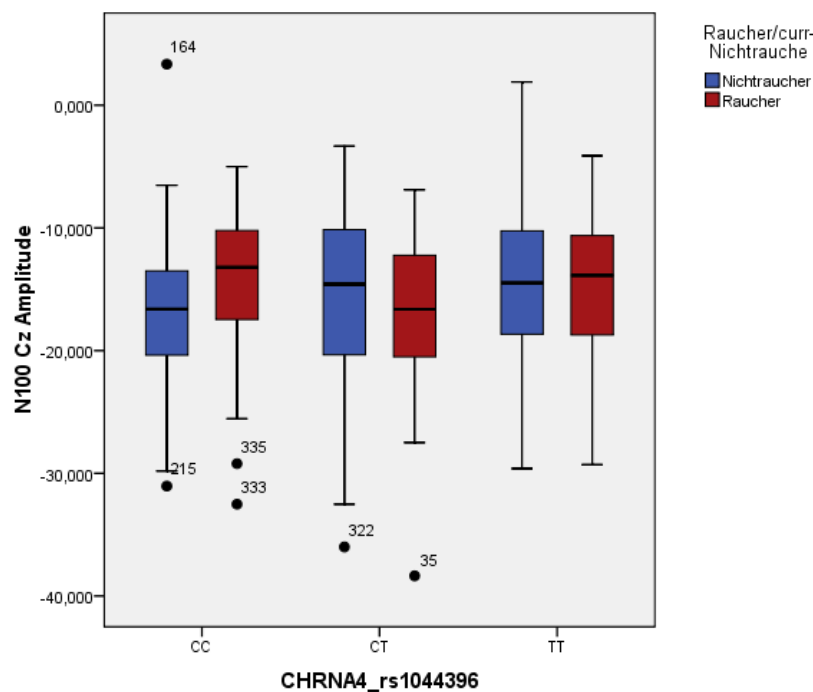


Abbildung 9: Die Verteilung der N100 Amplituden (μV) an der Elektrode Cz in Abhängigkeit des Genotyps und im Gruppenvergleich.

Der signifikante Einfluss des Alters auf die N100 Amplitude an der Cz Elektrode wurde mit der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson für die Variable Alter (in Jahren) und der Variable N100 Amplituden überprüft. Das Ergebnis zeigt eine positive Korrelation ($r = 0,107$; $p = 0,049$), die Darstellung erfolgte in Abbildung 10 in einem Streudiagramm.

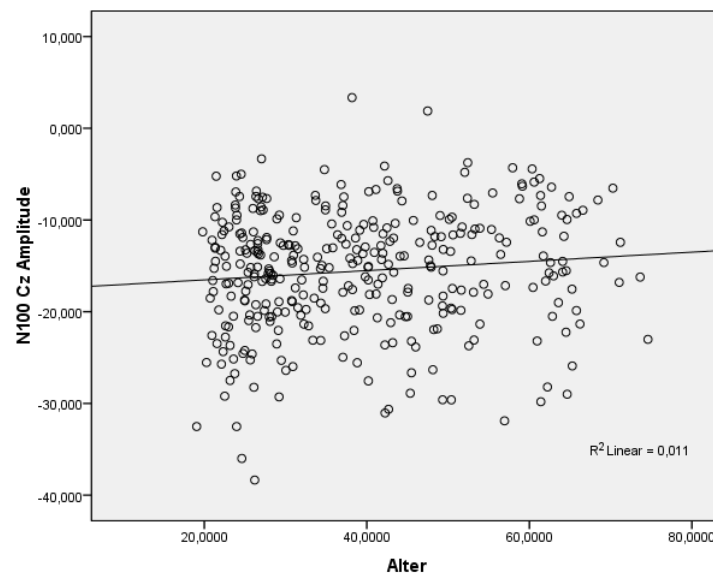


Abbildung 10: Streudiagramm der Amplituden (μV) an der Cz Elektrode und des Alters in Jahren

III.3 Korrelationen zu klinischen Parametern

Zunächst erfolgte bei allen Daten eine Überprüfung auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Anpassungstests. Der KSA für die Verteilung der gerauchten Zigaretten pro Tag brachte einen Z-Wert von 0,135 bei $p < 0,001$. Der Z-Wert für die Verteilung der Packungsjahre war 0,196 bei $p < 0,001$. Folglich konnte nicht von einer Normalverteilung der Werte ausgegangen werden und es wurden für diese Parameter Rangkorrelationen nach Spearman gebildet.

III.3.1 Die N100 Amplituden und klinische Parameter

III.3.1.1 N100 und Rauchintensität

Die Rauchintensität wurde mit Hilfe der aktuell gerauchten Zigaretten pro Tag ermittelt. Es lagen von insgesamt 117 Rauchern auswertbare Daten vor. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang der Amplitude an der Fz Elektrode zu der Rauchintensität konnte nicht gezeigt werden ($r_s = 0,078$; $p = 0,403$). Auch an der Cz Elektrode ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Amplituden und der Rauchintensität ($r_s = 0,066$; $p = 0,481$).

III.3.1.2 N100 und Packungsjahre

Für die Packungsjahre lagen bei 108 Rauchern Daten vor, die in die Berechnung mit eingegangen sind. Die Korrelation an der Fz Elektrode erbrachte zwar kein statistisch signifikantes Ergebnis, zeigte jedoch einen Trend ($r_s = 0,167$; $p = 0,085$). Die graphische Darstellung des Zusammenhangs erfolgt mit einem Streudiagramm in Abbildung 11. An der Elektrode Cz war der Zusammenhang nicht signifikant ($r_s = 0,094$; $p = 0,333$).

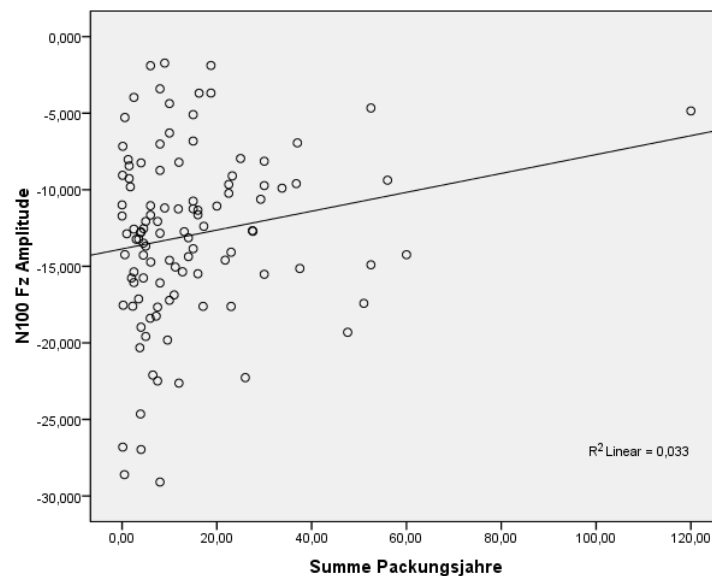


Abbildung 11: Streudiagramm der Packungsjahre und der N100 Amplitude (μV) an der Fz Elektrode, Gruppe der Raucher, $N = 108$.

III.4 Klinische Parameter und der Genotyp

Um die Mittelwertvergleiche für die klinischen Parameter Zigaretten pro Tag und Packungsjahre in der Gruppe der Raucher für die einzelnen Genotypen zu berechnen wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Zunächst erfolgte bei allen Daten eine Überprüfung auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Anpassungstests. Es ergaben sich keine wesentlichen Abweichungen von der Normalverteilung. Der Levene Test auf Varianzhomogenität zeigte Gleichheit der Varianzen.

III.4.1 Der Genotyp und Zigaretten pro Tag

Bei der berechneten ANOVA zeigte sich keine überzufällige Verteilung der Mittelwerte für Zigaretten pro Tag auf die Genotypen ($F = 0,400$; $df = 2$; $p = 0,671$). Zur graphischen Darstellung der Verteilung der Mittelwerte auf den Genotyp in einem Balkendiagramm siehe Abbildung 12.

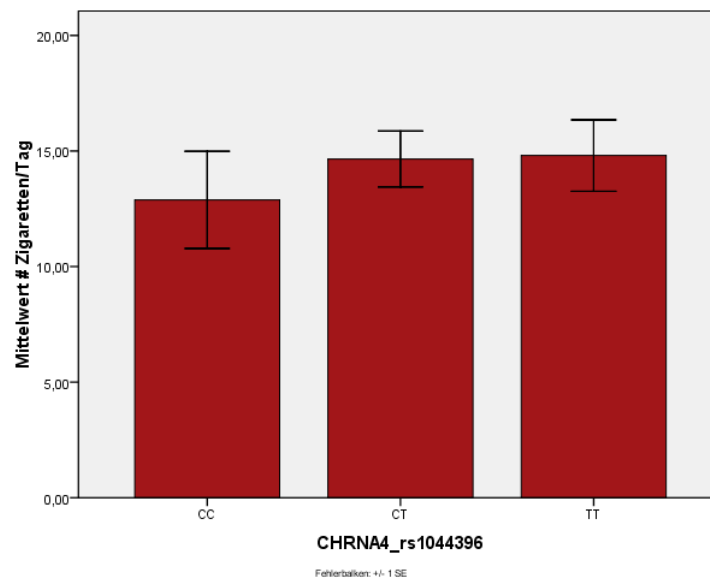


Abbildung 12: Verteilung der Zigaretten/ Tag auf die Genotypen, Fehlerbalken ± 1 Standardfehler (SE)

III.4.2 Der Genotyp und Packungsjahre

Bei der berechneten ANOVA zeigte sich keine signifikante Verteilung der Mittelwerte der Packungsjahre auf die Genotypen ($F = 0,567$; $df = 2$; $p = 0,569$). Die graphische Darstellung der Verteilung auf den Genotyp erfolgte in einem Balkendiagramm in Abbildung 13.

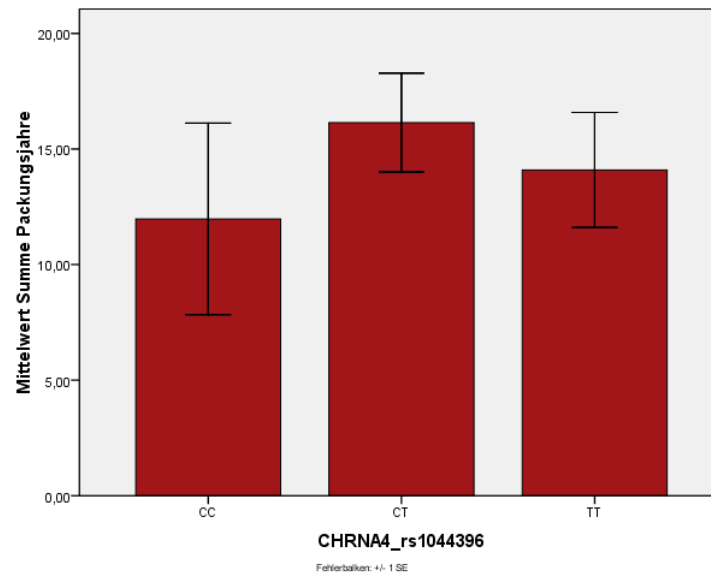


Abbildung 13: Verteilung der Packungsjahre auf die Genotypen, Fehlerbalken ± 1 Standardfehler (SE)

IV. Diskussion der Ergebnisse

VI.1 Die N100 Amplitude im Gruppenvergleich

Im Vergleich der elektroenzephalographisch ermittelten N100 Amplituden an der Elektrode Fz unterschieden sich Raucher nicht signifikant von den Nichtrauchern ($F = 0,404$; $df = 1$; $p = 0,526$). Der Mittelwert lag bei $-12,8 \pm 5,6 \mu\text{V}$ für die Raucher ($N = 121$) und $-12,9 \pm 5,8 \mu\text{V}$ für die Nichtraucher ($N = 220$). Auch der Vergleich der N100 Amplituden an der Elektrode Cz ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern ($F = 0,062$; $df = 1$; $p = 0,804$). Der Mittelwert lag bei $-15,6 \pm 6,4 \mu\text{V}$ für die Raucher ($N = 121$) und $-15,5 \pm 6,6 \mu\text{V}$ für die Nichtraucher ($N = 220$). Hypothese 1 muss damit negativ beantwortet werden.

Die Hypothese der verbesserten kognitiven Leistung und der selektiven Aufmerksamkeit durch Rauchen und Nikotin ist wie in der Einleitung beschrieben einerseits durch subjektive Wahrnehmung der Raucher beschrieben und andererseits durch objektive Studien mehrfach bestätigt worden. Die uneinheitlichen Untersuchungsmethoden und die Schwierigkeit, Prozesse des zentralen Nervensystems unabhängig voneinander zu messen, erschweren es erheblich, eindeutige Aussagen zu treffen. Dennoch sind mittlerweile durch das Vorliegen von vielen Studien eindeutige Aussagen zu Aufmerksamkeit fordernden Prozessen und die Wirkung von Nikotin möglich.

Der Einfluss von Aufmerksamkeit auf die N100 Komponente ist vielfach untersucht (Hillyard et al., 1973) und die Beeinflussung der selektiven und anhaltenden Aufmerksamkeit durch Nikotin sowohl in Rauchern als auch in Nichtrauchern mehrfach nachgewiesen worden (Übersicht Heishman et al., 2010).

Das Oddball Paradigma, in dem Probanden auf einen seltenen Reiz reagieren müssen, der innerhalb einer Reihe von Standardreizen dargeboten wird, ist eine häufig angewendete Methode bei der Messung von EKPs die kognitive Flexibilität, Inhibition, selektive Aufmerksamkeit und eine schnelle Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit erfordert. Eine systematische Untersuchung des Einflusses von Nikotin auf akustisch evozierte Potentiale wie die N100 gibt es bisher nicht.

Die in der Einleitung vorgestellten Studien kamen zu uneinheitlichen Ergebnissen hinsichtlich der Wirkung von Nikotin auf die N100 Amplitude. Unter anderem ist dies auf sehr unterschiedliche Studiendesigns zurückzuführen. Die Untersuchungen der Studie von Knott et al.

(1986) wurden an 16 weiblichen Raucherinnen durchgeführt. Die Hälfte der Probanden durfte vor der Untersuchung rauchen, die andere Hälfte musste für mindestens 10 Stunden abstinert sein. Somit waren die Probandinnen möglicherweise durch akute Entzugssymptome beeinträchtigt. Hendricks et al. (2006) berichteten, dass es innerhalb von 30 Minuten bis zu 2 Stunden nach dem Einsetzen von Entzugssymptomen zu einer Leistungsminderung kommt. Um diesen Einfluss zu minimieren wurden in die Metaanalyse von Heishman et al. (2010) lediglich Studien eingeschlossen, bei denen Raucher maximal 2 Stunden vorher ihre letzte Zigarette rauchen konnten, dies führt typischerweise nicht zu oben genannten Effekten (Parrott et al., 1996). In unserer Studie war es erlaubt, vor den Messungen eine letzte Zigarette zu rauchen und auch in der Mittagspause durfte bei Verlangen geraucht werden. Von einem Leistungsdefizit der Raucher durch Entzug ist demnach nicht auszugehen. Auch in der Studie von Guney et al. (2008) erfolgten die Messungen nach mehr als 3 Stunden Abstinenz. Die Oddball Aufgabe, welche ähnlich unserem Versuchsaufbau war, wurde an 32 Raucher und 32 Nichtrauchern durchgeführt. Die Studien von Harkrider und Hedrick (2005), Knott et al. (2006) und Martin et al. (2009) haben den Vorteil, eine placebokontrollierte Untersuchung mit Nikotinapplikation mittels Kaugummis durchgeführt zu haben, dies wurde bereits von Heishman et al. (1994) in ihrer ersten Metaanalyse empfohlen.

Es wurden entweder nur Raucher oder Raucher und Nichtraucher getestet. Keines der Ergebnisse deutete auf eine Veränderung der N100 Amplitude durch den Einfluss von Nikotin hin. Es ist zu bemerken, dass die erwähnten Studien lediglich eine Probandenzahl von 10 bis 29 Probanden maßen, dies sind relativ kleine Fallzahlen. Die signifikant kleine Amplitude der ereigniskorrelierten Potentiale macht jedoch normalerweise eine große Stichprobengröße notwendig um Unterschiede richtig messen zu können (Luck, 2005).

Der weitaus überwiegende Anteil der Studien über den Einfluss von Nikotin auf die Aufmerksamkeit wurde mit uneinheitlichen Tests und bildgebenden Verfahren durchgeführt. Ein positiver Einfluss konnte nachgewiesen werden und ist aufgrund von Ergebnissen der Metaanalyse von Heishman et al. (2010) als echte Leistungsförderung zu werten. Da diese Effekte auch bei nikotinnaiven Nichtrauchern zu beobachten sind, ist es möglich, dass die Leistungsverbesserung von Nikotin ein Grund dafür ist mit dem Rauchen zu beginnen. Der Einfluss auf das Belohnungssystem wurde jedoch auch in Zusammenhang mit dem Aufrechterhalten des Abhängigkeitsverhaltens diskutiert. Rauchen kann die durch Entzugssymptome induzierte Leistungsminderung umkehren (Heishman et al., 1994), ebenso wird dieser Effekt bei dem Gebrauch von NRTs und anderen Medikamenten während eines

Aufhörversuchs beobachtet (Henningfield et al., 2009). Dies ist ein Grund dafür, die Konzentrationsschwierigkeiten eher als Rückfallfaktoren und als Grund für die Schwierigkeiten beim Aufhören zu sehen und nicht als Ursache des Rauchbeginns. Die Erörterung dieser Frage ist jedoch schwierig, da eine direkte Testung von Probanden im Anfangsstadium der Nikotinabhängigkeit nicht möglich ist, denn eine Gruppe von jungen Leuten für eine Longitudinalstudie zum Rauchen zu animieren und dann zu schauen unter welchen psychophysiologischen Bedingungen die Menschen abhängig werden ist aus ethischen Gründen schwer realisierbar.

In Gegensatz zu den Daten die darauf hinweisen, dass Nikotin kognitive Prozesse durch eine erhöhte neuronale Aktivität positiv beeinflusst, deuten neuere Untersuchungen darauf hin, dass es bei nikotininduzierter Aufmerksamkeitsverbesserung zu einer neuronalen Deaktivierung kommt (Hahn et al., 2007). Es wurde diskutiert, dass Nikotin die hochfrequente neuronale Aktivität synchronisiert und exzitatorische und inhibitorische Prozesse in einigen Hirnregionen beeinflusst. Solche Überlegungen lassen sich auch auf das EEG übertragen. Demnach müsste die Nikotinapplikation zu einer Verminderung der N100 Amplitude führen, da es durch eine Synchronisierung der neuronalen Aktivität zu verminderter Transmitterausschüttung kommt und gleichzeitig zu einer Leistungsverbesserung. Ist diese Hypothese richtig, so ist es möglich, dass in unserem Versuchsaufbau ein kognitives Defizit der Rauchergruppe durch die während der Testung zugeführte Menge an Nikotin ausgeglichen wurde und ein Unterschied der N100 Amplitude nicht messbar war.

Die relative örtliche Ungenauigkeit des EEGs, die auf Kosten der hohen zeitlichen Auflösung geht, trägt möglicherweise dazu bei keine signifikanten Unterschiede der N100 Amplitude in unserem Versuchsaufbau nachweisen zu können. Gießing et al. (2012) zeigten eine orts- und aufgabenabhängige neuronale Aktivierung mittels funktioneller MRT. Mit unserer Methode ist eine so genaue Unterscheidung der Aktivität in den einzelnen Regionen nicht möglich. Es ist weiterhin zu bemerken, dass Gießing et al. (2012) in ihrer Studie keinen Zusammenhang mit dem Rauchstatus der Probanden finden konnten. Ebenso wurde als möglicher Einflussfaktor der APOE4 Genotyp als Kovariate berücksichtigt, ein signifikanter Effekt wurde hierfür nicht nachgewiesen.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Raucherstatus keinen signifikanten Effekt auf die N100 Amplitude hat. Ob dieses Ergebnis valide ist, ist durch zukünftige Studien zu belegen.

IV.1.1 Die N100 und das Geschlecht

Die Kovariate Geschlecht ($F = 3,867$; $df = 1$; $p = 0,050$) zeigte im gerechneten Modell einen signifikanten Einfluss auf die N100 Amplitude an der Elektrode Fz, an der Elektrode Cz ($F = 1,227$; $df = 1$; $p = 0,269$) erreichte dieser Effekt keine Signifikanz. Dieses Ergebnis war nach aktueller Studienlage zu erwarten. Eine hinreichende Erklärung gibt es für den Geschlechterunterschied bisher nicht. Es wird vermutet, dass die inhibitorischen Mechanismen unterschiedlich funktionieren, da die Unterschiede des Gatings nicht auf neurophysiologische Unterschiede der Generatoren zurückzuführen sind. Einen Einfluss der Hormone beziehungsweise des Zyklus scheint nicht die Ursache für eine höhere Amplitude bei Frauen zu sein, ein Einfluss der Neurotransmitter wird diskutiert, ist jedoch auf Ergebnisse weiterer Studien angewiesen.

IV.1.2 Die N100 und das Alter

Einen signifikanten Einfluss der Kovariate Alter zeigte sich an der Fz Elektrode ($F = 3,867$; $df = 1$; $p = 0,016$), an der Cz Elektrode konnte keine statistische Signifikanz beobachtet werden ($F = 1,227$; $df = 1$; $p = 0,269$). Eine generelle Beobachtung wissenschaftlicher Untersuchungen evozierter Potentiale für das Alter ist eine mit zunehmendem Alter verminderte Amplitude und verzögerte Latenz. Obwohl nicht alle Studien zu demselben Ergebnis kamen, ist dieses Ergebnis durch hirnmorphologische Veränderungen im Alterungsprozess zu erklären. Diese Veränderungen sind im Kindes- und Jugendalter besonders ausgeprägt, lassen sich jedoch auch im Laufe der Lebensspanne weiter beobachten.

IV.2 Die N100 Amplitude und der Genotyp

Es kam in der Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und des Genotyps zu keinem signifikanten Einfluss auf die N100 Amplitude an der Elektrode Fz ($F = 0,310$; $df = 2$; $p = 0,734$). Es konnte in der Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und des Genotyps kein signifikanter Einfluss auf die N100 Amplitude an der Elektrode Cz gezeigt werden ($F = 1,786$; $df = 2$; $p = 0,169$). Hypothese 2 muss damit ebenfalls negativ beantwortet werden.

Der stärkste Genotyp Effekt wurde für visuelle Orientierungsaufgaben in bildgebenden Studien mit funktionellem MRT nachgewiesen. Diese Effekte wurden hauptsächlich mit visuellen Reorientierungsaufgaben gemessen, in denen die Probanden auf richtige, neutrale oder falsche Hinweise einen Zielreiz erkennen mussten. Die einzige mir bekannte Studie, in der das Elektroenzephalogramm und die N100 Amplitude als Korrelat für die Aufmerksamkeitsleistung

in Zusammenhang mit unserem Genotyp benutzt wurde, ist die in der Einleitung erwähnte Studie von Espeseth et al. (2007). In dieser Studie hatten die T/T Allelträger bei einer auditorischen Oddball Aufgabe eine signifikant höhere Amplitude an der frontalen Elektrode als Probanden mit einem C-Allel, die Durchführung ähnelte unserem Versuchsaufbau. Eine überzufällige Verteilung der Raucher auf einen Genotyp wurde hier genau wie bei uns nicht gefunden.

Obwohl die genaue Funktion des CHRNA4 Gens weiterhin unklar ist und Raum für Diskussion lässt, kann man die Ergebnisse der bekannten Studien zu dem rs1044396 SNP zusammenfassend und vereinfachend wie folgt beschreiben.

Eine stärkere neuronale Aktivierung in aufmerksamkeitsfordernden Aufgaben zeigen T/T Allelträger sowohl im EKP N100 (Espeseth et al., 2007) und in fMRT Darstellungen (Winterer et al., 2007). Kürzere Reaktionszeiten wurden in uneinheitlichen kognitiven Tests in der Mehrzahl der Studien für C/C Allelträger nachgewiesen (Greenwood et al., 2005, 2009, Parasuraman et al., 2005, Reinvang et al., 2009). In einer Studie an chinesischen Männern wurden solche als nikotinabhängigkeitsgefährdet beschrieben, die homozygot für das C Allel waren (Feng et al., 2004). Espeseth et al. (2010) argumentierten, basierend auf den Ergebnissen von Greenwood et al. (2005), dass T/T Träger möglicherweise eine größere Antwort auf unerwartete Ereignisse haben, und dies wahrscheinlich an einer erhöhten Sensitivität der Rezeptoren liege. Weiter schlossen Sie aufgrund der genannten Ergebnisse auf eine bessere Aufmerksamkeit der T/T Träger und unterstützen somit die Theorie von Evans und Drobos (2008), dass die für Nikotinabhängigkeit vulnerablen T/T homozygoten Allelträger durch die Applikation von Nikotin ihre von Natur aus schlechtere Aufmerksamkeit verbessern und sich somit selbst medizierten.

Im Gegensatz dazu steht die Argumentation von Gießing et al. (2012). Diese beschreiben die Probanden mit dem T/T Genotyp als die Gruppe mit einem kognitiven Defizit im Sinne einer schlechteren Aufmerksamkeit. Basierend auf den Ergebnissen der genannten Studien, hatten die Probanden schlechtere Testergebnisse und verlängerte Reaktionszeiten, die homozygot für das T Allel waren. Auch hatte die Gruppe mit diesem Genotyp eine erhöhte Aktivität in den entsprechenden Hirnarealen oder eine erhöhte N100 Amplitude im EEG. Wie bereits erwähnt, zielen neuere Ansätze darauf hin, dass eine erhöhte Aktivität in der Bildgebung nicht eine Leistungsverbesserung darstellt, sondern dass eine erhöhte Feuerungsrate der Neuronen benötigt wird, um ein gleiches Level an Leistungsfähigkeit zu erreichen.

Die Arbeitsgruppe von Gießing geht von einer unterschiedlichen Rekrutierung einzelner Hirnareale bei den Genotypgruppen aus. Der Unterschied der neuronalen Aktivität scheint im Vergleich von falschen und richtigen Hinweisen in einer Hinweis-Zielerkennungsaufgabe wie beispielsweise dem CPT besonders in temporoparietalen Regionen durch Nikotin vermindert zu sein, welche in reorientierender Aufmerksamkeit eine Rolle spielen (Corbetta et al., 2008). Diese waren auch in der Studie von Gießing et al. (2012) signifikant mit dem Genotyp assoziiert, jedoch zeigten hier C/C Homozygote insbesondere im mittleren Temporallappen eine größere Differenz und die T/T Homozygoten im oberen Temporallappen. Des Weiteren zeigte sich die größte Aktivität bei falschen Hinweisen, das heißt in den Fällen, in denen die größte Aufmerksamkeit und Reorientierung gefordert war. Diese Ergebnisse unterstützen die Theorie, dass mehr Arbeitsleitung auch mehr Aktivierung bedeutet und ein weniger an Aktivität ein geringerer Arbeitsaufwand repräsentiert. Dies geht mit den Ergebnissen der Studien zur Aufmerksamkeit von Rauchern, die in der Metaanalyse von Heishman et al. (2010) untersucht wurden, einher.

Gießing et al. (2012) schlugen zwei unterschiedliche Interpretationen ihrer Ergebnisse vor. Entweder T/T und C/C homozygote Allelträger aktivierten innerhalb der temporoparietalen Region verschiedene Areale mit derselben Funktion oder alternativ, die jeweilige temporoparietale Hirnregion hat eine unterschiedliche Funktion und die Personen behelfen sich mit Genotyp bezogenen Strategien. Die unterschiedlichen funktionellen Verbindungen des mittleren und oberen temporalen Gyrus zu anderen Hirnregionen während der Verarbeitung von Aufgaben unterstützen eher die zweite Theorie (Gießing et al., 2012).

Da die Aktivität sehr spezifisch für einzelne Hirnregionen zu sein scheint, ist wie bereits erwähnt, unsere Methode der elektroenzephalographischen Abbildung der neuronalen Aktivität zu ungenau beziehungsweise Bedarf möglicherweise eine Auswertung von zusätzlichen Einzelelektroden. Ebenso wurden in unserem Versuchsaufbau die EEG Messungen mit einem Doppelstimulusparadigma durchgeführt, bei dem es galt, auf einzelne Töne mit einer motorischen Antwort zu reagieren. Eine ähnliche Studie zu akustischer Aufmerksamkeit und dem relevanten Genotyp ist mir nicht bekannt. Weiterführende Studien könnten klären, ob ein Einfluss von akustischen Aufmerksamkeitsaufgaben auf die neuronale Aktivität ähnlich der Untersuchungen zur visuellen Aufmerksamkeit ist.

Des Weiteren ist zu erwähnen, dass Gießing et al. (2012) den Einfluss des Raucherstatus auf den Genotyp als Kovariate mit in die Untersuchungen einbezogen haben und hierfür genau wie in unseren Ergebnissen keinen Effekt nachweisen konnten.

In der Studie von Parasuraman et al. (2005) kam es insbesondere zu einem Genotyp Effekt und einer verbesserten Aufmerksamkeitsleistung mit einer steigenden Anzahl an C Allelen, wenn das ISI sehr lang war (2000 ms). Hingegen konnten keine so eindeutigen Ergebnisse erzielt werden, wenn das ISI kurz war (500 ms). In unserem Versuchsaufbau waren die ISI ähnlich der langen ISI in den Versuchen von Parasuraman et al., hatten allerdings unterschiedlich lange Interstimulusintervalle. Es ist möglich, dass wir bei der Wahl eines einheitlichen ISI einen Effekt des Genotyps hätten zeigen können. Um die Ergebnisse replizieren zu können, ist es sinnvoll eine Folgestudie mit einem ISI durchzuführen, dass dem der Studie von Parasuraman et al. gleicht. Bei der Wahl eines einheitlichen ISI ist allerdings bei einer längeren Versuchsdauer der Effekt der Habituation zu beachten.

In einer Vielzahl der genannten Studien wurden zur Messung der Aufmerksamkeit Reorientierungsaufgaben genutzt (Übersicht Heishman, 2010). In unserer während der EEG Aufzeichnungen durchgeführten Aufgabe ging es lediglich darum, auf einen dargebotenen Reiz im Sinne einer Ja/ Nein Entscheidung zu reagieren. Dies erfordert einerseits die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit über längere Zeit aufrecht zu erhalten, also Alertness, und andererseits selektive Aufmerksamkeit, um mittels einer Orientierungsreaktion auf den richtigen Zielreiz reagieren zu können. Diese Systeme sind, wie in der Einleitung beschrieben, regional und funktionell abzugrenzen von der exekutiven Funktion, welche in Reorientierungsaufgaben benötigt wird. Die Vielzahl an unterschiedlichen Untersuchungsmethoden macht es einerseits möglich, diese Systeme voneinander unterscheidbar und bewertbar zu machen, andererseits erschwert es den Vergleich von Studien. Um die vorliegenden Studien und Hypothesen zu verfestigen ist es sinnvoll, unter Anlehnung an die bereits vorhandenen Konzepte neue Studien zu erarbeiten und bewährte Methoden an großen Probandengruppen durchzuführen. Insbesondere ist dies für unsere Ergebnisse interessant, da die vorliegende Studie die bisher größte Probandenzahl hinsichtlich der N100 Amplitude und des Genotyps bei Rauchern und Nichtrauchern darstellt und somit eine gewisse Aussagekraft besitzt.

Vossel et al. (2011) haben in ihrer Studie eine Hinweis-Zielerkennungsaufgabe mit einem Oddball-Paradigma verbunden und zeigten, dass Raucher eine reduzierte Daueraufmerksamkeit

im Gegensatz zu den Nichtrauchern hatten. Dies zeigte sich durch eine Verschlechterung der Leistung über die Dauer des Versuchs. Dies zeigte sich in einer stärkeren Deaktivierung in den entsprechenden Hirnarealen, wie beispielsweise des visuellen Kortex, und zusätzlich eine höhere Rekrutierung des rechten Gyrus supramarginalis. Eine Auswertung unserer Daten hinsichtlich der Daueraufmerksamkeitsleistung könnte weitere Aufschlüsse darüber geben, ob sich die N100 Amplitude im Verlauf des Versuchs verändert, und ob sich diese Veränderung bei Rauchern und Nichtrauchern unterscheidet.

Die einzige mir bekannte Studie, die bisher einen Zusammenhang des SNP rs1044396 und Rauchen herstellen konnte, ist eine ausschließlich an chinesischen Männern durchgeführte Studie. Alle anderen mir bekannten genetischen Studien konnten zwar, wie in der Einleitung dargestellt, signifikante Zusammenhänge der Acetylcholinrezeptoren finden, der von uns getestete Genotyp blieb in sämtlichen Untersuchungen nicht signifikant. Da sich der Genotyp in verschiedenen ethnischen Gruppen sehr unterschiedlich verteilt, ist das Ergebnis der Studie von Feng et al. (2004) mit Vorsicht zu betrachten und nicht einfach auf die in unserer Studie getestete Probandengruppe europäischer Herkunft zu übertragen. Nach aktuellem Stand scheint der von uns betrachtete SNP keinen direkten Zusammenhang mit dem Phänotyp Rauchen zu haben.

IV.3 Korrelationen zu klinischen Parametern

In sämtlichen von uns betrachteten klinischen Parametern konnte keine Korrelation zu den Amplituden hergestellt werden. Da bereits die Hauptrechnungen in unserer Untersuchung keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen N100 Amplitude einerseits und Genotyp andererseits und dem Rauchverhalten herstellen konnten, war eine Korrelation zu den klinischen Parametern ebenfalls nicht zu erwarten.

IV.4 Diskussion der Methoden

Mit der großen Anzahl von insgesamt 341 Probanden ist unsere Studie die größte mir bekannte Nikotinstudie, die den Einfluss von Nikotin und Aufmerksamkeit auf die N100 Amplitude untersucht hat. Eine Fallzahl in dieser Größenordnung ist stark genug um zufällige Ergebnisse zu minimieren und den sehr kleinen Unterschied in der N100 Amplitude durch Aufmerksamkeitsprozesse darstellen zu können, sofern einer vorhanden ist.

Die EEG Messung wurde an Rauchern 1 bis 3 Stunden nach der letzten Zigarette durchgeführt, dadurch ist der direkte Effekt der letzten Zigarette minimal, es bestanden jedoch noch keine Entzugserscheinungen. Somit ist der Einfluss von Entzugssymptomen einerseits auszuschließen,

andererseits eine Quantifizierung der zugeführten Menge Nikotin nicht möglich. Dies ist als Mangel der Studie zu werten, da mit der kontrollierten Gabe von Nikotin die Effekte vergleichbarer wären. Auch ist kein Vergleich der Raucher untereinander möglich, da es in diesem Versuchsaufbau keine Placebokontrolle gibt und somit nicht der Effekt von Nikotin innerhalb der Raucher beurteilt werden kann. Ebenso ist in unserem Versuchsaufbau nicht berücksichtigt, welchen Einfluss Nikotin auf nikotinnaive Probanden hat.

Es ist möglich, dass ein Leistungsdefizit in unserem Versuchsaufbau durch den beliebigen Zigarettenkonsum maskiert war. Wie in dem oben erwähnten Modell würde dies durch eine verbesserte Synchronisierung der neuronalen Aktivität bei den Rauchern zu einer Verminderung der N100 Amplitude im Enzephalogramm kommen und eine normalerweise erhöhte Amplitude nicht identifizierbar machen.

Ein denkbares Studiendesign, indem die Effekte von Nikotin an Rauchern und Nichtrauchern direkt miteinander verglichen werden könnten ist beispielsweise eine placebokontrollierte Studie. Zur Erörterung der Effekte von Aufmerksamkeit und der N100 bei Rauchern sind weiterführende Studien notwendig, die dies berücksichtigen und eine ausreichend große Fallzahl einbeziehen.

Die Verteilung des Genotyps war in den Gruppen ausgeglichen, ein verzerrtes Ergebnis durch eine ungleiche Verteilung in den Gruppen kann damit ausgeschlossen werden.

Das in unserer Versuchsreihe verwendete Doppelstimulusparadigma ist eine häufig angewendete Methode zu Erfassung von EKPs. Die akustische Stimulation wurde mit stets demselben Stimulations-Paradigma durchgeführt, wodurch die Stimulusintensität und die Tondauer über den gesamten Aufzeichnungszeitraum gleich blieben. Demzufolge ist nicht von einer Beeinflussung der Messungen durch physikalische Reizeigenschaften auszugehen.

Von einer Beeinflussung der Amplituden durch „Gating“-Effekte der Bewegungen der oberen Extremität durch das Anklicken der linken Maustaste als Antwort auf den ereignisrelevanten Stimulus ist nicht auszugehen, da unter motorischer Vorbereitung von Bewegungen eines Fingers lediglich die Beeinflussung früher kortikaler evozierter Potentiale des gleichen Fingers gezeigt wurde (Tapia et al. 1987).

Das EEG ist eine sehr ungenaue örtliche Darstellung der Vorgänge im Zentralnervensystem. Es ist jedoch eine recht preiswerte Methode um kortikale Aktivität auf dargebotene Reize bei einer Großzahl an Probanden durchzuführen und EKPs zu ermitteln. Die sehr genaue zeitliche

Auflösung macht es möglich, die Prozesse im Millisekunden-Bereich zu erfassen und zu beurteilen. Im Gegensatz hierzu steht die sehr kostspielige und zeitaufwendige Möglichkeit, neuronale Prozesse mittels fMRT darzustellen. Mit dieser Methode ist es zwar möglich, eine präzise örtliche Ermittlung der Aktivität zu erfassen und strukturelle Verbindungen zu anderen Hirnarealen darzustellen, eine große Anzahl an Probanden wie in unserer Studie ist meistens jedoch nicht zu erreichen.

Weiterführende Schlussfolgerungen ließen sich durch eine Studie erbringen, in der an einer Probandengruppe sowohl ein EEG sowie ein fMRT durchgeführt würden. Hierdurch wäre ein direkter Vergleich der mittels EEG und fMRT erfassten Daten möglich und Ergebnisse eindeutiger zuzuordnen.

IV.5 Ausblick

Die bisher wirksamste und gängigste Therapie der Nikotinabhängigkeit ist die Nikotinersatztherapie. Pharmakologische Studien konnten eine verbesserte Wirksamkeit von Acetylcholinagonisten gegenüber diesen Methoden belegen, die Ergebnisse sind jedoch weiterhin nicht zufriedenstellend in der Langzeitwirkung der Rauchentwöhnung. Die Entwicklung neuerer Medikamente beruht im Wesentlichen auf einem unvollständigen Verständnis der Pathophysiologie der Rolle von Acetylcholinrezeptoren in der Nikotinabhängigkeit. Durch das Auffinden von Suszeptibilitätsgenen und den funktionalen einzelnukleotid Polymorphismen, die entweder einen direkten Einfluss auf die Anfälligkeit für das Rauchen haben oder einen Einfluss auf die Endophänotypen von Rauchen, ist es in Zukunft möglich, pharmakologische Substanzen zu entwickeln, die direkt an den relevanten Rezeptoren, oder besser noch an den relevanten Subtypen der Rezeptoren ansetzen. Hierdurch ist es vielleicht möglich, deutlich effektivere Medikamente zu entwickeln als dies heutzutage der Fall ist.

Unsere Untersuchung kann die Theorie der verminderten Aufmerksamkeit von Rauchern mithilfe des EEGs zwar nicht unterstützen, dennoch gibt es eine Vielzahl an Studien, die diese Theorie mit anderen Methoden bestätigen konnten. Der von uns gewählte SNP ist signifikant mit Aufmerksamkeit in Zusammenhang gebracht worden, ein Zusammenhang mit dem Rauchverhalten ist weniger eindeutig. Ein dysfunktionaler Acetylcholinrezeptor bei Rauchern ist in GWAS mit vielversprechenden Ergebnissen als möglicher Lösungsansatz präsentiert worden. In zukünftigen Studien sollten SNPs des Acetylcholinrezeptorgens, die bereits signifikant mit dem Rauchen in Verbindung gebracht worden sind, in Untersuchungen zur Aufmerksamkeit berücksichtigt werden.

Ob der Phänotyp der N100 Amplitude hilfreich in der Detektion von nikotinabhängigem Verhalten ist, bleibt mit unserer Untersuchung ebenfalls ungeklärt, die Ergebnisse deuten jedoch auf keine relevante Veränderung der Amplitude bei Rauchern im Gegensatz zu Nichtrauchern hin. Diese Methode ist hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit zu überprüfen und gegebenenfalls anzupassen.

Die Diagnose der Nikotinabhängigkeit wird allein durch klinische Befunde erhoben, da einerseits ein pathophysiologischer Mechanismus fehlt und diagnostische Verfahren wie genetische Bestimmung oder bildgebende Verfahren hohe Kosten verursachen und gering verfügbar sind.

Wenn bestimmte Genotypen bekannt sind, die zu Nikotinabhängigkeit führen können, ist es denkbar, dass in Zukunft bei anamnestischer Anfälligkeit eine Genotypbestimmung zu einer frühen Detektion dieser Menschen führt. Diese Gruppe könnte insbesondere von Medikamenten profitieren, die an den relevanten Rezeptoren ansetzen und somit eine präventive beziehungsweise frühzeitige Therapie ermöglicht. Insbesondere Studien in der Anfangsphase der Abhängigkeit wären hilfreich, um Prozesse des ZNS besser verstehen zu können.

V. Zusammenfassung

Es gibt eine Vielzahl an Hinweisen, dass Acetylcholinrezeptoren mit ihren unterschiedlichen Ausprägungen der Rezeptorsubtypen eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der Abhängigkeitsentwicklung und Aufrechterhaltung von Nikotinabhängigkeit spielen. Hierzu gehören pharmakologische Untersuchungen mit Acetylcholinrezeptor-Agonisten, Tiermodelle, Genomweite Assoziationsstudien, bildgebenden Methoden, die die Aktivierung durch Nikotin im ZNS darstellen und die Forschungsergebnisse zu der Rolle der Acetylcholinrezeptoren im Aufmerksamkeitsnetzwerk.

Die Aufzeichnung ereigniskorrelierter Potentiale mittels Elektroenzephalogramm macht eine zeitlich präzise Darstellung von Prozessen des Zentralnervensystems als Repräsentation der Aufmerksamkeitsleistung möglich. Bisherige Untersuchungen sind weder zahlreich noch ergibt sich ein einheitliches Bild, inwiefern die Amplitude der N100 Komponente bei Rauchern verändert ist.

Die weitreichend anerkannten Auswirkungen von Aufmerksamkeitsprozessen auf die N100 Amplitude und die vielfach nachgewiesene Steigerung der Aufmerksamkeitsleistung durch Nikotin machen diese Komponente zu einer geeigneten Methode für die Messung der Aufmerksamkeitsleistung bei Rauchern und Nichtrauchern.

Wir untersuchten 341 gesunde Probanden von denen 121 Raucher und 220 Nichtraucher waren. Es erfolgte die Aufzeichnung des ereigniskorrelierten Potentials N100 während eines Oddball Paradigmas und die Auswertung der Amplitude an den zwei Zielelektroden Fz und Cz. Zusätzlich erfolgte die Genotypisierung des CHRNA4 Gens mit den drei unterschiedlichen Ausprägungen C/C, C/T und T/T.

Des Weiteren wurden soziodemographische und neuropsychologische Daten mithilfe von Fragebögen und standardisierten kognitiven Tests erhoben und mit den Amplituden assoziiert.

Die N100 Amplituden waren an der Fz und Cz Elektrode im Vergleich von Rauchern und Nichtrauchern nicht signifikant unterschiedlich. Auch der Genotyp zeigte im Gruppenvergleich keine signifikante Assoziation zu den Amplitudenwerten. Die Kovariate Alter war signifikant mit der N100 Amplitude an beiden Elektroden assoziiert und die Kovariate Geschlecht zeigte an der Fz Elektrode eine signifikant größere Amplitude bei Frauen.

Keine Korrelation zwischen der N100 Amplitude und den klinischen Parametern erreichte statistische Signifikanz.

Ob der T-C Polymorphismus des CHRNA4 Gens ursächlich für den Einfluss der Genexpression über veränderte Bindung der Transmitterregulatoren durch verändertes Splicing, Faltung oder Stabilität der Desoxyribonukleinsäure (DNS) ist oder ob der Polymorphismus lediglich mit einem anderen kausalen Polymorphismus gekoppelt ist, ist bisher nicht geklärt. Ausreichende Belege, dass das CHRNA4 Gen einen Einfluss auf das Rauchverhalten hat, gibt es bisher nicht und bleibt weiterhin Gegenstand der Forschung. Jedoch deuten Genomweite Assoziationsstudien daraufhin, dass der hier untersuchte Genpolymorphismus eher eine indirekte Rolle in der Nikotinabhängigkeit spielt.

Die vorliegende Studie stellt die bisher größte Probandengruppe dar, an der die Amplitude der N100 Komponente als Korrelat für Aufmerksamkeitsleistung bei Rauchern untersucht wurde. Unter Versuchsbedingungen, in denen Raucher nicht unter Entzugssymptomen litten, konnte kein Unterschied der Amplitude in Rauchern und Nichtrauchern festgestellt werden. Die Fragestellung, ob die N100 bei Nichtrauchern und Rauchern durch Nikotin verändert ist, ließe sich beispielsweise mithilfe einer placebokontrollierten Studie ermitteln.

VI. Abkürzungsverzeichnis

VI.1 Allgemeine Abkürzungen

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätssyndrom
ADNFLE	autosomal dominante Nocturnal Front Lobe Epilepsy
AEP	Akustisch evoziertes Potential
ANOVA	Univariate analysis of Variance (Univariate Varianzanalyse)
ANCOVA	Univariate analysis of Covariance (Univariate Kovarianzanalyse)
CO	Kohlenmonoxid
CPD	Cigarettes per day (Zigaretten pro Tag)
CPT	Continuous performance test
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FTND	Fagerström test for nicotine dependence (Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit)
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPA-Achse	Hypothalamic-pituitary-adrenocortical-axis (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse)
IPN	Interpedunculus Nucleus (Nukleus Interpedunkularis)
ISI	Interstimulusintervall
KI	Konfidenzintervall
KSA	Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest
MANCOVA	Multivariate analysis of Covariance (Multivariate Kovarianzanalyse)
NAc	Nucleus Accumbens
nAChR	nikotinischer Acetylcholinrezeptor
ND	Nicotine dependence (Nikotinabhängigkeit)
NRT	Nicotine Replacement Therapy (Nikotinersatztherapie)
PET	Positronen-Emissionstomographie

PFC	Prefrontal Cortex (präfrontaler Kortex)
PN	Processing negativity
RR	relatives Risiko
RT	Reaction time (Reaktionszeit)
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-Disorders (Strukturiertes klinisches Interview für DSM Störungen)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SNP	Singlenucleotidpolymorphism (Einzelnukleotidpolymorphismus)
SNpc	Substantia nigra pars compacta
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SPL	Sound Pressure Level (Schalldruckpegel)
VTA	Ventrales tegmentales Areal
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentralnervensystem

VI.2 Einheiten

°C	Grad Celsius
μV	Mikrovolt
dB	Dezibel
Hz	Hertz
kb	Kilobasen
ml	Milliliter
ms	Millisekunden
s	Sekunden

VII. Literaturverzeichnis

Al Abisi, M. (2006). Hypothalamic-pituitary-adrenocortical response to psychological stress and risk for smoking relapse. *Int. Journal Psychophysiology*, 59: 218-227.

Alcaini, M., Giard, M.H., Thevenet, M., Pernier, J. (1994): Two separate frontal components in the N1 wave of the human auditory evoked response. *Psychophysiology*, 31: 611-615.

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed text revision. American Psychiatric Association, Washington.

Amos, C.I., Wu, X., Broderick, P., et al. (2008). Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet*, 40: 616-622.

Balfour, D.J., Benwell, M.E., Birrell, C.E., Kelly, R.J., Al-Aloul, M. (1998). Sensitization of the mesoaccumbens dopamine response to nicotine. *Pharmacol, Biochem Behav*; 59: 1021 – 30.

Balfour, D.J., Fagerstrom, K.O. (1996). Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther*, 72: 51– 81.

Batra, A. “Leitlinie Tabakentwöhnung”. AWMF online, Leitlinien der Dt. Ges. für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht) und der Dt. Ges. für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), 2004.

Beiser, D.G., Hua, S.E., Houk, J.C. (1997). Network models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol*, 7(2): 185-90.

Benes, F.M. (2000). Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Research Review*, 31(2-3): 251-269.

Benowitz, N.L. (1999). Nicotine addiction. *Prim Care*, 26: 611-631.

- Benowitz, N.L. (2008). Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther*, 83: 531-541.
- Bergen, A.W., Korzak, J.F., Weissbecker, K.A., Goldstein, A.M. (1999). A genome –wide search for loci contributing to smoking and alcoholism. *Genet Epidemiolo* 17(1): 55-60.
- Berke, J.D., Hyman, S.E. (2000). Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron*, 25: 515– 32.
- Berrettini, W., Yuan, X., Tozzi, F., et al. (2008). Alpha-5/alpha-3 nicotinic receptor subunit alleles increase risk for heavy smoking. *Mol Psychiatry*, 13: 368-373.
- Birbaumer, N., Schmidt, R.F. (2003). *Biologische Psychologie*. 5. Auflage, Springer Berlin Heidelberg.
- Brook, J.S., Saar, N.S., Zhang, C., Brook, D.W. (2008). Familial and non-familial smoking: Effects on smoking and nicotine dependence. *Drug Alcohol Depend*, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.11.003.
- Cahill, K., Stead, L.F., Lancaster, T. (2012). Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 4: CD006103.
- Caporaso, N., Gu, F., Chatterjee, N., et al. (2009). Genome-Wide and Candidate Gene Association Study of Cigarette Smoking Behaviors. *PLoS ONE*, 4(2): e4653. doi:10.1371/journal.pone.0004653.
- Charpentier, E., Barneoud, P., Moser, P., Besnard, F., Sgard, F. (1998). Nicotinic acetylcholine subunit mRNA expression in dopaminergic neurons of the rat substantia nigra and ventral tegmental area. *Euroreport*, 9: 3097–101.
- Combi, R., Dalpra, L., Tenchini, M.L., Ferini-Strambi, L. (2004). Autosomal dominant nocturnal frontal epilepsy- a critical overview. *J Neurol*, 251(8): 923-934.

Corbetta, M., Shulman, G.L. (2002). Control of goal directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3): 201-215.

Corbetta, M., Kincade, J.M., Ollinger, J.M., McAvoy, M.P., Shulman, G.L. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature Neuroscience*, 3(3): 292-297.

Corbetta, M., Patel, G., Shulman, G.L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, 58: 306–324.

Cornuz, J., Zwahlen, S., Jungi, W.F., et al. (2008). A vaccine against nicotine for smoking cessation: a randomized controlled trial. *PLoS*, 3: e3547.

Corrigall, W.A., Franklin, K.B., Coen, K.M., Clarke, P.B. (1992). The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (Berlin)*, 107: 285–9.

Coull, J.T. (1998). Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog Neurobiol*, 55: 343-361.

Dani, J.A., De Biasi, M. (2001). Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 70: 439 –446.

Dingledine, R., Kelly, J.S. (1977). The brain stem stimulation and the acetylcholine invoked inhibition of neurons in the feline nucleus reticularis thalami. *Journal of physiology*, 271: 135–154.

Espeseth, T., Greenwood, P.M., Reinvang, I., et al. (2006). Effects of APOE and CHRNA4 on attention and white matter volume in healthy middle-aged and older adults. *Cognitive, Affective & Behavioural Neuroscience*, 6: 31-43.

Espeseth, T., Endestad, T., Rootwelt, H., Reinvang, I. (2007). Nicotine receptor gene CHRNA4 modulates early event-related potentials in auditory and visual oddball target detection tasks. *Neuroscience*, 147: 974–985.

Espeseth, T., Sneve, M.H., Rootwelt, H., Laeng, B. (2010). Nicotinic Receptor Gene CHRNA4 Interacts with Processing Load in Attention. *PLoS ONE* 5(12): e14407. doi:10.1371/journal.pone.0014407.

Evans, D.E., Drobles, D.J. (2008). Nicotine self-medication of cognitive attentional processing. *Addict Biol*, 14: 32–42.

Fan, J., Gu, X., Guise, K.G., (2009). Brain and cognition. *Science Direct*, 70: 209-220.

Faraone, S.V., Su, J., Taylor, L., et al. (2004). A novel permutation testing method implicates sixteen nicotinic acetylcholine receptor genes as risk factors for smoking in schizophrenia families. *Hum Hered*, 57: 59-68.

Feng Y, Niu T, Xing H, et al. (2004) A common haplotype of the nicotine acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene is associated with vulnerability to nicotine addiction in men. *American Journal of Human Genetics*, 75: 112–121.

Ferrari, R., Le Novère, N., Picciotto, M.R., Changeux, J.P., Zoli, M. (2002). Acute and long-term changes in the mesolimbic dopamine pathway after systemic or local single nicotine injections. *Eur J Neuroscience*, 15: 1810-1818.

Flores, C.M., Rogers, S.W., Pabreza, L.A., Wolfe, B.B., Kellar, K.J. (1992). A subtype of nicotinic cholinergic receptor in rat brain is composed of alpha 4 and beta 2 subunits and is up-regulated by chronic nicotine treatment. *Mol Pharmacol*, 41:31–7.

Fowler, J.S., Logan, J., Wang, G.J., et al. (2005). Comparison of monoamine oxidase a in peripheral organs in nonsmokers and smokers. *J Nucl Med*, 46: 1414-1420.

Gallinat, J., Hegerl, U. (1994). Dipole source analysis. Linking scalp potentials to their generating neuronal structures. *Pharmacopsychiatry*, 27: 52-53.

Gallinat, J., Mulert, C., Bajbouj, M., et al. (2002). Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia. *NeuroImage*, 17: 110-127.

Gelernter, J., Liu, X., Hesselbrock, V., et al. (2004). Results of a genomwide linkage scan: support for chromosomes 9 and 11 loci increasing risk for cigarette smoking. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 128B: 94-101.

Giessing, C., Neber, T., Thiel, C.M. (2012). Genetic variation in nicotinic receptors affects brain networks involved in reorienting attention. *Neuroimage*, 59(1): 831-9.

Gitelman, D.R., Nobre, A.C., Parrish, T.B., et al. (1999). A large-scale distributed network of covert attention: further anatomical delineation based on stringent behavioral and cognitive control. *Brain*, 122: 1093–1106.

Goodin, D.S., Squires, K.C., Henderson, B.H., Starr, A. (1978). Age-related Variations in Evoked Potentials to auditory Stimuli in Normal Human Subjects. *Electroencephal Clin Neurophysiol*, 44: 447-458

Gotti, C., Zoli, M., Clementi, F. (2006). Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends Pharmacology Science*, 27: 482-491.

Grady, C. L., Van Meter, J. W., Maisog, J. M., Pietrini, P., Krasuski, J., Rauschecker, J. P. (1997). Attention-related modulation of activity in primary and secondary auditory cortex. *Neuroreport*, 8: 2511–2516.

Greenwood, P.M., Fossella, J.A., Parasuraman, R. (2005). Specificity of the effect of a nicotinic receptor polymorphism on individual differences in visuospatial attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17: 1611–1620.

Greenwood, P.M., Lambert, C., Sunderland, T., Parasuraman, R. (2005). Effects of apolipoprotein E genotype on spatial attention, working memory, and their interaction in healthy, middle-aged adults: results from the National Institute of Mental Health's BIOCARD study. *Neuropsychology*, 19: 199-211.

Greenwood, P.M., Sundararajan, R., Lin, M.K., et al. (2009). Both a nicotinic SNP and a noradrenergic SNP modulate working memory performance when attention is manipulated. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21: 2139–2153.

Guney, F., Genc, B.O., Kutlu, R., Ilhan, B.C.(2009). Auditory P300 event-related potential in tobacco smokers. *J Clin Neurosci*, 16(10): 1311-5.

Hahn, B., Ross, T.J., Yang, Y., Kim, I., Huestis, M.A., Stein, E.A. (2007). Nicotine enhances visuospatial attention by deactivating areas of the resting brain default network. *J Neurosci*, 27: 3477–3489.

Harkrider, A.W., Hedrick, M.S. (2005). Acute effect of nicotine on auditory gating in smokers and non-smokers. *Hearing Research*, 202: 114–128.

Harte, C.B., Kanarek, R.B. (2004). The effects of nicotine and sucrose on spatial memory and attention. *Nutr Neurosci*, 7: 121–125.

Heath, A.C., Cates, R., Martin, N.G., et al. (1993a). Genetic contribution to risk of smoking initiation: comparison across birth cohorts and across cultures. *J Subst Abuse*, 5: 221-246.

Heath, A.C., Martin, N.G. (1993b). Genetic models for the natural history of smoking: evidence for a genetic influence on smoking persistence. *Addict Behav*, 18: 19-34.

Hegerl, U., Klotz, S., Ulrich, G. (1985). Späte akustisch evozierte Potentiale- Einfluss von Alter, Geschlecht und unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen. *Z EEG-EMG*, 16: 129-139.

Hegerl, U. (1998). Ereigniskorrelierte Potentiale. In U. Hegerl (Ed.), *Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie: EEG, EKP, Schlafpolygraphie, Motorik, autonome Funktionen*. Wien, New York, Springer, 95-140.

Heinz, A., Schmidt, L.G., Reischies, F.M. (1994). Anhedonia in schizophrenic, depressed and alcohol-dependent patients – neurobiological correlates. *Pharmacopsychiatry*, 27(1): 7-10.

Heishman, S.J., Taylor, R.C., Henningfield, J.E. (1994). Nicotine and smoking: a review of effects on human performance. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2: 345–395.

Heishman, S.J., Kleykamp, B.A., Singleton, E.G. (2010). Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology*, 210: 453–469.

Hendricks, P.S., Ditre, J.W., Drobles, D.J., Brandon, T.H. (2006). The early time course of smoking withdrawal effects. *Psychopharmacology*, 187: 385–396.

Henningfield, J.E., Shiffman, S., Ferguson, S.G., Gritz, E.R. (2009). Tobacco dependence and withdrawal: science base, challenges and opportunities for pharmacotherapy. *Pharmacol Ther.* doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.03.011.

Hetrick, W.P., Sandman, C.A., Bunney, W.E. jr, Jin, Y., Potkin, S.G., White, M.H. (1996). Gender differences in gating of the auditory evoked potential in normal subjects. *Biol Psychiatry*, 39(1): 51-8.

Hillyard, S.A., Hink, R.F., Schwent, V.L. , Picton, T.W. (1973). Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science*, 182: 177-180.

Hocherman, S., Benson, D. A., Goldstein, M. H., Heffner, H. E., Hienz, R. D. (1976). Evoked unit activity in auditory cortex of monkeys performing a selective attention task. *Brain Res*, 117: 51–68.

Hughes, J.R., Stead, L.F., Lancaster, T. (2007). Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1: CD0000031.

Hung, R.J., McKay, J.D., Gaborieau, V., et al. (2008). A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholinereceptor subunit genes on 15q25. *Nature*. 452: 633-637.

Jacobson, G.P., Lombardi, D.M., Gibbens, N.D., Ahmad, B.K., Newman, C.W. (1992). The effects of stimulus frequency and recording site on the amplitude and latency of multichannel cortical auditory evoked potential (CAEP) component N1. *Ear Hear*, 13: 300-306.

Johnson, A., Yonovitz, A. (2007). Habituation of Auditory Evoked Potentials: The Dynamics of Waveform Morphology. *The Australian and New Zealand Journal of Audiology*, 29: 77-88.

Johnstone, S.J., Barry, R.J., Anderson, J.W., Stephen, F.C. (1996). Age-related changes in child and adolescent event related potential component morphology, amplitude and latency to standard and target stimuli in an auditory oddball task. *Int Journal of Psychophysiology*, 24: 223-238.

Katsanis, J., Iacono, W.G., McGue, M.K., Carlson, S.R. (1998). P300 event-related potentials heritability in monozygotic and dizygotic twins. *Psychophysiology*, 34(1): 47-58.

Kenny, P.J., Markou, A. (2001). Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome. *Pharmacol Biochem Behav*, 70: 531-49.

Klink, R., de Kerchove d'Exaerde, A., Zoli, M., Changeux, J.P. (2001). Molecular and physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors in the midbrain dopaminergic nuclei. *J Neurosci*, 21:1452-63.

Knott, V. (1986). Tobacco effects on cortical evoked potentials to task stimuli. *Addictive Behaviors*, 11: 219-223.

Knott, V., Blais, C., Scherling, C., Camarda, J., Millar, A., Fisher, D., McIntosh, J. (2006). Neural effects of nicotine during auditory selective attention in smokers: an event-related potential study. *Neuropsychobiology*, 53(3): 115-26.

Knudsen, E.I. (2007). Fundamental Components of Attention. *Annu. Rev. Neuroscience*, 30: 57-78.

LaBerge, D., Buchsbaum, M.S. (1990). Positron emission tomographic measurements of pulvinar activity during an attention task. *J Neurosci*, 10(2): 613-9.

Lawrence, N.S., Ross, T.J., Stein, E.A. (2002). Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention. *Neuron*, 36: 539-548.

Lena, C., Changeux, J.P. (1998). Allosteric nicotinic receptors, human pathologies. *Journal of Physiology (Paris)*, 92: 63-74.

Levin, E.D., Conners, C.K., Silva, D., et al. (1998). Transdermal nicotine effects on attention. *Psychopharmacology*, 140: 135-141.

- Levin, E.D., McClernon, F.J., Rezvani, A.H. (2006). Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacology*, 184: 523–539.
- Li, M.D., Cheng, R., Ma, J.Z., Swan, G.E. (2002). A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behaviour in male and female adult twins. *Addiction*, 98: 23–31.
- Li, M.D., Beuten, J., Ma, J.Z., Payne, T.J., Lou, X.-Y. et al. (2005). Ethnic- and gender-specific association of the nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit gene (CHRNA4) with nicotine dependence. *Hum Mol Genet*, 14: 1211–1219.
- Li, M.D., Ma, J.Z., Payne, T.J., et al. (2008). A Genom-wide linkage scan for nicotine dependence in European Americans and its converging results with African Americans in the Mid-South Tobacco Family sample. *Mol Psychiatry*, 13: 407-416.
- Li, M.D., Sun, D., Lou, X.Y., et al. (2007). Linkage and association studies in African- and Caucasian-American populations demonstrate that SHC3 is a novel susceptibility locus for nicotine dependence. *Mol Psychiatry*, 12: 462-473.
- Lindström, J.M. (2003). Nicotinic acetylcholine receptors of muscles and nerves: Comparison of their structures, functional roles and vulnerability to pathology. *Ann NY Acad Sci*, 998: 41-42.
- Lopes Da Silva, F. (1993). Dynamics of EEGs as signals of neuronal populations: Models and theoretical considerations. In: Niedermeyer E, Lopes Da Silva, F (eds.): *Electroencephalography – basic principles, clinical applications, and related fields*. 3rd Edition. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins.
- Luck, S. (2005). An Introduction to the Event-Related Potential Technique. *MIT Press*: 21-23.
- Mameli-Engvall, M., Evrard, A., Pons, S., et al. (2006). Hierarchical control of dopamine neuron-firing patterns by nicotinic receptors. *Neuron*, 50: 911–21.

Markett, S.A., Montag, C., Reuter, M. (2010). The association between dopamine DRD2 polymorphisms and working memory capacity is modulated by a functional polymorphism on the nicotinic receptor gene CHRNA4. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22: 1944–1954.

Martin, L.F., Davalos, D.B., Kisley, M.A. (2009). Nicotine enhances automatic temporal processing as measured by the mismatch negativity waveform. *Nicotine Tob Res*, 11(6): 698-706.

Matsumoto, K., Tanaka, K. (2004). Conflict and cognitive control. *Science*, 303(5660): 969-970.

McNeil, J.J., Piccenna, L., Ioannides-Demos, L.L. (2010). Smoking cessation-recent advances. *Cardiovasc Drugs Ther*, 4: 359-67.

Mineur, Y.S., Picciotto, M.R. (2007). Genetics of nicotinic acetylcholine receptors: Relevance to nicotine addiction. *Biochemical Pharmacology*, 75: 323-333.

Mobascher, A., Winterer, G. (2008). Mechanismen der Nikotinabhängigkeit. *Pneumologie*, 62: 553-561.

Mulert, C., Gallinat, J., Pascual-Marqui, R., et al. (2001). Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuroimage*, 13: 589-600.

Murphy, F.C., Klein, R.M. (1998). The effects of nicotine on spatial and non-spatial expectancies in a covert orienting task. *Neuropsychologia*, 36: 1103–1114.

Näätänen, R., Winkler, I., (1999). The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol Bull*, 125: 826-59.

Näätänen R, Gaillard AW, Mäntysalo S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst)*, 42(4): 313-29.

Näätänen R, Teder W. (1991). Attention effects on the auditory event-related potential. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 491: 161-167.

Newhouse, P.A., Potter, A., Singh, A. (2004). Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. *Curr Opin Pharmacol*, 4: 36–46.

O'Connor, S., Morzorati, S., Christian, J.C., Li, T.K. (1994). Heritable features of the auditory oddball event-related potential: Peaks latencies, morphology and topography. *Electroencephalography Clin. Neurophysiol*, 92: 115-125.

Parasuraman, R., Greenwood, P.M., Alexander, G.E. (2000). Alzheimer disease constricts the dynamic range of spatial attention in visual search. *Neuropsychologia*, 38: 1126-1135.

Parasuraman, R., Greenwood, P.M., Kumar, R., Fossella, J. (2005). Beyond heritability: neurotransmitter genes differentially modulate visuospatial attention and working and memory. *Psychol Sci*, 16: 200-207.

Parikh, V., Kozak, R., Martinez, V., Sarter, M. (2007). Prefrontal acetylcholine release controls cue detection on multiple timescales. *Neuron*, 56: 141–154.

Parrott, A.C., Garnham, N.J., Wesnes, K., Pincock, C. (1996). Cigarette smoking and abstinence: comparative effects upon cognitive task performance and mood state over 24 hours. *Hum Psychopharmacol*, 11: 391–400.

Peng, X., Gerzanich, V., Anand, R., et al. (1994). Nicotine-induced increase in neuronal nicotinic receptors results from a decrease in the rate of receptor turnover. *Mol Pharma*, 46: 523-530.

Petkov, C.I., Kang, X., Alho, K., Bertrand, O., Yund, E.W., Woods, D.L. (2004). Attentional modulation of human auditory cortex. *Nature Neuroscience*, 7: 658-663.

Peto, P., Lopez, A.D. (2000). The future worldwide health effects of current smoking patterns. In: Koop CE, Pearson CE, Schwarz MR, editors. *Global health in the 21st century*. New York: Jossey-Bass.

Phillips, J.M., McAlonan, K., Robb, W.G., Brown, V.J. (2000). Cholinergic neurotransmission influences covert orientation of visuospatial attention in the rat. *Psychopharmacology (Berlin)*, 150: 112-116.

Posner, M.I., Cohen, Y. (1984). Components of visual orienting. In H. Bouma & D.G. Bouwhuis (Eds.), *Attention and performance X: Control of language processes*, 531-556. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Posner, M.I., Petersen, S.E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev. Neuroscience*, 13: 35-42.

Posner, M.I., Cohen, Y, Rafal, R.D. (1982). Neural system control of spatial orienting. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B Biological Sciences*, 298(1089): 187-198.

Posner, M.I., Walker, J.A., Friedrich, F.J., Rafal, R.D. (1984). Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *Journal of Neuroscience*, 4(7): 1863-1874.

Rafal, R.D., Posner, M.I.(1987). Deficits in human visual spatial attention following thalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 84(20): 7349-53.

Reinvang, I., Lundervold, A.J., Rootwelt, H., Wehling, E., Espeseth, T. (2009). Individual variation in a cholinergic receptor gene modulates attention. *Neuroscience Lett*, 453(3): 131-134.

Saccone, S.F., Pergadia, M.L., Loukola, A., et al. (2007). Genetic linkage to chromosome 22q12 for a heavy-smoking quantitative trait in two independent samples. *Am J Hum Genet*, 80: 856-866.

Saccone, N.L., Saccone, S.F., Hinrichs, A.L., et al. (2009). Multiple distinct risk loci for nicotine dependence identified by dense coverage of the complete family of nicotinic receptor subunit (CHRN) genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*; 150B(4): 453-66.

Salette, J., Pons, S., Devillers-Thiery, A., et al. (2005). Nicotine upregulates its own receptors through enhanced intracellular maturation. *Neuron*, 46: 595-607.

Sandman, C.A., Patterson, J.V. (2000). The auditory event-related potential is a stable and reliable measure in elderly subjects over a 3 year period. *Clinical Neurophysiology*, 111: 1427-1437.

Sarter, M., Hasselmo, M.E., Bruno, J.P., Givens, B., (2005). Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Research Reviews*, 48: 98 –111.

Schelling, T.C. (1992). Addictive drugs: the cigarette experience. *Science*, 255: 430–433.

Spanagel, R., Weiss, F. (1999). The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci*, 22: 521– 7.

Staley, J.K., Krishnan-Sarin, S., Cosgrove, K.P., et al. (2006). Human tobacco smokers in early abstinence have higher levels of beta2* nicotinic acetylcholine receptors than nonsmokers. *J Neurosci*, 26(34): 8707-14.

Statistisches Bundesamt (2010). Mikrozensus 2009. Wiesbaden (Accessed at: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Rauchverhalten.html>).

Stead, L.F., Perera, R., Bullen, C., Mant, D., Lancaster, T., (2008). Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, 1: CD000146.

Steinlein, O.K. (2004). Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci*, 5: 400–408.

Steinlein, O.K., Magnusson, A., Stoodt, J., et al. (1997). An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Human Molecular Genetics*, 6: 943–947.

Stephenson, D., Siddle, D. (1983). Theories of habituation. In D.Siddle (Ed.), *Orienting and habituation: Perspectives in human research*, 183-236. Chichester, UK: Wiley.

Sturm, W., Willmes, K. (2001). On the Functional Neuroanatomy of Intrinsic and Phasic Alertness. *NeuroImage*, 14: 76-84.

Sturm, W., Longoni, F., Fimm, B., et al. (2004). Network for auditory intrinsic alertness: a PET study. *Neuropsychologia*, 42: 563–568.

Sullivan, P.F., Neale, B.M., van den Ord, E., et al. (2004). Candidate genes for nicotine dependence via linkage, epistasis, and bioinformatics. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 126B: 23-36.

Swan, G.E., Hops, H., Wilhelmsen, K.C., et al. (2006). A genome-wide screen for nicotine dependence susceptibility loci. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B: 354-360.

Tapia, M.C., Cohen, L.G., Starr, A. (1987). Selectivity of attenuation of somatosensory potentials during voluntary movement in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 68: 226-230.

Tapper, A.R., McKinney, S.L., Nashmi, R., et al. (2004). Nicotine activation of alpha4* receptors: sufficient for reward, tolerance and sensitization. *Science*, 306: 1029-1032.

Thiel, C.M., Fink, G.R. (2008). Effects of the cholinergic agonist nicotine on reorienting of visual spatial attention and top-down attentional control. *Neuroscience*, 152: 381–390.

Thiel, C.M., Zilles, K., Fink, G.R. (2005). Nicotine modulates reorienting of visuospatial attention and neural activity in human parietal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 30: 810–820.

Thorgeirsson, T.E., Geller, F., Sulem, P., et al. (2008). A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature*, 452: 638-641.

Thorgeirsson, T.E., Gudbjartsson D.F., Surakka I., et al. (2010). Sequence variants at CHRNA3-CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. *Nature Genetics*, 42(5): 448-453.

Thornton, A.R.D., Harmer, M., Lavoie, B.A. (2007). Selective attention increases the temporal precision of the auditory N100 event-related potential. *Hearing Research*, 230: 73-79.

Tsoh, J.H., Humfleet, G.L., Munoz, R.F., et al. (2000). Development of major depression after treatment for smoking cessation. *Am. J Psychiatry*, 157: 368-374.

Tuesta, L.M., Fowler, C.D., Kenny, P.J. (2011). Recent advances in understanding nicotinic receptor signaling mechanisms that regulate drug self-administration behavior. *Biochemical Pharmacology*, 82: 984-995.

Vink, J.M., Willemsen, G., Boomsma, D.I. (2005). Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behav Genetics*, 35: 397-406.

Vossel, S., Thiel, C.M., Fink, G.R. (2008). Behavioral and neural effects of nicotine on visuospatial attentional reorienting in non-smoking subjects. *Neuropsychopharmacology*, 33: 731–738.

Vossel, S., Weidner, R., Fink, G.R. (2011). Dynamic coding of events within the inferior frontal gyrus in a probabilistic selective attention task. *J Cogn Neurosci*, 23: 414–424.

Voytko, M.L. (1994). Basal forebrain lesions in monkeys disrupt attention but not learning and memory. *J Neuroscience*, 14: 167-186.

West, R. (1993). Beneficial effects of nicotine: fact or fiction? *Addiction*, 88: 589–590.

Winterer, G., Musso, F., Konrad, A., et al. (2007). Association of attentional network function with exon 5 variations of the CHRNA4 gene. *Human Molecular Genetics*, 16 (18): 2165-2174.

Wise, R.A. (2000). Addiction becomes a brain disease. *Neuron*, 26: 27– 33.

Witte, E.A., Marrocco, R.T. (1997). Alteration of brain noradrenergic activity in rhesus monkeys affects the altering component of covert orienting. *Psychopharmacology*, 132: 315-323.

Witte, E.A., Davidson, M.C. & Marrocco, R.T. (1997). Effects of altering brain cholinergic activity on covert orienting of attention: comparison of monkey and human performance. *Psychopharmacology*, 132: 324-334.

VIII. Anhang**VIII.1. Erklärung an Eides statt**

„Ich, Lea Tuschy, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Modulation der Aufmerksamkeit durch Interaktion von Rauchen und genetischen Varianten nikotinischer Acetylcholinrezeptoren“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

VIII.2 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Jürgen Gallinat danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die engagierte und zeitaufwendige Betreuung dieser Arbeit.

Ich bedanke mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe der Nikotinstudie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Berlin, ohne deren Mitarbeit und Hilfe die Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

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

VIII.3 Lebenslauf

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