

**Zusammenhang zwischen Gehirnaktivierung bei  
kognitiven Kontrollfunktionen und einem genetischen  
Polymorphismus des nikotinischen  
Acetylcholinrezeptors bei Nichtrauchern  
verschiedener Altersstufen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Rebecca Weber, geb. Scherrer**

aus Siegburg

2019

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Frank Jessen
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd Weber

Tag der Mündlichen Prüfung: 18.10.2019

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Direktor: Prof. Dr. med. Alexandra Philipsen

## Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis . . . . .	5
2.	Einleitung . . . . .	7
2.1.	Kognitive Kontrollfunktionen . . . . .	8
2.1.1	Inhibition . . . . .	10
2.1.2	Aufmerksamkeit . . . . .	11
2.1.3	Neuroanatomie der kognitiven Kontrollfunktionen . . . . .	13
2.1.4	Inhibitorische Funktion im Alter . . . . .	17
2.2.	Nikotin . . . . .	18
2.2.1	Nikotinische Acetylcholinrezeptoren . . . . .	18
2.2.2	Nikotinabhängigkeit . . . . .	21
2.3.	Genetische Grundlagen . . . . .	23
2.3.1	Das CHRNA4-Gen . . . . .	23
2.3.2	Der SNP rs1044396 . . . . .	23
2.4.	Fragestellung und Hypothesen . . . . .	26
2.4.1	Verhaltensdaten . . . . .	26
2.4.2	Neuronale Aktivierung . . . . .	27
2.4.3	Alterseffekte . . . . .	27
3.	Material und Methoden . . . . .	29
3.1.	Ort und Zeit der Untersuchung und Probandenrekrutierung . . . . .	29
3.2.	Versuchspersonen . . . . .	29
3.3.	Durchführung und Versuchsablauf . . . . .	30
3.4.	Methode der Magnetresonanztomographie . . . . .	32
3.4.1	Physikalische Grundlagen . . . . .	32
3.4.2	Die funktionelle Magnetresonanztomographie . . . . .	34
3.4.3	Methoden der fMRT-Datenerhebung . . . . .	34
3.4.4	Versuchsdesign . . . . .	35
3.5.	Methodik der Auswertung . . . . .	35
3.5.1	Auswertung der Verhaltensdaten . . . . .	35
3.5.2	Auswertung des Bildmaterials . . . . .	37

3.5.3 Beitrag anderer Untersucher und der Arbeitsgruppe . . . . .	38
4. Ergebnisse . . . . .	40
4.1. Statistische Datenanalyse der Verhaltensdaten . . . . .	40
4.1.1 Interferenzsuppression . . . . .	40
4.1.2 Antwoorthemmung . . . . .	44
4.2. Analyse der fMRT-Daten . . . . .	46
4.2.1 Aktivierungen innerhalb der Gruppen . . . . .	46
4.2.2 Alterseffekte . . . . .	49
4.2.3 Genotyp-Effekte . . . . .	49
5. Diskussion . . . . .	52
5.1. Verhaltensdaten . . . . .	52
5.2. Neuronale Aktivierung . . . . .	52
5.3. Alterseffekte . . . . .	54
5.4. Weitergehende Diskussion und Ausblick . . . . .	55
5.4.1 Relevanz für klinische Forschung . . . . .	59
5.5. Kritische Betrachtung der Methode . . . . .	61
5.5.1 Wahl des Kollektivs und Datenverarbeitung . . . . .	61
5.5.2 fMRT-Analyse . . . . .	62
6. Zusammenfassung . . . . .	64
7. Abbildungsverzeichnis . . . . .	66
8. Tabellenverzeichnis . . . . .	67
9. Literaturverzeichnis . . . . .	69
10. Danksagung . . . . .	79

## 1. Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
ACC	Anteriorer Gyrus cinguli ( <i>Anterior Cingulate Cortex</i> )
ACh	Acetylcholin
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom
ADNFLE	Autosomal dominante nocturnale Frontallappenepilepsie
aINS	Anteriore Insula ( <i>anterior Insula</i> )
ANOVA	Varianzanalyse ( <i>ANalysis Of VAriance</i> )
AS	Aufmerksamkeitssystem ( <i>Attention System</i> )
C	Cytosin
CHRNA4	Nikotinischer Rezeptor vom Typ A4 ( <i>Choline receptor nicotine type A 4</i> )
dACC	Dorsaler Teil des Gyrus cinguli anterior ( <i>dorsal Anterior Cingulate Cortex</i> )
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontalkortex ( <i>DorsoLateral PreFrontal Cortex</i> )
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Sichtfeld ( <i>Field Of View</i> )
FWE	Gemeinsamer Fehler ( <i>Family-Wise-Error</i> )
G	Guanin
GLM	Verallgemeinertes lineares Modell ( <i>General Linear Model</i> )
IM	Interferenzmonitoring ( <i>Interference Monitoring</i> )
IS	Interferenzsuppression ( <i>Interference Suppression</i> )
KI	Konfidenzintervall
MAF	Frequenz des selteneren Allels ( <i>Minor Allele Frequency</i> )
MW	Mittelwert
mRNA	Boten-RNA ( <i>Messenger RNA</i> )
nAChR	Nikotinischer Acetylcholinrezeptor ( <i>nicotinic AcetylCholine Receptor</i> )
RI	Antworthemmung ( <i>RI</i> )
RNA	Ribonukleinsäure
RT CON	Reaktionszeit bei kogruenter Bedingung
RT INC	Reaktionszeit bei inkogruenter Bedingung
RT NEU	Reaktionszeit bei neutraler Bedingung

S	Serin
SD	Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )
SI	Rauchstart ( <i>Smoking Initiation</i> )
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus ( <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> )
SSRT	Stop-Signal-Reaktionszeit ( <i>Stop Signal Reaction Time</i> )
SST	Stop-Signal-Aufgabe ( <i>Stop Signal Task</i> )
SP	Länger andauerndes Rauchverhalten ( <i>Smoking Persistence</i> )
T	Thymin
TE	Echozeit ( <i>Echo Time</i> )
TR	Repetitionszeit ( <i>Repetition Time</i> )
tRNA	Transfer-RNA ( <i>Transfer RNA</i> )
VLDFC	Ventrolateraler Präfrontalkortex ( <i>Ventrolateral PreFrontal Cortex</i> )
VOI	Voxel von Interesse ( <i>Voxel Of Interest</i> )

## 2. Einleitung

Genetische Faktoren tragen neben Umweltfaktoren zu mindestens 50% zur Entwicklung von Nikotinabhängigkeit bei (Li et al., 2003). Neben dem dopaminergen Belohnungssystem, welches bekanntermaßen in der Genese und Aufrechterhaltung von Abhängigkeitserkrankungen eine große Rolle spielt, rückt aktuell auch die veränderte Rolle frontaler Kontrollareale in den Fokus der Suchtforschung (Goldstein und Volkow, 2002; Baler und Volkow, 2006). Die kognitiven Kontrollfunktionen dienen der Steuerung von Wahrnehmung und Verhalten mit dem Ziel der Anpassung an höhergeordnete Ziele (Aron, 2007; Diamond, 2013). An der kognitiven Kontrolle beteiligt sind Gehirnareale in Frontal- und Parietalkortex, in welchen der nikotinsche Acetylcholinrezeptor weit verbreitet ist. Durch genetische Unterschiede im Aufbau dieses Rezeptors scheinen sich die Regelkreise funktionell zu verändern, was zu beeinträchtigten oder verbesserten Kontrollfunktionen führen kann. Raucher zeigen veränderte Funktionen in verschiedenen Regelkreisen des Gehirns, was sowohl eine Ursache für die Abhängigkeitsentwicklung als auch eine Folge des Konsums neurotrop wirkender Substanzen sein kann (Goldstein und Volkow, 2002).

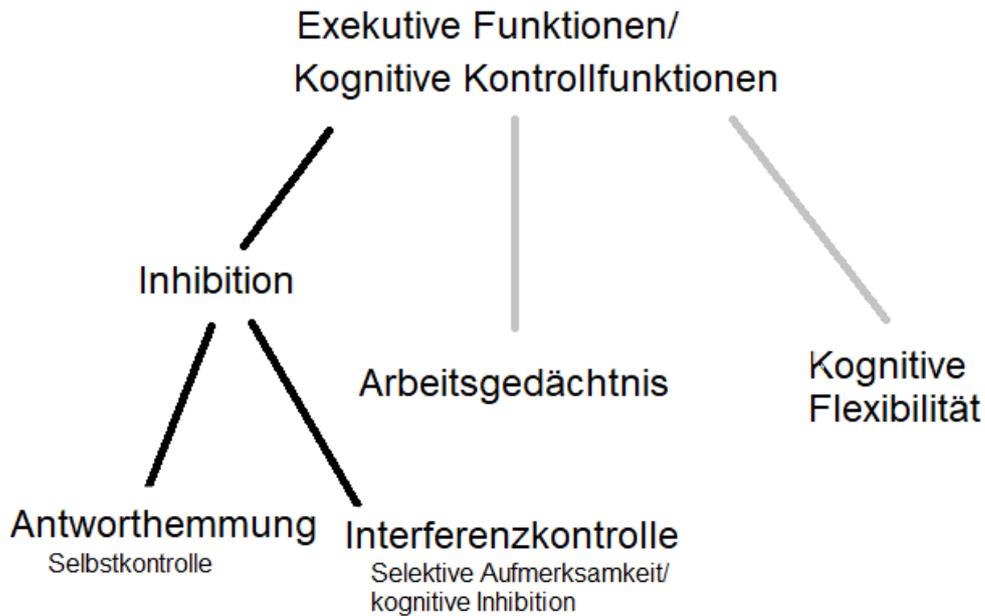
Das CHRNA-4-Gen, welches für eine Untereinheit des nikotinschen Acetylcholinrezeptors kodiert, ist ein Kandidatengen für Nikotinabhängigkeit (Feng et al., 2004). Das Gen wurde sowohl mit Abhängigkeitserkrankungen als auch veränderten kognitiven Fähigkeiten in Zusammenhang gebracht (Winterer et al., 2007; Greenwood et al., 2009). Eine besondere Rolle spielt hierbei der Single-Nucleotid-Polymorphismus (SNP) rs1044396, für welchen mehrfach eine Assoziation mit Nikotinabhängigkeit nachgewiesen wurde (Feng et al., 2004; Li et al., 2005; Breitling et al., 2009). Der SNP ist darüber hinaus mit veränderten Aufmerksamkeitsfunktionen assoziiert (Winterer et al., 2007; Reinvang et al., 2009) und zeigt eine Assoziation mit veränderter Aktivierung spezifischer Gehirnareale (Winterer et al., 2007; Gießing et al., 2012). Der Zusammenhang zwischen rs1044396-Genotyp und kognitiven Funktionen scheint durch Altersfaktoren moduliert zu sein (Reinvang et al., 2009).

Inhalt der vorliegenden Arbeit ist der Zusammenhang zwischen kognitiven Kontrollfunktionen und Gehirnaktivierung und dem SNP rs1044396 des CHRNA4-Gens bei alten und jungen Menschen. Im einleitenden Teil werden die theoretischen Grundlagen zu kognitiven Kontrollfunktionen einschließlich Inhibition und Aufmerksamkeit vorgestellt und die neuroanatomischen

schen Grundlagen spezifischer kognitiver Kontrollfunktionen präsentiert. Es folgen Erläuterungen zu Aufbau und Verteilung des nikotinischen Acetylcholinrezeptors und zu Mechanismen der Nikotinabhängigkeit. Zuletzt folgt ein Kapitel zu den genetischen Grundlagen zum untersuchten genetischen Polymorphismus mit Vorstellung relevanter Forschungsergebnisse zum SNP rs1044396 bis zum Beginn des Untersuchungszeitraums. Es werden Hypothesen zur Assoziation des Genotyps mit Auffälligkeiten spezifischer kognitiver Kontrollfunktionen und differentieller Gehirnaktivierung formuliert und in der darauffolgenden Untersuchung überprüft. Darüber hinaus wird untersucht, ob sich die inhibitorischen Funktionen bei alten und jungen Probanden unterscheiden und ob es zwischen den beiden Gruppen Unterschiede in der neuronalen Aktivierung gibt.

## 2.1. Kognitive Kontrollfunktionen

Mit dem Begriff der kognitiven Kontrollfunktionen werden in der experimentellen Psychologie Fähigkeiten bezeichnet, durch welche bewusste Kontrolle über Sinneswahrnehmungen und Handlungen ausgeübt werden kann (Aron, 2007). Gleichbedeutend kann der Begriff der exekutiven Funktionen benutzt werden (Diamond, 2013). Zu diesen gehören neben den inhibitorischen Fähigkeiten das Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität, welche den Menschen unter anderem dazu befähigt, sich in den Standpunkt anderer Menschen hineinzusetzen (Diamond, 2013). Die exekutiven Funktionen ermöglichen es, längerfristige Ziele zu verfolgen, wenn alleiniges instinktgesteuertes oder intuitives Verhalten nicht ausreicht (Diamond, 2013; Stuss und Levine, 2002.) Die Funktionen der kognitiven Kontrolle stellen Prozesse dar, welche als „top-down“ bezeichnet werden, die also „von-oben-nach-unten“ ablaufen. Das bedeutet, dass hier höhergeordnete Gehirnareale solche mit weitgehend unbewusst ablaufender Funktion kontrollieren und die Unterscheidung zwischen wichtigen und unwichtigen Reizen erleichtern (Aron, 2007; Sarter et al., 2001). Dies ist grundlegende Voraussetzung viele kognitive Operationen. Die inhibitorischen Funktionen als Untergruppe der kognitiven Kontrollfunktionen beinhalten die Fähigkeit zur Antworthemmung (Response Inhibition) und Interferenzkontrolle, die selektive Steuerung der Aufmerksamkeit (Aron, 2007; Diamond, 2013) (s. Abb. 1). Aron (2007) erwähnt darüber hinaus inhibitorische Kontrolle von Gefühlen und Gedächtnisinhalten.



**Abb. 1:** Darstellung verschiedener Submodalitäten kognitiver Kontrollfunktionen nach Diamond (2013). Eigene Grafik.

Inhibition und Aufmerksamkeit können dabei als zwei Seiten einer Medaille betrachtet werden: Während durch Aufmerksamkeitsprozesse die Wahrnehmung von Reizen bewusst verstärkt wird und der Input je nach übergeordnetem Ziel ausgewählt wird, führen inhibitorische Mechanismen der Wahrnehmung dazu, dass diese kontrolliert und unwichtiger Input ausgefiltert wird (Egner and Hirsch, 2005; Germain and Collette, 2008). Inhibitorische Kontrolle der Aufmerksamkeit und Kontrolle motorische Reaktionen scheinen unterschiedliche kognitive Ressourcen zu beanspruchen, jedoch miteinander zu korrelieren (Nassauer and Halperin, 2003). Wichtig ist auf neuropsychologischer Ebene die Unterscheidung verschiedener Modalitäten inhibitorischer Funktionen, da dadurch eine bessere Operationalisierbarkeit und interindividuelle Vergleichbarkeit ermöglicht wird. Beeinträchtigungen inhibitorischer Kontrolle sind Haupt- oder Begleitsymptom vieler neuropsychiatrischer Krankheitsbilder wie dem Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom, Borderline-Störungen, bipolarer Störung, Tourette-Syndrom und Abhängigkeitserkrankungen (Hampshire et al., 2010; Verbruggen and Logan, 2008). Sie sind auch in mehr oder weniger ausgeprägtem Maße als Bestandteil des normalen Alterungsprozesses anzusehen (Germain and Collette, 2008).

## 2.1.1 Inhibition

### 2.1.1.1 Antworthemmung

Wenn ein Auto um die Ecke braust, während man bereits auf die Straße tritt, muss das geplante motorische Programm gestoppt werden. Dies passiert durch motorische Inhibition, welche in der kognitiven Psychologie als Fähigkeit zur Antworthemmung mithilfe von speziellen Tasks operationalisiert wird (Verbruggen and Logan, 2009). Durch Antworthemmung wird eine motorische Reaktion, welche bereits initiiert wurde, unterbrochen (Aron, 2011). Der im Englischen und manchmal auch in der deutschsprachigen Forschung benutzte Begriff lautet Response Inhibition (RI). Die Fähigkeit zur Antworthemmung wird mittels Stop-Signal-Tasks (SST) oder Go-/No-Go-Tasks gemessen (Aron, 2007; Verbruggen and Logan, 2009). Bei erstgenanntem müssen die Probanden auf einen Stimulus (z.B. einen Pfeil) mit einer passenden motorischen Antwort reagieren. Hin und wieder folgt jedoch auf den Stimulus ein Stop-Signal (visuell oder auditorisch), durch welches die Testperson dazu aufgefordert wird, die motorische Aktion zu unterlassen. Je später nach dem Stimulus das Stop-Signal auftaucht, desto schwerer fällt es den Testpersonen, die motorische Reaktion zu unterdrücken (Verbruggen and Logan, 2009). Dieser Effekt wird durch „Pferderenn-Modelle (horse-race models) erklärt, was bedeutet, dass der „Go-Prozess“ (die initiierte motorische Antwort) sich mit dem Stop-Prozess (die Unterbrechung der motorischen Aktion) ein Rennen liefert und nur wenn der Stop-Prozess zuerst vollendet ist, das motorische Programm unterbrochen wird (Verbruggen and Logan, 2009). Beim SST kann das Zeitintervall zwischen Stimulus und Stop-Signal variiert werden und dadurch die individuelle Stop-Signal-Reaktionszeit (Stopp signal reaction time, SSRT) bestimmt werden, die die Schnelligkeit des Stop-Prozesses indirekt quantifiziert und interindividuell vergleichbar macht (Verbruggen and Logan, 2009). Im Gegensatz dazu kann in einem Go-/No-Go-Tasks lediglich die Anzahl der erfolgreich unterlassenen Reaktionen mit der Anzahl der fehlerhaft begangenen Reaktionen verglichen werden, da das Stop-Signal zeitgleich mit dem oder anstelle des Stimulus erscheint. Probanden müssen die motorische Aktion unterlassen, wenn ein unpassender Stimulus erscheint (No-Go-Bedingung), während sie bei allen anderen Stimuli möglichst schnell reagieren sollen (Go-Bedingung). Eine vorschnelle Reaktion führt zu einem Kommissionsfehler, einem „Fehler durch Begehen“. Eine große Anzahl solcher Fehler weist ebenfalls auf eine verminderte Fähigkeit zur Antwort-

hemmung hin (Bunge et al., 2002; Aron et al., 2004). Sowohl bei erfolgreichen als auch nicht erfolgreichen Stop-Bedingungen ist die Fähigkeit zur Anworthemmung gefragt, bei ersterem scheint sie jedoch stärker beteiligt zu sein (Boehler et al., 2010).

#### 2.1.1.2 Interferenzkontrolle

Während durch die Anworthemmung motorische Reaktionen direkt kontrolliert werden, stellt Interferenzkontrolle zunächst einmal die inhibitorische Kontrolle der Wahrnehmung dar (Diamond, 2013). Diese ist Bestandteil der selektiven Aufmerksamkeit, welche der Selektion verhaltensrelevanter Stimuli in der Wahrnehmung und der Filterung nicht relevanter Distraktoren dient. Das Erkennen und die Kontrolle dieser so genannten „Interferenzen“ kann als Interferenzmonitoring, Interferenzkontrolle oder Interferenzsuppression bezeichnet werden (Blasi et al., 2006; Bunge et al., 2002) und wird unter anderem durch den Eriksen-Flanker-Task operationalisiert (Eriksen and Eriksen, 1974; Blasi et al., 2006). In diesem Task müssen die Probanden auf einen zentralen Stimulus in der Mitte des Gesichtsfeldes reagieren und die umgebenden Stimuli ("Flanker") ignorieren (Eriksen and Eriksen, 1974; Bunge et al., 2002). Diese auszublendenden Stimuli werden jedoch dennoch vom Gehirn der Versuchspersonen wahrgenommen und verarbeitet (Eriksen and Eriksen, 1974; Hazeltine et al., 2000). Sie verlangsamen die Reaktionszeit, wenn sie eine andere Antwort erfordern würden als der zentrale (mittlere) Stimulus, indem sie zum Beispiel in eine andere Richtung deuten als dieser (Hazeltine et al., 2000). Die Differenz der Dauer der Reaktionszeit zwischen kongruenter und inkongruenter Versuchsbedingung ist ein Maß für die Interferenzsuppression als Bestandteil der exekutiven Aufmerksamkeitsfunktionen (Greenwood et al. 2009).

#### 2.1.2 Aufmerksamkeit

Durch Aufmerksamkeit wird Kontrolle über automatisch ablaufende Gehirnsysteme erlangt (Posner and Petersen, 1990), es handelt sich also wie bei den inhibitorischen Fähigkeiten um die Ausübung von „top-down“ Kontrolle (Petersen and Posner, 2012). Die Steuerung der Aufmerksamkeit ist ebenfalls ein Bestandteil der kognitiven Kontrollfunktionen (Diamond,

2013). Es werden verschiedene Aufmerksamkeitsfunktionen unterschieden, welchen spezifische anatomische Strukturen und Regulationskreise zugrunde liegen und welche miteinander interagieren (Posner and Petersen, 1990; Corbetta and Shulman, 2002).

#### 2.1.2.1 Selektive Aufmerksamkeit

Während selektiver Aufmerksamkeit wird der Fokus der Aufmerksamkeit bewusst zu einem Zielreiz hingewendet, wodurch dieser bevorzugt im Gehirn repräsentiert und verarbeitet wird (Noudoost and Moore, 2011). Selektive Aufmerksamkeit kann als komplementäres Konstrukt zur Interferenzsuppression angesehen werden, da hier ebenfalls relevante Reize auf Kosten von irrelevanten Distraktoren selektiert werden. Wenn die eingehenden Stimuli visueller Natur sind und an verschiedenen Orten im Raum wahrzunehmen sind, handelt es sich um visuospatiale Aufmerksamkeit (Greenwood and Parasuraman, 1999). Der Fokus der Aufmerksamkeit kann im Raum bewegt werden und graduell die Größe ändern und sich somit Ziel- oder Hinweisreizen in der Umgebung anpassen. Die Größe des Aufmerksamkeitsfokus beeinflusst die Schnelligkeit, mit welcher neue Reize an anderer Stelle gefunden werden (Greenwood and Parasuraman, 1999). Bei der so genannten verdeckten („covert“) visuellen Aufmerksamkeit wird der Aufmerksamkeitsfokus ohne offensichtliche physische Bewegung (z.B. der Augen) verschoben (Noudoost and Moore, 2011).

#### 2.1.2.2 Daueraufmerksamkeit

Daueraufmerksamkeit beschreibt die Fähigkeit, über einen längeren Zeitraum die Aufmerksamkeit auf einen bestimmten Input zu richten, um dort sporadisch auftretende Reize wahrzunehmen (Sarter et al., 2001). Die Fähigkeit ist Bestandteil der „top-down“ Kontrolle und von cholinergen Inputs abhängig (Sarter et al., 2001). Daueraufmerksamkeit ist eine Voraussetzung für übergeordnete Aufmerksamkeitsfunktionen wie selektive Aufmerksamkeit und geteilte Aufmerksamkeit (Sarter et al., 2001). Bei letztgenannter Aufmerksamkeitsform wird die Aufmerksamkeit gleichzeitig auf verschiedene Informationsquellen verteilt.

### 2.1.2.3 Aufmerksamkeitsmodelle nach Corbetta and Shulman und Posner and Petersen

Die Interaktion der Unterarten von Aufmerksamkeit wurde in verschiedenen wissenschaftlichen Modellen weiter untersucht und veranschaulicht. Posner und Petersen (1990) entwickelten unter Einbeziehung des damaligen Forschungsstandes ein Modell, in welchem sie verschiedene Teilkomponenten von Aufmerksamkeit unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen zuordneten. Zunächst wurde ein Zusammenspiel aus vor allem frontal und parietal gelegenen Hirnarealen mit den Funktionen Wachsamkeit („Alertness“), der Aufmerksamkeitsausrichtung ("Reorienting") und Aufmerksamkeitssteuerung durch die Exekutive („Executive“) beschrieben. 2012 wurde das Modell unter Einbeziehung neuer Forschungserkenntnisse erweitert und ergänzt (Petersen und Posner, 2012). Für die vorliegende Fragestellung scheint die Funktion der Aufmerksamkeitsausrichtung und -steuerung die größte Relevanz zu haben, sodass hier insbesondere auf diese beiden Netzwerke eingegangen werden soll. 2008 wurde von Corbetta und Shulmann ein Modell veröffentlicht, welches das Netzwerk der Aufmerksamkeitsausrichtung in ein ventrales und ein dorsales Aufmerksamkeitssystem unterteilt, auf welches Petersen und Posner (2012) wiederum Bezug nehmen.

### 2.1.3 Neuroanatomie der kognitiven Kontrollfunktionen

Im Folgenden werden die an den oben vorgestellten Funktionen hauptsächlich beteiligten Gehirnregionen vorgestellt, welche im Anschluss mithilfe funktionell-magnetresonanztomographischer Bildgebung untersucht werden sollen. Kognitive Kontrollmechanismen werden über ein kortikales Netzwerk vermittelt, in welchem Regionen des Frontal- und Parietalkortex miteinander sowie mit weiteren subkortikalen Gehirnregionen interagieren. Die besondere Rolle des Frontalkortex bei der Kontrolle des Verhaltens ist schon lange bekannt und wurde schon seit dem 19. Jahrhundert anhand von Läsionsstudien beschrieben. Der wohl bekannteste Patient mit einem sogenannten Frontalhirnsyndrom war Phineas Gage, der nach Zerstörung großer Teile seines Frontalkortex launisches und unangemessenes Verhalten zeigte und keine langfristigen Pläne mehr verfolgen konnte (Haas, 2001). Inzwischen ist die Zuordnung differenzierter Gehirnareale mithilfe von Läsionsstudien an Mensch und Tier sowie weiteren bildgebenden und physiologischen Untersuchungsme-

thoden weit fortgeschritten und soll im Folgenden im Ansatz - soweit im Rahmen dieser Arbeit möglich und sinnvoll - dargelegt werden.

Zu den spezifischen, an kortikaler Kontrolle beteiligten, Gehirnregionen gehören der dorso-laterale präfrontale Kortex (DLPFC), der ventrolaterale präfrontale Kortex (VLPFC), der dorsale Teil des anterioren Gyrus cinguli (dACC) und Regionen des Parietalkortex (Blasi et al., 2006; Aron et al., 2004). Sie sind in unterschiedlichem Maße an den oben beschriebenen differentiellen Gehirnfunktionen beteiligt und interagieren mithilfe verschiedener Transmittersysteme miteinander. Dorsale und dorsolaterale Regionen des präfrontalen Kortex entlang des präzentralen Sulkus und Regionen des intraparietalen Sulkus werden von Petersen und Posner (2012) zum frontoparietalen exekutiven Netzwerk der Aufmerksamkeitssteuerung gezählt, welches für die Anpassung und Steuerung des Aufmerksamkeitsfokus während einer Aufgabe verantwortlich ist. Die frontalen Augenfelder, eine Region an der Kreuzung zwischen dem inferioren frontalen Gyrus und dem präzentralen Gyrus sowie der intraparietale Sulkus sind ein Bestandteil des Systems der Aufmerksamkeitsausrichtung und Teil des dorsalen Aufmerksamkeitssystems (Petersen und Posner, 2012). Die anteriore Insula, Thalamus und der dACC sowie der anteriore präfrontale Kortex werden von Petersen und Posner (2012) zum cinguloopercularen Netzwerk gezählt, welches als Teil des exekutiven Systems der Aufmerksamkeitssteuerung der Aufrechterhaltung einer stabilen Hintergrundaktivierung während einer Aufgabe und der Repräsentation der Aufgabenstellung dient und Aktivierung bei Konflikt und Fehlern zeigt. Corbetta et al. (2008) unterscheiden nicht zwischen Aufmerksamkeitsausrichtung und -steuerung sondern zählen die zuvor genannten Regionen zum dorsalen Aufmerksamkeitssystem, welches der „top-down“-Kontrolle der Reizverarbeitung und -selektion im Gehirn dient. Das ventrale Aufmerksamkeitssystem wird zusätzlich aktiviert, wenn während einer Aufgabe Stimuli unerwarteter Art oder Lokalisation auftauchen und hat die Kernregionen am temporoparietalen Übergang einschließlich des posterioren Teils des superioren temporalen Sulkus, dem ventralen Teil des Gyrus supramarginalis und dem ventralen Frontalkortex, welcher Teile des mittleren frontalen Gyrus, des inferioren frontalen Gyrus, des frontalen Operculums und der anterioren Insula (aINS) enthält (Corbetta et al., 2008). Verschiedene Regionen der genannten Netzwerke interagieren bei Aufmerksamkeits- und Inhibitionsaufgaben, wie im Folgenden erläutert.

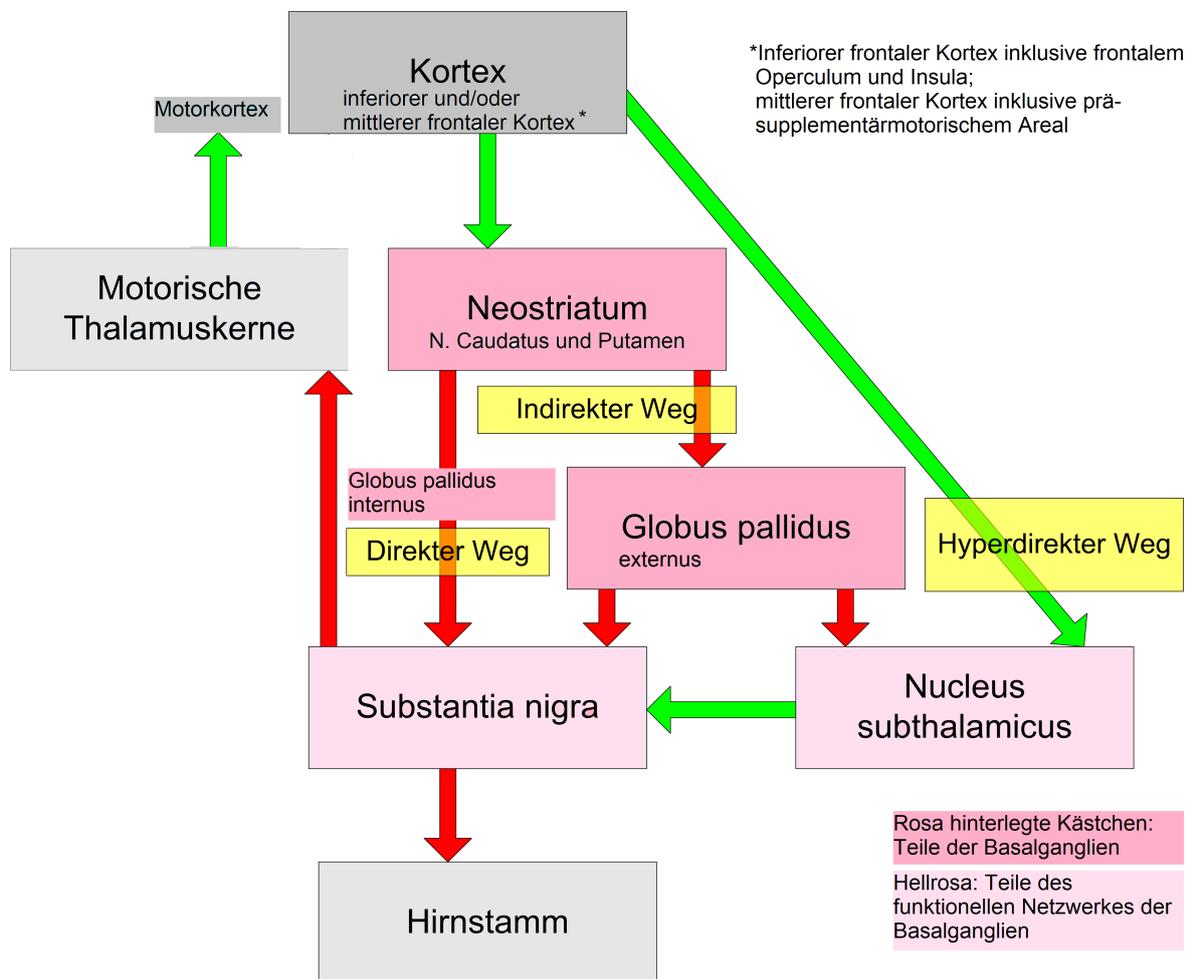
### 2.1.3.1 Interferenzsuppression und Fehlermonitoring

Bei Interferenzsuppression sind Regionen des Präfrontalkortex inklusive dem dACC und dem prä-supplementärmotorischen Areal sowie parietale Regionen aktiviert (Liu et al., 2004). Blasi et al. (2006) führten einen modifizierten Flanker Task durch, bei welchem sowohl Interferenzsuppression als auch motorische Inhibition gemessen wurden. Sie fanden bei Interferenzsuppression Aktivierungen im superioren und inferioren parietalen Lobulus beidseits, im mittleren und inferioren frontalen Gyrus beidseits und im Gyrus cinguli rechts. Die Regionen sind Bestandteil des ventralen Aufmerksamkeitssystems bei Petersen und Posner (2012) und Corbetta et al. (2008) und als solche prädestiniert dafür, Aktivierung bei unerwarteten, neuen Reizen zu zeigen. Dem dACC scheint eine besondere Rolle bei der Verarbeitung von miteinander im Konflikt stehenden Informationen und dem Monitoring von Fehlern zuzukommen (Blasi et al., 2006; Rubia et al., 2007). Er ist Bestandteil des cinguloopercularen Systems der Aufmerksamkeitssteuerung bei Petersen und Posner (2012).

### 2.1.3.2 Antworthemmung

Blasi et al. (2006) zeigten im modifizierten Flanker Task während Messung der Antworthemmung während der No-Go-Bedingung insbesondere Aktivierungen der Insula beidseits, des inferioren parietalen Lobulus beidseits, des superioren und inferioren frontalen Gyrus rechts, des mittleren frontalen Gyrus beidseits, inferioren frontalen Gyrus links und des rechten Gyrus supramarginalis und damit auch Regionen des ventralen Aufmerksamkeitssystems nach Corbetta et al. (2008). Das Konzept der Antworthemmung wird ergänzt durch Modelle der motorischen Inhibition, die weitere Zentren mit Verbindung zu motorischen Arealen integrieren (Boehler et al., 2010). In einem vorwiegend rechtsseitig lokalisierten Netzwerk interagieren frontale Areale inklusive der prä-supplementärmotorischen Motorrinde mit den Basalganglien und funktionell verbundenen Gebieten (Striatum mit Nucleus Caudatus und Putamen, Pallidum sowie Substantia nigra und Nucleus subthalamicus) (Aron, 2007; Verbruggen and Logan, 2008; Boehler et al., 2010). Es ergänzen sich bei der Modulation von Bewegungsabläufen drei verschiedene Signalwege: Das ursprünglich initiierte Bewegungsprogramm läuft über den „direkten“ Signalweg, welcher über fronto-striatale Verbindungen und den internen Globus pallidus und Kernregionen der Substantia nigra zu den motorischen

Thalamuskernen verläuft, und kann durch Signale aus dem Nucleus subthalamicus und Globus pallidus externus über den „indirekten“ oder den „hyperdirekten“ Signalweg moduliert werden (Aron und Poldrack, 2006; Boehler et al., 2010). Während der indirekte Weg über Neostriatum und Globus pallidus zu Nucleus subthalamicus und Substantia Nigra verläuft, läuft der hyperdirekte Weg über fronto-subthalamische exzitatorische Verbindungen (Boehler et al., 2010; Yetnikoff et al., 2014). Über die motorischen Kerne des Thalamus und den Motorkortex wird die motorische Reaktion schließlich unterbrochen oder angepasst (Boehler et al., 2010). Die Signalwege sind in Abbildung 2 vereinfacht dargestellt.



5

**Abb. 2:** Vereinfachte Darstellung der Modulation von Bewegungen durch Verbindungen zwischen Basalganglien und Motorrinde. Indirekter, direkter und hyperdirekter Weg. Exzitatorische Verbindungen grün, hemmende Verbindungen rot dargestellt. Eigene Grafik nach Aron und Poldrack (2006) und Yetnikoff et al. (2014)

#### 2.1.4 Inhibitorische Funktion im Alter

Eine Reduktion der inhibitorischen Fähigkeiten wird im Rahmen des normalen Alterungsprozesses regelhaft beobachtet (Germain und Collette, 2008). Es zeigt sich eine reduzierte Fähigkeit zur gezielten Allokation kognitiver Ressourcen mit verminderter Leistung zur Interferenzkontrolle im Stroop-Task und in der Inhibition irrelevanter semantischer Information (Germain und Collette, 2008). Im Flanker-Task zeigen ältere Erwachsene genauso wie Kinder einen verstärkten Flanker-Effekt, der Zuwachs an Reaktionszeit bei inkongruenter Bedingung ist also größer als bei Erwachsenen mittleren Alters (Hazeltine et al., 2000). Ältere Probanden zeigen ebenso Schwierigkeiten in der motorischen Inhibition und der Unterdrückung irrelevanter Information in Gedächtnisaufgaben (Nielson et al., 2002; Zacks et al., 1996). Zu den verschiedenen Submodalitäten inhibitorischer Funktionen sind jedoch widersprüchliche Ergebnisse verfügbar und es ist nicht klar, ob alle Arten inhibitorischer Funktionen im Alter in gleichem Maße beeinträchtigt sind (Germain und Collette, 2008). Möglich ist, dass der reduzierten Leistung älterer Probanden ein allgemeiner Alterungseffekt zugrunde liegt, der einen Einfluss auf verschiedene Arten inhibitorischer Funktionen hat, wie zum Beispiel allgemeine Reaktionsverlangsamung (response slowing) (Jennings et al., 2011). Bei älteren Probanden scheint die Unabhängigkeit der kognitiven Prozesse der verschiedenen inhibitorischen Submodalitäten abgeschwächt zu sein (Germain und Collette, 2008). Während bei jüngeren Probanden differenzierte neuronale Systeme für verschiedene inhibitorische Submodalitäten genutzt werden, werden demnach die Gehirnareale älterer Menschen weniger differenziert rekrutiert. Gazzaley et al. (2005) zeigten, dass gesunde ältere Probanden ein Defizit in der Unterdrückung der neuronalen Verarbeitung irrelevanter Reize hatten, während die Verstärkung relevanter Reize weiterhin funktionierte. Dieses Defizit korrelierte mit verminderter Funktion des Arbeitsgedächtnisses. Ältere Erwachsene zeigen darüber hinaus schlechtere Erinnerung an für die Aufgabe relevante Informationen. Es liegen sowohl ein Defizit in der Verarbeitungsgeschwindigkeit (processing speed hypothesis) als auch ein inhibitorisches Defizit (inhibitory deficit theory) vor (Gazzaley et al., 2008). Nielson et al. (2002) zeigten, dass ältere Probanden bei erfolgreicher Inhibition zusätzliche Gehirnregionen rekrutieren. Die Defizite in inhibitorischen Funktionen gehen bei ihnen mit einer verstärkten und ausgedehnteren Aktivierung neuronaler inhibitorischer Regionen in präfrontalen und parietalen Regionen einher (Nielson et al., 2002). Dies könnte einen Kompensationsmechanismus

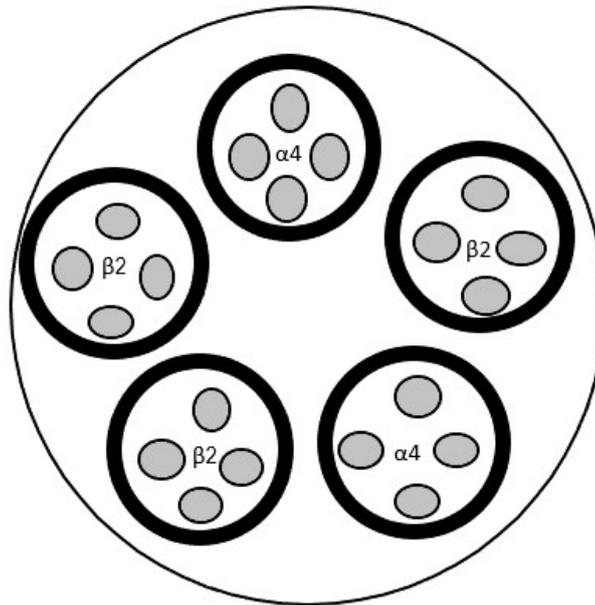
gegenüber reduzierter Funktion der Frontallappen darstellen. Die Frontallappen scheinen die Regionen mit der größten Vulnerabilität gegenüber physiologischen Alterungsmechanismen zu sein (Pfefferbaum et al., 2005; Raz et al., 1997).

## 2.2. Nikotin

Im Folgenden werden Hintergründe zum nikotinischen System, welches durch den untersuchten genetischen Polymorphismus beeinflusst wird, und zur Entstehung von Nikotinabhängigkeit, welche ebenfalls durch den untersuchten SNP begünstigt werden kann, erläutert. Nikotin ist eine stickstoffhaltige organische Verbindung, ein sogenanntes Alkaloid. Es ist ein Hauptbestandteil des beim Rauchen inhalierten Zigarettenrauchs und entfaltet seine Wirkung durch Interaktion mit nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (Gotti et al., 2009). Acetylcholinrezeptoren, deren physiologischer Agonist das Acetylcholin ist, sind im ganzen Körper vorhanden. Es gibt muskarinische und nikotinische Acetylcholinrezeptoren, welche in Abhängigkeit von ihrer Zusammensetzung aus verschiedenen Untereinheiten auf jeweils unterschiedliche Art und Weise auf Kreislauf, Magen-Darm-Trakt und Nervensystem wirken. Die muskarinischen Acetylcholinrezeptoren, welche durch Nikotin nicht stimuliert werden, werden in dieser Arbeit nicht weitergehend behandelt.

### 2.2.1 Nikotinische Acetylcholinrezeptoren

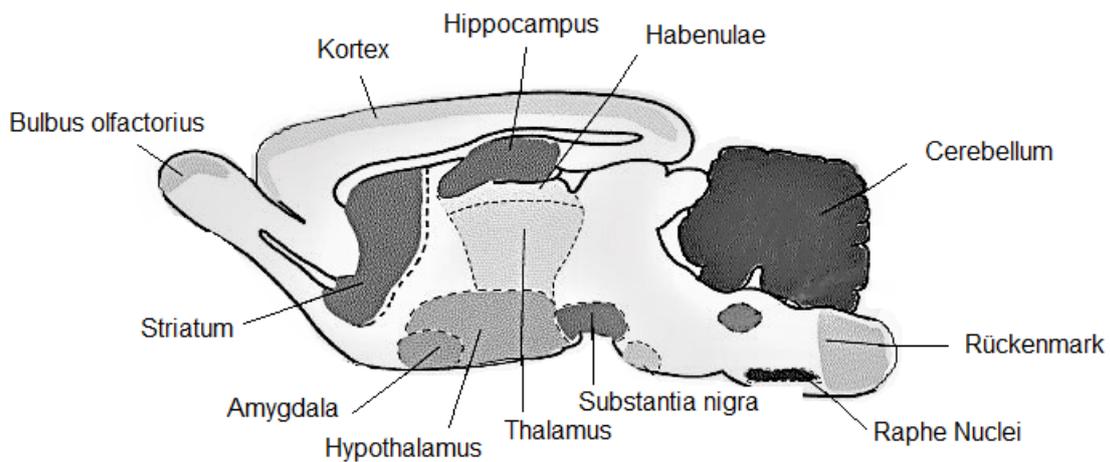
Nikotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChRs) sind ligandenaktivierte Ionenkanäle, die im Gehirn und in nicht-neuronalen Strukturen des menschlichen Körpers vorkommen (Gahring und Rogers, 2006; Gotti et al., 2009). Die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren sind aus jeweils fünf Untereinheiten mit jeweils vier Transmembrandomänen aufgebaut. Die Untereinheiten eines Rezeptors bilden in ihrer Mitte eine zentrale Pore, durch welche bei Aktivierung des Rezeptors Kationen in die Zelle einströmen (Gotti et al., 2006). Neuronale nikotinische Acetylcholinrezeptoren sind durchlässig für Natrium-, Kalium- und Kalzium-Ionen. Sie verändern das intrazelluläre Kalzium und können so an der Signalübertragung der Zellen mitwirken (Dajas-Bailador und Wonnacott, 2004). Abbildung 3 zeigt eine schematisierte Darstellung des Rezeptors).



**Abb. 3:** Der nikotinische  $\alpha 4/\beta 2$ -Rezeptor besteht aus fünf Untereinheiten mit jeweils vier Transmembrandomänen und einer zentraler Pore. Quelle: Eigene Grafik.

Durch Kombination gleicher oder verschiedenartiger Untereinheiten entstehen homo- oder heteromere Subtypen des Acetylcholinrezeptors, welche verschiedene pharmakologische Eigenschaften haben (Corringer et al., 2006; Gotti et al. 2009). Der  $\alpha 4/\beta 2$ -Rezeptor, welcher Gegenstand dieser Arbeit ist, macht im Gehirn von Säugetieren etwa 90% der hochaffinen Bindungsstellen für Nikotin aus (Lindstrom, 1997). Er ist insbesondere in Teilen des frontalen und temporalen Kortex, im Thalamus und Hippocampus und an dopaminergen Neuronen des Mittelhirns zu finden (Levin and Simon, 1998; Hillmer et al., 2011). In Abbildung 4 sind die Gehirnregionen mit relevantem Vorkommen des Rezeptors im Nagetiermodell dargestellt.

Nikotinische Acetylcholinrezeptoren interagieren mit zahlreichen anderen Transmittersystemen wie dem dopaminergen System, dem adrenergen, dem serotonergen, dem glutamatergen und anderen Systemen (Levin und Simon, 1998). Insbesondere nikotinische, aber auch muskarinische Rezeptoren des cholinergen Systemn sind wichtig für visuospatiale selektive Aufmerksamkeit und Orienting (Witte et al., 1997; Furey et al., 2008; Noudoost und Moore, 2011). Durch Modulation der Dopaminausschüttung verändern die Acetylcholinrezeptoren



**Abb. 4:** Gehirnregionen, in welchen  $\alpha 4/\beta 2$ -Rezeptoren nachgewiesen wurden, im Nagetiermodell (modifiziert nach Gotti et al., 2006)

frontostriatale und präfrontale Regelkreise (Cao et al., 2005). Durch cholinerge Neurotransmissionen werden Areale im basalen Vorderhirn mit frontoparietalen Arealen verbunden, die bei Aufmerksamkeitsprozessen aktiviert werden (Reinvang et al., 2009; Sarter et al., 2001). Vom Präfrontalkortex wiederum gehen Projektionen zurück zu den Kernregionen (Ghashghaei und Barbas, 2001). Dadurch scheint wiederum eine Steuerung des Aufmerksamkeitsystems möglich zu sein (Noudoost und Moore, 2011). Die Neurotransmitter Acetylcholin und Dopamin sind somit maßgeblich an der Modulation der kognitiven Kontrollsysteme beteiligt (Levin und Simon, 2001; Furey et al., 2008; Noudoost und Moore, 2011). Läsionen im basalen Vorderhirn, wo der Großteil des zentralnervösen ACh hergestellt wird, resultieren in einer Verminderung der Fähigkeit zur fokussierten Aufmerksamkeit (Voytko et al., 1994). Für lebensnotwendige Körperfunktionen sind die nikotinischen Rezeptoren nicht notwendig (Gotti et al. 2006). Die Beteiligung an der Pathogenese vielfältiger psychiatrischer Erkrankungen ist seit längerer Zeit bekannt (Mihailescu und Drucker-Colín, 2000). Veränderte Anzahl oder Funktion der Rezeptoren führt zu verschiedenen neurologischen Erkrankungen wie Epilepsie und Demenz (Combi et al., 2004; Gotti et al., 2009) sowie Abhängigkeitserkrankungen (Kim et al., 2004; Li et al., 2005).

### 2.2.2 Nikotinabhängigkeit

Die Entstehung einer Abhängigkeitserkrankung ist ein multikausales Geschehen, welches auf einer Kombination von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren basiert (Verdejo-Garcia et al., 2008). Zwillings- und Familienstudien legen nahe, dass genetische Faktoren zu 30-60% zur Entstehung von Abhängigkeitserkrankungen beitragen (Kreek et al., 2005). Sowohl das Risiko, mit dem Rauchen anzufangen (Smoking Initiation, SI) als auch die Anfälligkeit für Fortführung des Rauchverhaltens (Smoking Persistence, SP) sind zu mindestens 50% genetisch bedingt (Li 2003). Es gibt Hinweise darauf, dass die genetischen Mechanismen, die hierbei eine Rolle spielen, vom Geschlecht abhängig sind (Li et al., 2003). Bestimmte Persönlichkeitseigenschaften, die die Anfälligkeit für eine Abhängigkeitsentwicklung steigern, können ebenfalls genetisch bedingt sein (Kreek et al., 2005). Darüber hinaus verändern die abhängigkeits erzeugenden Stoffe selbst den Stoffwechsel des Gehirns auf Ebene der Genexpression, der Produktion von Proteinen, der Interaktion zwischen Proteinen sowie der Neuro- und Synaptogenese (Kreek et al., 2005). Auf molekularer Ebene ist der Mechanismus der Nikotinabhängigkeit durch Interaktion des Nikotins mit nikotinsensitiven Neuronen zu erklären, welche dadurch ihre Aktivität und Stoffwechselforgänge verändern (Mansfelder und McGehee 2002). Das Nikotin führt zur Desensitivierung und Hochregulation der Acetylcholinrezeptoren, insbesondere des Subtyps  $\alpha 4/\beta 2$  (Flores et al., 1992). Durch den Mechanismus der Desensitivierung werden Toleranzerscheinungen erklärt, da so immer größere Mengen des Agens benötigt werden, um die gleiche Wirkung zu erzielen (Pidoplichko et al., 1997). Nach Bindung des Nikotins an den nikotinischen Acetylcholinrezeptor wird die Freisetzung von Dopamin im mesolimbischen System, einer Kernregion für Belohnungsmechanismen und Abhängigkeit, gesteigert (Pidoplichko et al., 1997). Lange Zeit stand ausschließlich das dopaminerge Belohnungssystem im Mittelpunkt der Erklärungsansätze für Suchtmechanismen. Im Rahmen der Abhängigkeitsentwicklung verändern sich jedoch auch frontale Netzwerke und höherrangige kognitive Kontrollfunktionen (Goldstein und Volkow, 2002). Die Verbindung zwischen kognitiven Kontrollfunktionen und Nikotinabhängigkeit steht im Zentrum der vorliegenden Arbeit, weswegen im Folgenden bisher erforschte Zusammenhänge zwischen Nikotinabhängigkeit und verminderter inhibitorischer Kontrolle näher erläutert werden sollen.

### 2.2.2.1 Nikotinabhängigkeit und Inhibition

Sowohl der Einstieg in den Drogenkonsum als auch die Aufrechterhaltung des schädigenden Verhaltens trotz negativer Konsequenzen und die Unfähigkeit, den Konsum zu stoppen, können durch unzureichende inhibitorische Kontrollmechanismen auf Verhaltensebene erklärt werden (Verdejo-Garcia et al., 2008). Auch Nikotinabhängigkeit ist mit defizitären inhibitorischen Mechanismen und größerer Impulsivität assoziiert (Mitchell, 1999; Reynolds et al., 2004; Yakir et al., 2007). Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) leiden besonders häufig unter Nikotinabhängigkeit (Winterer et al., 2007). Yakir et al. (2007) fanden bei jungen Raucherinnen Defizite der Aufmerksamkeitsfunktionen sowie verminderte Fähigkeit zur Antworthemmung. Nikotinadministration verbessert Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen beim Menschen und führt zu gesteigerter Aktivität in Gebieten des Frontal- und Parietalkortex sowie weiteren Gehirnarealen (Lawrence et al., 2002; Kumari et al., 2003; Winterer et al., 2007). Die Assoziation der Administration von Nikotin mit verbesserten kognitiven Funktionen wurde sowohl für Arbeitgedächtnis als auch selektive Aufmerksamkeit, Daueraufmerksamkeit und visuospatiale Aufmerksamkeitsfunktionen sowie Fähigkeit zur Antworthemmung nachgewiesen (Kumari et al., 2003; Lawrence et al., 2002; Thiel et al., 2005; Evans et al., 2009). Die Fähigkeit des Reorienting, welche bei visuospatialer Aufmerksamkeit genutzt wird, wird sowohl auf Verhaltens- als auch auf Ebene der neuronalen Aktivierung durch Nikotinadministration verändert (Thiel et al., 2005). Alerting ist mit veränderter Gehirnaktivierung nach Nikotinadministration verbunden (Thiel et al., 2005). Die sogenannte Selbstmedikationshypothese legt nahe, dass Raucher Nikotin einsetzen, um vor dem Nikotinkonsum vorhandene Defizite der exekutiven Funktionen auszugleichen (Evans und Drobos, 2009). Die möglicherweise bereits vor Entwicklung der Abhängigkeitserkrankung vorhandenen Unterschiede der kognitiven Funktionen könnten mit den gleichen genetischen Variationen zusammenhängen, welche auch dem erhöhtem Risiko zur Nikotinabhängigkeit zugrunde liegen und diese mitverursachen (Winterer et al., 2007).

## 2.3. Genetische Grundlagen

Da die Verfügbarkeit von Neurotransmittern spezifische kognitive Funktionen beeinflusst, ist es naheliegend, dass genetische Varianten, welche die Eigenschaften von neuronalen Rezeptoren für diese Transmitter verändern, ebenfalls einen Einfluss auf kognitive Funktionen haben können (Greenwood et al., 2005). Die Erforschung der Assoziation genetischer Varianten von neuronalen Rezeptoren mit klar umrissenen kognitiven Operationen dient der Entwicklung eines so genannten kognitiven Phänotyps (Greenwood et al., 2012). Durch ein fundiertes Verständnis der Interaktion von Genen, Neurotransmittern und mentalen Prozessen kann die Erforschung von neuropsychiatrischen Krankheitsbildern auf eine solidere genetisch-biologische Basis gestellt werden.

### 2.3.1 Das CHRNA4-Gen

Das CHRNA-4-Gen befindet sich auf Chromosom 20 in Position 20q13.2-13.3 (Steinlein et al., 1996). Es kodiert für die  $\alpha 4$ -Untereinheit des nikotinischen Acetylcholinrezeptors. Diese ist als Bestandteil des  $\alpha 4/\beta 2$ -Rezeptors im neuronalen Gewebe weit verbreitet (Lindstrom 1997, Alkondon et al., 2000). Mutationen im Genom der  $\alpha 4$ -Untereinheiten ändern die Sensitivität der Rezeptoren gegenüber Nikotin und Acetylcholin (Steinlein et al., 1997). Seit den Neunziger Jahren zeigten zahlreiche Studien, dass Mutationen des CHRNA4-Gens mit verschiedenen neuro-psychiatrischen Erkrankungen assoziiert sind. Gut belegt ist die Verbindung mit der autosomal dominanten nocturnalen Frontallappenepilepsie (ADNFLE) (Steinlein et al., 1997). Das CHRNA4-Gen ist assoziiert mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), welche durch verminderte inhibitorische Fähigkeiten charakterisiert ist (Caylak 2012). Es wird angenommen, dass die Wirkung von Nikotin auf das Aufmerksamkeitssystem über  $\alpha 4/\beta 2$ -Rezeptoren vermittelt wird (Winterer et al., 2007).

### 2.3.2 Der SNP rs1044396

Der Single Nucleotide Polymorphismus (SNP) rs1044396 im Exon 5 des CHRNA-4-Gens ist ein Kandidatengen für Nikotinabhängigkeit (Feng et al., 2004). In mittlerweile zahlreichen

Studien zeigten sich Assoziationen dieses genetischen Polymorphismus mit Verhaltensvariationen sowie kognitiven und emotionalen Parametern. Es handelt sich bei der genetischen Variation um eine Punktmutation eines Allels im Exon 5 des CHRNA4-Gens, bei welcher eine Cytosin-Base durch ein Thymin-Nukleotid ersetzt wird (C→T transition) (Feng et al., 2004). Bei Analyse eines reversen RNA-Strangs kann die Mutation als G→A Transition bezeichnet werden, da bei der Transkription die Nukleinbase Thymin (T) durch Adenin (A) und Cytosin (C) durch Guanin (G) ersetzt wird (z.B. bei Winterer et al., 2007). Die letztgenannte Bezeichnung wird auch in dieser Arbeit verwendet. Bezeichnungen aus anderen Veröffentlichungen werden der Verständlichkeit halber entsprechend angepasst. Es handelt sich bei dem SNP rs1044396 um eine sogenannte „stille“ („silent“) Mutation. Bei dieser auch als homonyme Mutation bezeichneten Veränderung der Basensequenz ändert sich das Aminosäureprodukt nicht, da das Basentriplett beider Varianten für die Aminosäure Serin kodiert (Ser→Ser) (Feng et al., 2004). Eggert et al. (2015) zeigten, dass die Mutation in einer veränderten Rezeptorsensitivität resultiert, welche nicht auf mit dem SNP assoziierte benachbarte funktionelle Varianten zurückzuführen ist, sondern dass der SNP selber ursächlich an den Veränderungen beteiligt ist. Als mögliche Mechanismen der funktionellen Wirkungsweise der Mutation werden Veränderungen auf Ebene der Transfer-RNA (tRNA) und Boten-RNA (mRNA) diskutiert (Eggert et al., 2015). Die Häufigkeit des in der Bevölkerung seltener vorkommenden A-Allels, die „minor allele frequency“ (MAF), wird in der Literatur mit 0,43 (Li et al., 2005) beziehungsweise 0,48 (Winterer et al., 2007) angegeben.

### 2.3.2.1 Assoziation mit Nikotinabhängigkeit

Feng et al. zeigten 2004 eine Verbindung mit dem Rauchverhalten des von ihnen untersuchten Kollektivs (Feng et al., 2004). Diese Assoziation mit Nikotinabhängigkeit wurde in zahlreichen Folgestudien untersucht und zumeist bestätigt (Li et al., 2005; Breitling et al., 2009; Kamens et al., 2013). Das A-Allel scheint dabei einen protektiven Faktor gegenüber Nikotinabhängigkeit darzustellen, während das weniger häufige G-Allel mit stärkerer Nikotinabhängigkeit einhergeht (Feng et al., 2004; Kamens et al., 2013).

### 2.3.2.2 Assoziation mit kognitiven Funktionen

Auf Ebene der kognitiven Parameter ist bisher vor Allem eine Assoziation mit veränderten Aufmerksamkeitsfunktionen und Darstellung der Aktivierung differentieller Gehirnareale belegt (Greenwood et al., 2005; Greenwood et al., 2012; Parasuraman et al., 2005; Winterer et al., 2007; Reinvang et al., 2009). Parasuraman et al. (2005) zeigten, dass der SNP rs1044396 mit visuospatialen Aufmerksamkeitsfunktionen assoziiert ist. Probanden mit mehr G-Allelen des SNP zeigten im Vergleich zu Trägern von einem oder zwei A-Allelen einen stärkeren Benefit von gültigen Hinweisreizen in Bezug auf die Reaktionszeit und weniger zeitliche Beeinflussung durch ungültige Hinweisreize. Reinvang et al. (2009) fanden heraus, dass A/A-homozygote Probanden Geschwindigkeits- und Aufmerksamkeitsaufgaben langsamer absolvierten als Träger mindestens eines G-Allels. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei den 70-79-jährigen. Es gab keinen Einfluss auf die Gedächtnisfunktion.

### 2.3.2.3 Assoziation mit veränderter neuronaler Aktivierung

Auf Ebene der bildgebenden Befunde fanden Winterer et al. (2007) sowie Gießing et al. (2012) Hinweise auf eine Beeinflussung der Gehirnaktivierung bei Bearbeitung von Aufmerksamkeitsaufgaben. Vom Genotyp abhängige Veränderungen zeigen sich insbesondere in Regionen des Frontal-, Temporal- und Parietalkortex. Winterer et al. (2007) fanden im linken supplementär-motorischen Areal und dem anterioren Gyrus cinguli (ACC) sowie dem linken parietalen Kortex Aktivierungsunterschiede bei Absolvierung eines Oddball-Tasks. A/A-homozygote Probanden zeigten durchweg stärkere Aktivierungen. Gießing et al. (2012) untersuchten die Assoziation des SNP mit visuospatialer Aufmerksamkeit in einem experimentellen Paradigma mit Hinweis- und Zielreizen (Cued Target Detection Task). G/G-Homozygote präsentierten eine größere neuronale Aktivierung im rechten mittleren temporalen Gyrus, während A/A-Homozygote stärkere neuronale Aktivierung im rechten oberen temporalen Gyrus zeigten. Weder Winterer et al. (2007) noch Gießing et al. (2012) konnten eine signifikante Assoziation mit Verhaltensparametern nachweisen.

## 2.4. Fragestellung und Hypothesen

Aufgrund der engen Verknüpfung von Rauchverhalten und inhibitorischen Mechanismen, liegt die Vermutung nahe, dass genetische Variationen, die Nikotinabhängigkeit begünstigen, dies über den Mechanismus von verminderten inhibitorischen Fähigkeiten tun. Gemäß dieser Annahme würde das A-Allel des SNP rs1044396, welches als protektiver Faktor gegenüber Nikotinabhängigkeit gesehen werden kann (Feng et al., 2004; Etter et al., 2009), mit besseren inhibitorischen Fähigkeiten einhergehen. Da Nikotin zu verbesserter Interferenzsuppression und motorischer Inhibition führt, (Hughes et al., 1989; Evans und Drobos, 2009), könnte gemäß der Annahme einer Selbstmedikationshypothese bei Trägern des G-Allels, welche häufiger Nikotin konsumieren, eine schlechtere kognitive Leistung zu erwarten sein. Dennoch sind die Ergebnisse von Aufmerksamkeitsparadigmen widersprüchlich, da Träger des G-Allels Aufmerksamkeitsaufgaben teilweise schneller absolvieren (Parasuraman et al., 2005; Greenwood et al., 2009). Dementsprechend scheint eine differenzierte Betrachtungsweise der verschiedenen Submodalitäten der kognitiven Kontrollfunktionen besonders wichtig. Wir betrachten die Fähigkeit zur Interferenzsuppression als Komponente von Inhibition der Wahrnehmung sowie die Fähigkeit zur Antworthemmung als Korrelat motorischer Inhibition (Aron, 2007; Diamond, 2103)

### 2.4.1 Verhaltensdaten

**Hypothese I** Auf den obigen Überlegungen aufbauend erwarten wir bei Trägern eines oder mehrerer A-Allele eine bessere Fähigkeit zur Antworthemmung als Parameter für motorische Inhibition, was zu größerer Treffsicherheit im Go-/No-Go-Task führt.

**Hypothese II** Aufgrund der bisherigen Überlegungen erwarten wir bei G/G-homozygoten Probanden eine verminderte Fähigkeit zur Interferenzsuppression mit mehr zeitlichen Mehrkosten durch die inkongruente Bedingung. Das Ergebnis wird in Bezug gesetzt werden müssen zu den konträren Ergebnissen einiger bisheriger Studien, bei welchen G/G-homozygote Probanden Aufmerksamkeitsaufgaben schneller absolviert haben (Parasuraman et al., 2005; Greenwood et al., 2009).

### 2.4.2 Neuronale Aktivierung

**Hypothese III** Auf Ebene der Aktivierung neuronaler Areale erwarten wir Aktivierungsunterschiede in parietalen und frontalen Gebieten, welche an Aufmerksamkeitsausrichtung und -steuerung beteiligt sind sowie in subkortikalen Arealen, welche an Vermittlung motorischer Inhibition beteiligt sind und in welchen der  $\alpha 4/\beta 2$ -Rezeptor verbreitet ist.

**Hypothese IV** Wir erwarten aufgrund der engen Verknüpfung von Aufmerksamkeit und Interferenzsuppression auf den bisherigen Ergebnissen von Winterer et al. (2007) basierend eine stärkere Aktivierung bei Trägern von einem oder mehreren A-Allelen des SNP rs1044396 in der Interferenzbedingung des Flanker Tasks.

**Hypothese V** Während der No-Go-Bedingung erwarten wir ebenfalls Mehraktivierungen bei A/A-homozygoten Probanden, da weite Teile des bei Interferenzkontrolle aktivierten Netzwerkes auch bei motorischer Antworthemmung aktiviert werden (Blasi et al., 2006) und wir annehmen, dass Unterschiede zwischen Genotypen in spezifischen Strukturen zutage treten könnten, welche an beiden Funktionen beteiligt sind.

**Hypothese VI** Zusätzlich könnten Aktivierungen in den an inhibitorischer Kontrolle der Motorik beteiligten subkortikalen Arealen mit  $\alpha 4/\beta 2$ -Rezeptoren wie Striatum, Thalamus oder Hippocampus auftreten.

### 2.4.3 Alterseffekte

**Hypothese VII** Bei den älteren Probanden erwarten wir eine insgesamt schlechtere inhibitorische Leistung sowohl der Antworthemmung als auch der Interferenzsuppression mit höheren Reaktionsgeschwindigkeiten und mehr Kommissionsfehlern als bei der Gruppe der jüngeren Probanden.

**Hypothese VIII** Wir stellen die Hypothese auf, dass bei den älteren Probanden die Assoziation des G-Allels mit schnellerer Reaktionsgeschwindigkeit im Flanker Task besonders ausgeprägt ist (vgl. Reinvang et al., 2009).

**Hypothese IX** Auf Ebene der neuronalen Aktivierung erwarten wir in der gesamten Gruppe der älteren Probanden eine Mehraktivierung in frontalen und parietalen Gebieten (vgl. Nielson et al., 2002).

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Ort und Zeit der Untersuchung und Probandenrekrutierung

Die Untersuchungen fanden statt vom 02.02.2011 bis zum 23.02.2013. Die magnetresonanztomographischen Aufnahmen wurden am biomedizinischen Forschungszentrum Life & Brain GmbH durchgeführt, die Aufklärung und neuropsychologischen Testungen sowie das Training vor Absolvierung der Paradigmen im Magnetresonanztomographen fanden in Räumlichkeiten der psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn und im Gebäude des Forschungszentrums statt. Die Studie wurde als Teil eines größeren Projektes der Arbeitsgruppe „Nikotin“ durchgeführt, bei welchem sowohl alte (55-75 Jahre) als auch junge (18-32 Jahre) männliche Probanden untersucht wurden. Ein Teil dieser Studie diente als Follow-Up-Untersuchung zu einem 2010 am Bonner Universitätsklinikum und der Life & Brain GmbH durchgeführten Projekt, sodass zunächst Probanden aus bestehenden Adressdatenbanken rekrutiert wurden. Weitere Probanden wurden über persönliche Kontakte sowie per Aushang am Universitätsklinikum und per Zeitungsinserat im General Anzeiger Bonn rekrutiert. Die Teilnehmer erhielten eine Fahrtkostenpauschale von 10 Euro pro Besuch sowie eine Aufwandsentschädigung von 30 Euro bei Durchführung einer neuropsychologischen Testung und magnetresonanztomographischen Aufzeichnung. Zusätzlich erhielten die Versuchspersonen auf Wunsch eine CD-Rom mit strukturellen Aufnahmen ihres Gehirns und hatten bei Durchführung einer Aufgabe die Chance auf einen Gewinn von maximal 20 Euro. Die durchgeführte Studie ist Teil des DFG-Schwerpunktprogramms 1226 "Nikotin: Molekulare und physiologische Mechanismen im zentralen Nervensystem".

#### 3.2. Versuchspersonen

Für die vorliegende Arbeit wurden nur die Daten der sogenannten „Niemals-Raucher“ bei Durchführung des modifizierten Flanker-Tasks berücksichtigt. „Niemals-Raucher“ wurden definiert als Personen, welche in ihrem ganzen bisherigen Leben weniger als 20 Zigaretten

geraucht hatten und im Jahr vor der Untersuchung überhaupt kein Nikotin konsumiert hatten. Dadurch sollten chronische Effekte des Nikotins auf Verhaltensparameter und Rezeptorverteilung und -sensitivität im Gehirn ausgeschlossen werden. Möglicherweise liegen dem Rauchverhalten von Männern und Frauen unterschiedliche neurobiologische Mechanismen zugrunde (Perkins et al.; 2001, Cosgrove et al., 2014), sodass es sinnvoll schien, keine gemischtgeschlechtliche Gruppe zu untersuchen. Aufgrund einer in einer Anschlussstudie geplanten PET-Untersuchung, welche mit männlichen Probanden durchgeführt werden sollte, entschieden wir uns in diesem Fall ebenfalls, ein ausschließlich männliches Kollektiv zu untersuchen. Einschlusskriterien für die Studienteilnahme waren neben männlichem Geschlecht und Raucherstatus das Alter (18-35 Jahre oder 55-75 Jahre) sowie Abwesenheit einer organischen Hirnerkrankung, psychischen Störung oder Suchterkrankung. Ausschlusskriterien waren über die genannten Erkrankungen hinaus Klaustrophobie, Vorhandensein von Metallimplantaten oder eines Herzschrittmachers im Körper, zu starke Kopfbewegungen während der Messung und der Konsum koffeinhaltiger Getränke am Tag der Messung. Es wurden insgesamt Daten von 107 „niemals-rauchenden“ Probanden erhoben. Aufgrund von Fehlern bei der Datenübertragung und -speicherung reduzierte sich die Zahl der Versuchspersonen auf 75. Bei drei Versuchspersonen wurde keine Genotypisierung durchgeführt und bei 15 Versuchspersonen war die Präprozessierung der Bilddaten uneinheitlich mit der der anderen Probanden, sodass letztendlich für die Analyse ein Kollektiv von  $n=57$  männlichen, niemals-rauchenden Versuchspersonen zur Verfügung stand. Die genaue Anzahl der Probanden sowie das Alter zum Messzeitpunkt sind in Tabelle 1 näher erläutert. Die Minor Allele Frequency (MAF), also die relative Häufigkeit des seltener vorkommenden Allels lag für das Gesamtkollektiv bei 0,49 und war damit ähnlich der zuvor beschriebenen MAF bei Winterer et al. (2007) von 0,48. Die Frequenz des G-Allels lag im jungen Probandenkollektiv genau bei 0,5 und im Kollektiv der alten Probanden ebenfalls bei 0,48.

### 3.3. Durchführung und Versuchsablauf

Bei der ersten Kontaktaufnahme durch die Studienleiterin wurden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie ein erstes Mal abgefragt und ein Termin für eine persönliche Vorstellung vereinbart, bei welcher die Aufklärung durchgeführt, das schriftliche Einverständnis eingeholt, sowie eine Blutabnahme für die späterer Typisierung veranlasst wurden. Am Tag

**Tab. 1:** Übersicht über das untersuchte Probandenkollektiv mit Darstellung Verteilung der Genotypen und Alter in Jahren zum Messzeitpunkt. MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung.

Gruppe	Alter	AA	AG	GG	Gesamt
Jung (18-35 Jahre)	MW=26,39; SD=3,4349	8	10	8	26
Alt (55-75 Jahre)	MW=67,41; SD=7,4886	14	4	13	31
Gesamt	MW=48,7; SD=21,4553	22	14	21	57

der Messung stellten sich die Probanden im Forschungszentrum Life & Brain GmbH bei der Arbeitsgruppe vor. Nach der Begrüßung erfolgte die nochmalige Aufklärung über den Studienablauf sowie die erneute Abfrage der vor allem für die Durchführung des MRT relevanten Ein- und Ausschlusskriterien inklusive psychiatrischer und somatischer Vorerkrankungen. Das Einverständnis der Probanden zur MRT-Untersuchung wurde schriftlich eingeholt. Anschließend wurde in einem separaten Raum ein etwa halbstündiges Training durchgeführt, bei welchem die durch die Probanden im Magnetresonanzen zu absolvierenden Aufgaben im Vorhinein ausführlich erläutert wurden und an einem Laptop kurz geübt werden konnten. Dies hatte zum Ziel, dass das Aufkommen von Verständnisproblemen bezüglich des Ablaufs der einzelnen Aufgaben während der magnetresonanztomographischen Messung minimiert werden sollte. Die Übungsaufgaben waren soweit abgewandelt, dass kein verfälschender Einfluss auf die zu messenden Effekte zu erwarten war. Anschließend wurden die Patienten in den Raum geführt, in welchem die Messung durchgeführt wurde. Sie wurden gebeten, alle Metallteile abzulegen und Ohrenstöpsel zum Gehörschutz einzusetzen. Die Probanden wurden anschließend im Scanner positioniert und erhielten die Antworttasten, welche ebenfalls kurz erklärt wurden. Der Kopf wurde zwecks Minimierung von Bewegungsartefakten mit Schaumstoffkeilen in einer speziellen Kopfhalterung befestigt. Die Probanden wurden erneut nach ihrem Befinden gefragt, bevor die Messung begann. Die Untersuchung begann dann mit Zustimmung des Probanden, wobei die Probanden jederzeit die Möglichkeit hatten, über eine Notfallklingel und eine Gegensprechanlage mit den Untersuchern Kontakt aufzunehmen. Nach Positionierung der Probanden im Magnetresonanztomographen wurden insgesamt fünf verschiedene Paradigmen absolviert; im Anschluss erfolgte eine Resting State Aufnahme sowie zuletzt strukturelle Aufnahmen. Vor jedem Paradigma wurden die Instruktionen nach einer

standardisierten Anleitung nochmals vorgelesen. Die Paradigmen dienten der Messung differentieller kognitiver Fähigkeiten und wurden in immer gleicher Reihenfolge durchgeführt. An letzter Stelle der Paradigmen erfolgte die Testung der inhibitorischen Fähigkeiten mit dem modifizierten Flanker Task, welcher in der vorliegenden Arbeit Verwendung findet und im Verlauf näher erläutert wird. Nach der Messung erhielten die Probanden das Probandenentgelt, eine gegebenenfalls erspielte Belohnung sowie bei Interesse eine CD-Rom mit strukturellen Aufnahmen ihres Gehirns und wurden abschließend verabschiedet. In Absprache mit der Studienleiterin fanden am gleichen Tag oder an einem neu vereinbarten Termin zusätzliche neuropsychologische Messungen statt, welche jedoch in dieser Arbeit ausschließlich für die Beschreibung des Probandenkollektivs verwendet werden. Die Blutentnahme zur genetischen Analyse erfolgte durch am Universitätsklinikum Bonn tätige Ärzte unter Aufsicht von Mitgliedern der Arbeitsgruppe. Es wurden 2 x 9 ml Blut in EDTA-Röhrchen von jedem Probanden entnommen und an das Labor des Forschungszentrums Life & Brain geschickt. Die Laboruntersuchungen sowie die Übermittlung der Ergebnisse der genetischen Testung erfolgten in anonymisierter Form. Die Untersuchungen wurden auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt und vor der Durchführung von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn genehmigt.

### 3.4. Methode der Magnetresonanztomographie

#### 3.4.1 Physikalische Grundlagen

Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) können auf nicht-invasive Weise Strukturen des menschlichen Körpers wie zum Beispiel des Gehirns abgebildet werden. Die funktionelle Magnetresonanztomographie dient der Darstellung von Unterschieden in der neuronalen Aktivierung verschiedener Gehirnareale oder gleicher Gehirnareale zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Funktionsweise des Verfahrens beruht auf der Eigenschaft von bestimmten Elementarteilchen des menschlichen Gewebes, einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Spin zu besitzen. Von besonderem Interesse ist aufgrund seiner Häufigkeit im Gewebe der Kern des Wasserstoffatoms, welcher aus einem Proton besteht. Den Drehimpuls dieses Protons kann man sich wie einen Kreisel vorstellen, der sich um seine eigene Achse dreht (Weishaupt et al.,

2009). Durch diese rotierende elektrische Ladung entsteht ein kleines Magnetfeld, welches durch andere Magnetfelder beeinflusst werden und von einer Empfangsspule gemessen werden kann. Befinden sich nun viele Wasserstoffteilchen in einem äußeren Magnetfeld, richten sich die Spins langsam entlang dieses Feldes aus (Weishaupt et al., 2009). Diese Ausrichtung entlang des äußeren Magnetfeldes wird als Nettomagnetisierung bezeichnet, welche per definitionem in z-Richtung verläuft. Die auf der z-Achse senkrecht stehenden Achsen werden als x- und y-Achse bezeichnet. Damit die Nettoausrichtung der Spins entlang der z-Achse überhaupt gemessen werden kann, müssen sehr hohe Magnetfeldstärken angelegt werden. Bei Ausrichtung entlang eines Magnetfeldes geraten die Teilchen ins Trudeln, was als Präzession bezeichnet wird. Die Frequenz dieser Präzessionsbewegung wird als Larmorfrequenz bezeichnet und ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes. Die Larmorfrequenz hängt darüber hinaus vom gyromagnetischen Verhältnis ab. Da dieses Verhältnis durch eine für jedes Element typische Konstante definiert ist, können über die Präzessionsfrequenz Rückschlüsse auf die unterschiedlichen Gewebearten geschlossen werden. Mithilfe einer elektromagnetischen Welle, welche der Larmorfrequenz entspricht, können die Teilchen aus ihrer Nettomagnetisierung herausgelöst und in eine andere Richtung gekippt werden. Dies geschieht bei der Magnetresonanztomographie mit einem Hochfrequenz-(HF-)Impuls, welcher von einem starken Radiosender erzeugt wird. Bei ausreichender Dauer und Stärke des Impulses kann der Vektor der gesamten Magnetisierung um  $90^\circ$  in die xy-Ebene umgeklappt werden. Dies wird als transversale Magnetisierung bezeichnet. Die Bewegung des magnetischen Summenvektors aller Teilchen kann mit einer Empfangsspule als MR-Signal detektiert und mit entsprechenden Computerprogrammen weiter verarbeitet werden. (Weishaupt et al., 2009). Wenn sich die Teilchen nach Wegfall des anregenden Impulses nach und nach wieder am ursprünglichen konstanten Magnetfeld ausrichten, fällt die transversale Magnetisierung nach und nach ab, während die Längsmagnetisierung entlang der z-Achse zunimmt. Diesen Vorgang bezeichnet man als longitudinale Relaxation oder auch Spin-Gitter-Relaxation. Hierbei wird Energie an das umgebende Gewebe abgegeben. Die Dauer des Vorgangs ist abhängig von der Stärke des umgebenden Magnetfeldes und des Gewebes beziehungsweise der Anzahl der im Gewebe vorkommenden Wasserstoffkerne. Die Zeitkonstante T1 gibt dabei an, nach welcher Zeitdauer ein bestimmter Anteil Längsmagnetisierung wieder hergestellt ist. Die transversale Relaxation bezeichnet dagegen den Wegfall der transversalen Magnetisierung und ist auch von der Art des Gewebes abhängig. Hierbei wird keine Energie an die Umge-

bung abgegeben. Die Zeitkonstante T1 gibt dabei an, nach welcher Zeitdauer nur noch ein bestimmter Anteil der transversalen Magnetisierung übrig bleibt. Die verschiedenen Relaxationszeiten können in der Untersuchung durch Anpassung der Zeit zwischen den einzelnen HF-Impulsen (Repetitionszeit, TR) genutzt werden, um unterschiedliche Gewebearten gezielt darzustellen (Schneider und Fink, 2007).

### 3.4.2 Die funktionelle Magnetresonanztomographie

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie nutzt man die verschiedenen magnetischen Eigenschaften von sauerstoffreichem im Vergleich zu sauerstoffarmem Blut. Durch den sich ändernden Blutfluss bei Aktivierung der verschiedenen Gebiete des Gehirns werden Rückschlüsse auf die Aktivität der entsprechenden Areale gezogen, welche mittels mathematischer bzw. statistischer Methoden visualisiert werden können. Bei Aktivierung einer Gehirnregion nimmt der Sauerstoffverbrauch in der entsprechenden Region zu. Kurz darauf nimmt der Zustrom von sauerstoffreichem Blut zu. Insgesamt erfolgt hierdurch bei Aktivierung eine Zunahme von sauerstoffreichem Blut. Das Trägermolekül des Sauerstoffs, das Hämoglobin, enthält Eisen, welches im desoxygenierten Zustand entblößt wird. Dadurch ändern sich die magnetischen Eigenschaften des Gewebes, wodurch die Aktivierung in der Magnetresonanztomographie visualisiert werden kann (Weishaupt et al., 2009).

### 3.4.3 Methoden der fMRT-Datenerhebung

Zur Aufnahme der magnetresonanztomographischen Daten wurde ein 3 Tesla Siemens Trio Scanner verwendet. Die funktionellen Aufnahmen wurden mithilfe einer 2D-Echo-Planar-Single-Shot-Sequenz gemacht. Die Abdeckung des gesamten Gehirns erfolgte mit 33 in axialer Richtung gekippten Schichten mit einer jeweiligen Dicke von 2,4 mm. Der Abstand zwischen den Schichten (Gap) betrug 0,6 mm. Das Sichtfeld (FoV = Field of View) betrug 192 mm. Die Repetitionszeit (TR) betrug 1960 Millisekunden. Dieses Intervall zwischen den Scans dient der Optimierung der zeitlichen und räumlichen Auflösung. Die Echozeit (TE) betrug 30 msec. Der Anregungswinkel (flip angle), also der Grad der Spinalauslenkung durch den Anregungsimpuls, betrug  $\alpha = 80^\circ$ .

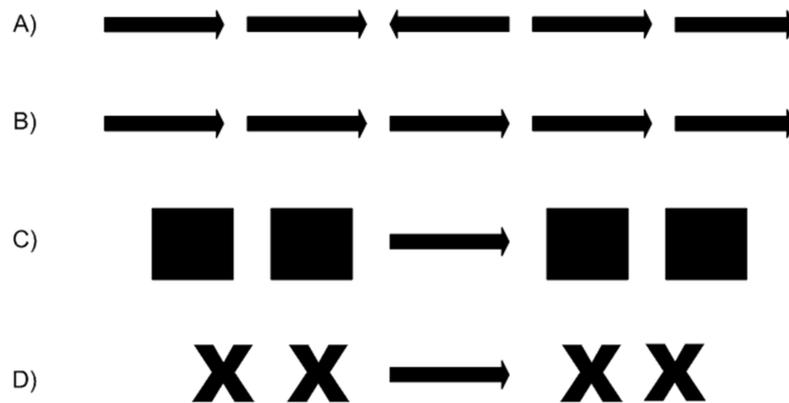
### 3.4.4 Versuchsdesign

Die Probanden absolvierten eine modifizierte Version des Flanker Tasks (Eriksen und Eriksen et al.; 1974; Bunge et al., 2002; Blasi et al., 2006). Hierbei konzentrieren sich die Probanden auf eine Reihe von fünf Symbolen in der Mitte des Bildschirms. Die Reihe besteht aus einem zentralen Pfeil, welcher nach rechts oder links zeigt sowie jeweils zwei „flankierenden“ Symbolen an der rechten und linken Seite des zentralen Pfeils. Diese Symbole sind entweder Pfeile, die in dieselbe Richtung zeigen wie der zentrale Pfeile (kongruente Bedingung; CON) oder Pfeile, die in eine andere Richtung zeigen als der zentrale Pfeil (inkongruente Bedingung; INC). Bei der neutralen Bedingung (NEU) wird der zentrale Pfeil durch zwei Vierecke flankiert und bei der No-Go-Bedingung (NOGO) erscheinen zwei flankierende Kreuze. In Abbildung 5 sind die verschiedenen Versuchsbedingungen dargestellt. Die Probanden werden aufgefordert, durch Drücken des entsprechenden Knopfes anzugeben, in welche Richtung der mittlere Pfeil zeigt. Dabei wird die Reaktionszeit gemessen und gewertet, ob die Antwort richtig oder falsch war. Die modifizierte Version des Flanker Tasks ist erweitert um die No-Go-Bedingung, bei welcher die beiden flankierenden Kreuze signalisieren, dass nicht gedrückt werden darf. Die inkongruente Bedingung dient der Messung der Interferenzsuppression, während die No-Go-Bedingung der Messung der Antworthemmung dient. Die Stimuli wurden in zufällig festgelegter Reihenfolge für jeweils 0,8 Sekunden präsentiert. Insgesamt wurden 145 Stimuli präsentiert (INC, 40; CON, 41; NEU, 31; NOGO 33). Zu Beginn der Messung und im Intervall zwischen den Stimuli erschien jeweils ein Kreuz in der Mitte des Bildschirms, welches die Probanden ohne weitere Aktion bis zum nächsten Stimulus fixieren sollten, dies diente der Erreichung eines stabilen Zustandes des Magnetfeldes vor der weiteren Messung. Die hierbei gewonnenen Daten flossen nicht in die weitere Analyse mit ein.

## 3.5. Methodik der Auswertung

### 3.5.1 Auswertung der Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten aus dem fMRT-Experiment wurden in zunächst mit dem Programm Microsoft Excel 2003 (Microsoft Office Excel 2003; Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)



**Abb. 5:** Darstellung der Versuchsbedingungen des modifizierten Flanker Tasks. A) kongruente Bedingung, B) inkongruente Bedingung, C) neutrale Bedingung, D) No-Go-Bedingung

geöffnet und die relevanten Reaktionszeiten und Trefferquoten für die Verhaltensanalyse sowie die Onset-Zeiten der relevanten Bedingungen für die fMRT-Analyse extrahiert. Die weitere Analyse der Verhaltensdaten erfolgte mithilfe des Softwarepakets Statistical Package for the Social Sciences Version 25 (IBM SPSS Statistics; The IBM Corporation, Chicago, IL, USA). Für die Analyse der Interferenzsuppression wurden für jede Versuchsperson Mittelwert und Median der Reaktionszeiten bei inkongruenter, kongruenter und neutraler Bedingung bei korrekter Antwort errechnet. Versuchspersonen mit einer Trefferquote <50% bei einer der Bedingungen wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen, da hierbei trotz vorherigen Trainings nicht von einem korrekten Verständnis der Aufgabenstellung ausgegangen werden konnte. Für die weitere Analyse wurde jeweils der Median der einzelnen Versuchspersonen verwendet, da dieser robuster gegenüber Ausreißern ist. Für die weitere Analyse der No-Go-Bedingung wurde die Trefferquote der Versuchspersonen berechnet. Hierbei wurde eine unterlassene Reaktion als korrekte Antwort und jede begangene Reaktion unabhängig von einer Übereinstimmung mit der Richtung des Pfeils als Kommissionsfehler (Error of Commission) gewertet. Um Unterschiede zwischen den Gruppen mit verschiedenen Genotypen zu analysieren, wurden die Mittelwerte der wie oben beschrieben vorbereiteten Datensätze der Gruppen miteinander verglichen. Um Unterschiede in Reaktionszeiten bei verschiedenen Genotypen zu analysieren, wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) verwendet. Der T-Test für unabhängige Stichproben diente dem Vergleich der Reaktionszeiten zwischen den verschiedenen Altersgruppen. Zudem wurde mittels einer ANOVA geprüft, ob sich die

Genotyp-Gruppen in den einzelnen Bedingungen unterscheiden. Zwei Mittelwerte wurden als signifikant verschieden eingestuft, wenn bei einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$  die Nullhypothese abgelehnt wurde.

### 3.5.2 Auswertung des Bildmaterials

#### 3.5.2.1 Präprozessierung

Zunächst erfolgt die „zeitliche Vorverarbeitung“ (temporal preprocessing). Dazu gehört zunächst die Schichtzeit-Korrektur, bei welcher minimale zeitliche Unterschiede, die bei der Aufnahme der Schichten entstehen, ausgeglichen werden. Auf diese Art und Weise korrespondieren alle Schichtbilder dem gleichen Zeitpunkt, was für die weitere Analyse wichtig ist. Als nächstes erfolgt die „räumliche Vorverarbeitung“ (spatial preprocessing), die aus Realignment und Normalisierung besteht, bei welcher Bewegungsartefakte entfernt oder gemindert werden. Dazu wird zunächst eine zeitliche Serie von Bildern des gleichen Probanden aneinander angeglichen. Dafür wird eine Referenzaufnahme ausgewählt, an welche die anderen durch starre Bewegungstransformationen (Translation und Rotationen) angeglichen werden. Dadurch sollen Bewegungsartefakte entfernt oder gemindert werden. Bei der Normalisierung werden die individuellen Aufnahmen der Gehirne der Versuchspersonen an eine vorher definierte Standardaufnahme angeglichen. Beim Smoothing wird zuletzt das Rauschen und durch Unterschiede in der Anatomie der einzelnen Subjekte bedingte Effekte mithilfe eines sogenannten Gauss'schen Filters unterdrückt.

#### 3.5.2.2 Statistische Analyse

Die Verarbeitung der Bilddaten erfolgte mithilfe des Programms „Statistical Parametrical Mapping 12“ (SPM12; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, GB), welches in "Matlab" (Matlab 2016; The MathWorks, Inc., Natic, MA, USA) implementiert ist. Nach der Vorverarbeitung wurde unter Berücksichtigung der Zeitreihen als abhängige Variable und der Versuchsbedingungen als Regressoren das allgemeine lineare Modell (GLM) berechnet. Als Versuchsbedingungen wurden die kongruente Bedingungen bei korrekter Antwort,

die inkongruenten Bedingungen bei korrekter Antwort und die neutrale Bedingung bei korrekter Antwort sowie die Go-/No-Go-Bedingung bei unterlassener Reaktion festgelegt. Es wurden Kontrastbilder der Versuchsbedingungen erstellt. Dabei stellt der Kontrast INC>CON den Unterschied in der Gehirnaktivierung bei inkongruenter Bedingung im Vergleich zur kongruenten Bedingung dar. Dies entspricht der Aktivierung bei Interferenzsuppression (vgl. Blasi et al., 2006). Der Kontrast NOGO>CON wurde als Darstellung der Antworthemmung erstellt (Blasi et al., 2006). Die Analyse der Gehirnaktivierung im Gesamtkollektiv wurde mittels Ein-Stichproben-T-Test auf einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  vorgenommen. Bei Darstellung der Ergebnisse wurde darauf geachtet, dass als signifikant eingeordnete Werte den erforderlichen p-Wert auch nach statistischer Signifikanzkorrektur für multiple Vergleiche, die sogenannte „familywise-error-correction“ (FWE-Korrektur), erreichten. Wie in vorherigen Studien zu Inhibitionsfunktionen und Polymorphismen des SNP rs1044396 wurde eine Voxel-Of-Interest-(VOI-)Analyse durchgeführt (Eickhoff et al., 2006). Dabei wurden sphärische Regionen mit 10 mm Radius um Voxel herum untersucht, welche sich gemäß der Fragestellung in vorherigen Studien als Aktivierungszentren bei Interferenzsuppression und Antworthemmung erwiesen haben (Blasi et al., 2006; Boehler et al., 2010). Anschließend wurden die Gruppen der verschiedenen Genotypen mittels T-Test und darauffolgender VOI-Analyse miteinander verglichen. Die Umrechnung von Talairach- in MNI-Koordinaten erfolgte mittels MNI to Talairach Converter der Yale School of Medicine. Die Zuordnung zu den entsprechenden Gehirnregionen erfolgte analog der Angabe in den zitierten Papers (Blasi et al., 2006; Winterer et al., 2007) und mittels der Software MARINA des Bender Institutes of Neuroimaging der Universität Gießen (Walter et al., 2003).

### 3.5.3 Beitrag anderer Untersucher und der Arbeitsgruppe

Sowohl die Rekrutierung der Versuchspersonen als auch die Durchführung der neuropsychologischen Testung und der magnetresonanztomographischen Aufzeichnungen wurde von verschiedenen Mitgliedern der Arbeitsgruppe einschließlich der Verfasserin der Arbeit durchgeführt. Die genetische Typisierung erfolgte im Labor der Biomedizinischen und Neurowissenschaftlichen Technologie-Plattform der Life & Brain GmbH unter der Leitung von Prof. Dr. Markus M. Nöthen. Die Präprozessierung der fMRT-Daten erfolgte durch Dr. Peter Trautner am Forschungszentrum Life & Brain. Die statistische Auswertung der Bilddaten erfolgte

durch die Verfasserin der Arbeit mit Unterstützung durch Dr. Sandra Röske, PD Dr. med. Klaus Fließbach sowie Dr. Xiaochen Hu. Die statistische Auswertung der Verhaltensdaten des Flanker-Tasks erfolgte durch die Verfasserin der Arbeit.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Statistische Datenanalyse der Verhaltensdaten

#### 4.1.1 Interferenzsuppression

##### 4.1.1.1 Vergleich der Reaktionsbedingungen im Gesamtkollektiv

Es wurden zunächst die Verhaltensdaten von  $n=57$  Probanden ausgewertet. Aus der weiteren Analyse der Interferenzaufgabe ausgeschlossen wurden  $n=3$  Probanden mit einem jeweiligen Anteil von  $<50\%$  korrekter Antworten bei der inkongruenten Bedingung der Interferenzbedingung. Die mittlere Reaktionszeit bei inkongruenter Bedingung liegt (RT INC) mit 605,65 msec (Standardabweichung (SD)=102,21) im Gesamtkollektiv unter der mittleren Reaktionszeit bei kongruenter Bedingung (RT CON) (555,3 msec, SD=90,55) und neutraler Bedingung (RT NEU) (594,5 msec, SD=101,29). Der Interferenzeffekt, welcher sich aus der Differenz von inkongruenter minus kongruenter Bedingung ergibt und ein Maß für die Interferenzsuppression darstellt, liegt im Mittel bei 50,35 msec (SD=37,37). Der Unterschied zwischen mittlerer Reaktionszeit bei inkongruenter und kongruenter Bedingung ist im Gesamtkollektiv signifikant. Die Teststatistik beträgt  $t = 9,901$  und der zugehörige Signifikanzwert  $p < 0,00$  bei einer Anzahl der Freiheitsgrade ( $df$ ) = 53. Der Unterschied zwischen inkongruenter und neutraler Bedingung ist nur bei alleiniger Analyse der Reaktionszeiten der jungen Probanden signifikant ( $t=2,42$ ,  $p<0,05$ ,  $df=25$ ). Die älteren Probanden zeigen statistisch signifikant langsamere Reaktionszeiten (s. Tabelle 2). Der mittlere Wert des Interferenzeffektes ist in der Gruppe der älteren Probanden höher, unterscheidet sich jedoch nicht signifikant von dem der jungen Probanden. Aufgrund der signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen erscheint eine getrennte Betrachtung der beiden Kollektive bei Analyse der Genotyp-Effekte angebracht.

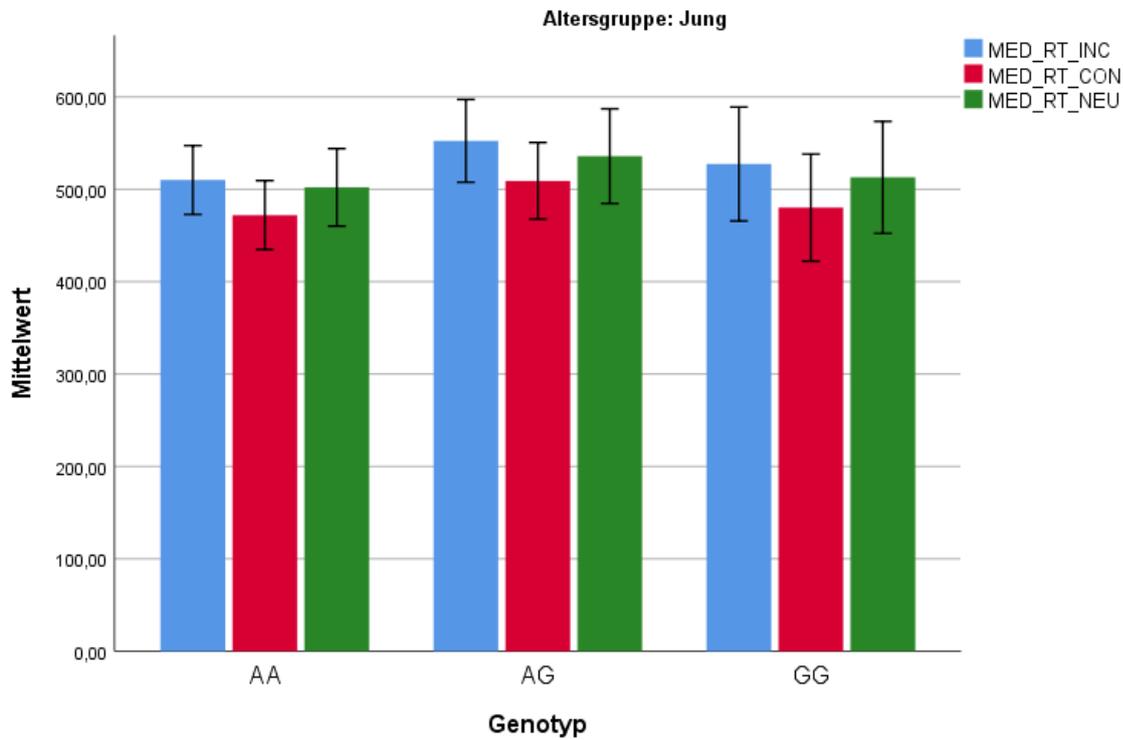
##### 4.1.1.2 Vergleich der Genotyp-Gruppen

In der Gruppe der jungen Probanden zeigt die Gruppe der Probanden mit Genotyp AA bei allen drei Bedingungen die schnellsten Reaktionszeiten und den geringsten Interferenzeffekt.

**Tab. 2:** Ergebnis des T-Test für unabhängige Stichproben zwischen verschiedenen Altersgruppen. MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, t(df)=Ergebnis des T-Test, in Klammern Anzahl der Freiheitsgrade \*=nach Levene-Test wird Ungleichheit der Varianzen angenommen.

Versuchsbedingung	Alt (n=28)	Jung (n=26)	Ergebnis T-Test
RT INC	MW=674,33; SD=82,55	MW=531,69; SD=61,8	t(52)=7,220; p=0,00
RT CON	MW=617,01; SD=68,92	MW=488,84; SD=58,26	t(52)=7,398; p=0,00
RT NEU	MW=665,12; SD=73,93	MW=518,44; SD=65,16	t(52)=7,747; p=0,00
Interferenzeffekt	MW=57,32; SD=48,72	MW=42,85; SD=16,86	t(52)=1,435*; p=0,157

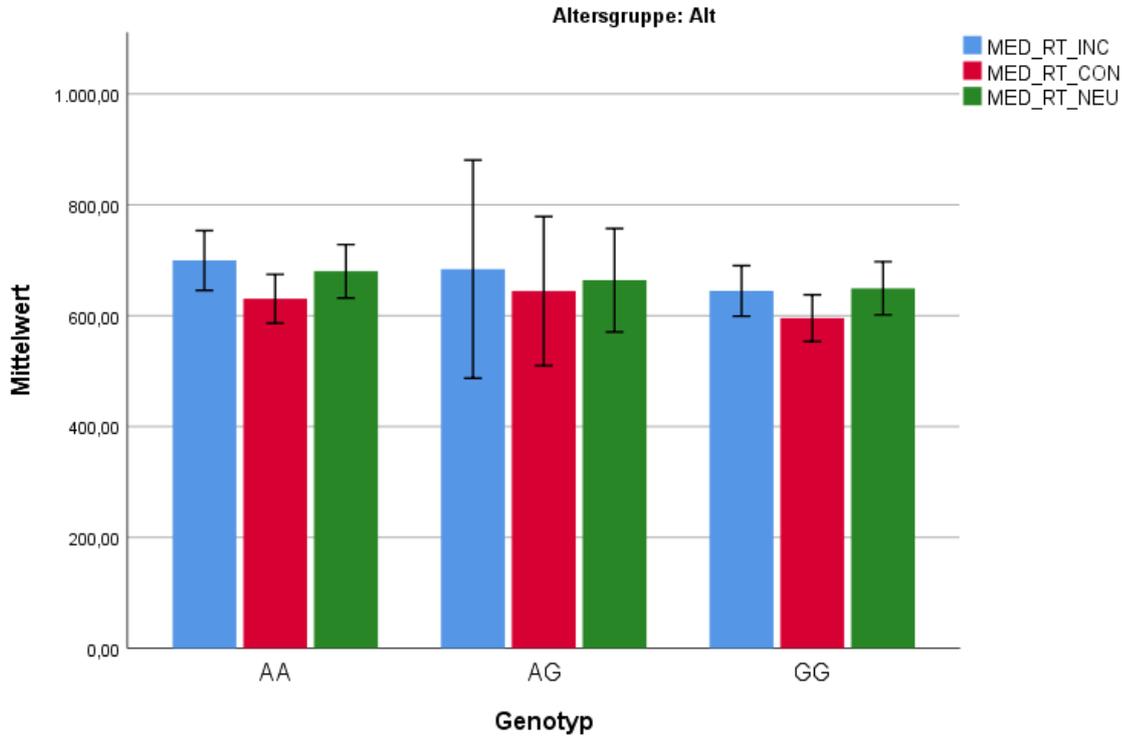
Die Probanden mit heterozygotem Genotyp wiesen in allen drei Bedingungen die längsten Reaktionszeiten auf. Der Interferenzeffekt lag zwischen den beiden homozygoten Probandengruppen. Die Reaktionszeiten der Probanden mit zwei G-Allelen lagen in allen drei Bedingungen zwischen den zuvor genannten Gruppen und zeigten den größten Interferenzeffekt. In Abbildung 6 sind die mittleren Reaktionszeiten des jungen Probandenkollektiv dargestellt. Die dargestellten Unterschiede zwischen den Genotypen waren nicht signifikant (s. Tabelle 3). In der Gruppe der alten Probanden zeigen die A/A-homozygoten Probanden die längsten Reaktionszeiten bei der inkongruenten Bedingung und der neutralen Bedingung, während Probanden mit zwei G-Allelen in allen drei Versuchsbedingungen die schnellsten Reaktionszeiten zeigen, wie in Abbildung 7 zu sehen ist. Bei den alten Probanden zeigen die A/A-homozygoten Probanden den größten Interferenzeffekt. Die Unterschiede zwischen den Genotyp-Gruppen waren auch hier nicht signifikant wie in Tabelle 4 zu sehen ist.



**Abb. 6:** Mittelwerte der medianen Reaktionszeiten während des Flanker-Tasks bei den verschiedenen Genotyp-Gruppen im jungen Probandenkollektiv. Reaktionszeit in Millisekunden. Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall

**Tab. 3:** Reaktionszeiten im jungen Probandenkollektiv, aufgeteilt nach Genotyp. n=Anzahl der Probanden, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung. p=Signifikanz. Reaktionszeit in Millisekunden

Versuchsbedingung	AA (n=8)	AG (n=10)	GG (n=8)	ANOVA
RT INC	MW=510,03 SD=44,48	MW=552,48 SD=62,62	MW=527,38 SD=73,79	F(2,23)=1,084 p=0,355
RT CON	MW=472,05 SD=44,66	MW=509,18 SD=57,95	MW=480,21 SD=69,36	F(2,23)=1,032 p=0,372
RT NEU	MW=502,1 SD=50,2	MW=535,88 SD=71,71	MW=512,99 SD=72,5	F(2,23)=0,618 p=0,548
Interferenzeffekt	MW=37,98 SD=20	MW=43,3 SD=12,83	M=47,18 SD=18,84	F(2,23)=0,581 p=0,567



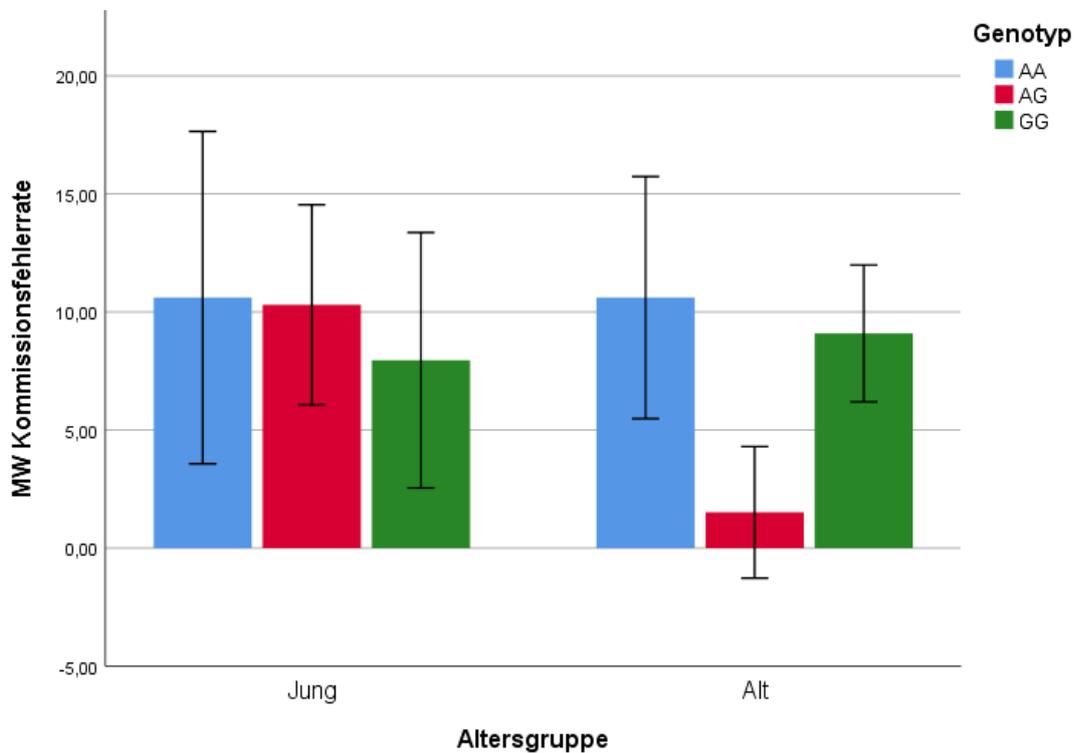
**Abb. 7:** Mittelwerte der medianen Reaktionszeiten während des Flanker-Tasks bei den verschiedenen Genotyp-Gruppen im alten Probandenkollektiv. Reaktionszeit in Millisekunden. Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall

**Tab. 4:** Reaktionszeiten im alten Probandenkollektiv, aufgeteilt nach Genotyp. N=Anzahl der Probanden, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung. p=Signifikanz. Reaktionszeit in Millisekunden.

Versuchsbedingung	AA (n=13)	AG (n=3)	GG (n=12)	ANOVA
RT INC	MW=699,57, SD=89,25	MW=683,87, SD=79,16	MW=644,59, SD=71,80	F(2,25)=1,454 p=0,253
RT CON	MW=630,5, SD=72,9	MW=644,37, SD=54,16	MW=595,56, SD=66,39	F(2,25)=1,072 p=0,357
RT NEU	MW=679,97, SD=79,75	MW=663,9, SD=37,54	MW=649,33, SD=75,42	F(2,25)=0,517 p=0,602
Interferenzeffekt	MW=69,07 SD=62,70	MW=39,5 SD=42,24	MW=49,03 SD=29,79	F(2,25)=0,739 p=0,488

#### 4.1.2 Antworthemmung

Im Mittel wurden im Gesamtkollektiv bei 9,2% (SD=6,97) der Trials der No-Go-Bedingung Kommissionsfehler (Errors of Commission) begangen. In beiden Altersgruppen machten G/G-homozygote Probanden weniger Kommissionsfehler als A/A-homozygote Probanden. Im Kollektiv der jungen Probanden lag die Rate der heterozygoten Probanden nur wenig unter der der A/A-Homozygoten. Diagramm 8 zeigt die Kommissionsfehlerrate der Probandengruppen im Vergleich.



**Abb. 8:** Rate an Kommissionsfehlern in % in den verschiedenen Genotyp-Gruppen bei alten und jungen Probanden. Fehlerbalken: 95% KI

Die Testung auf statistische Signifikanz mittels T-Test zwischen den Altersgruppen (Tab. 5) zeigte eine signifikant niedrige Rate an Kommissionsfehlern bei den alten, heterozygoten Probanden. Innerhalb des Kollektivs der alten Probanden begingen heterozygote Probanden mit MW = 1,52% (SD=1,75) signifikant weniger Kommissionsfehler als die homozygoten Probanden, jedoch war das Kollektiv mit n=4 alten, heterozygoten Probanden sehr klein. Es konnte mittels ANOVA weder in der Gruppe der jungen Probanden ( $F(2,23)=0,360$ ;  $p=0,702$ ) noch in der Gruppe der alten Probanden ( $F(2,28) = 2,771$ ;  $p = 0,080$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den Genotyp-Gruppen festgestellt werden. Auch im Gesamtkollektiv gab es keinen

signifikanten Unterschied zwischen jungen und alten Probanden. Zusammenfassend konnten außer zwei überraschenden Genotyp-Effekten bei der Rate der Kommissionsfehler keine signifikanten Unterschiede zwischen den Genotyp-Gruppen festgestellt werden. Die jüngeren Probanden zeigten eine durchgehend bessere Leistung in der Interferenzsuppression, aber nicht in der Antwoorthemmung.

**Tab. 5:** Kommissionsfehler der verschiedenen Untergruppen in Prozent. Ergebnis des T-Tests für unabhängige Stichproben. \*\*=Wert statistisch signifikant auf Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

Genotyp	Alt	Jung	T-Test
AA	MW=10,61% SD=8,87	MW=10,61% SD=8,41	MW identisch
AG	MW=1,52% SD=1,75	MW=10,30% SD=5,92	$t(12)=2,854$ $p=0,015^{**}$
GG	MW=9,09% SD=4,79	MW=7,95% SD=6,47	$t(19)=-0,462$ $p=0,649$

## 4.2. Analyse der fMRT-Daten

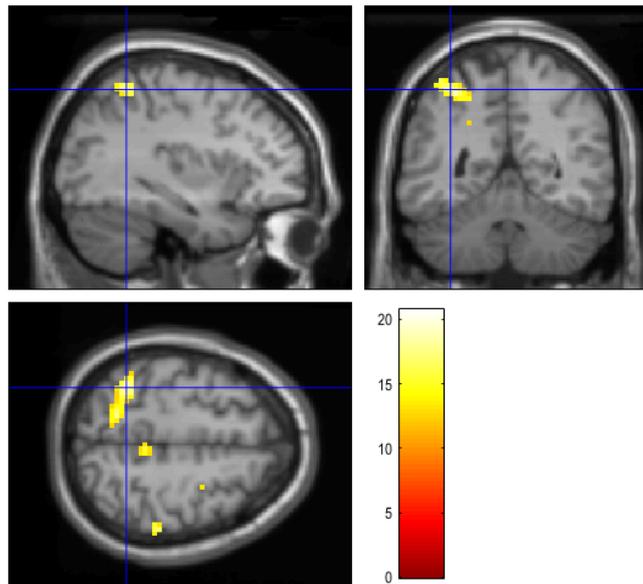
### 4.2.1 Aktivierungen innerhalb der Gruppen

#### 4.2.1.1 Interferenzsuppression

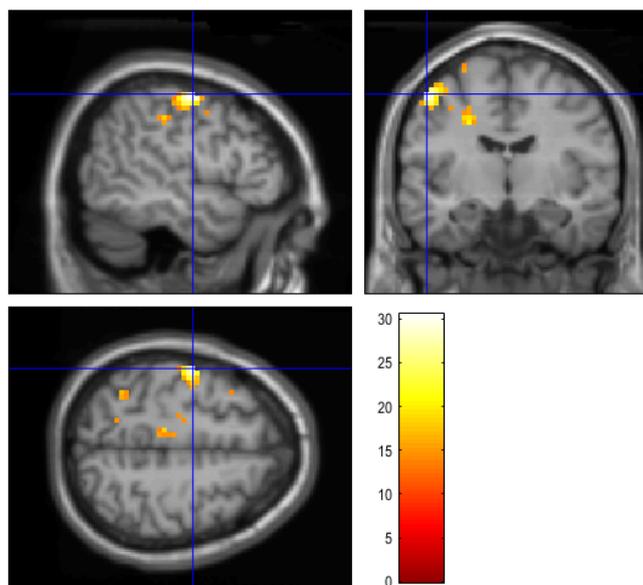
Zunächst wurden Aktivierungsunterschieden im Gesamtkollektiv beim Kontrast zwischen inkongruenter und kongruenter Bedingung (INC>CON) ermittelt. Bei den folgenden Analysen der Interferenzbedingung wurden die Versuchspersonen, welche in der Verhaltensanalyse aufgrund eines erhöhten Anteils inkorrekt beantworteter Aufgaben bei inkongruenter Bedingung herausgefiltert worden waren, nicht miteinbezogen, da nicht von einer korrekten Durchführung der Aufgabe ausgegangen werden konnte. Bei Analyse des Kontrasts INC>CON zeigte sich im Gesamtkollektiv im 1-Gruppen-T-Test eine signifikante Aktivierung im inferioren parietalen Lobulus links. Die Voxel-Of-Interest Analyse mit einem Radius von 10 mm ergab weitere Mehraktivierungen im superiorer frontalen Gyrus rechts, dem Gyrus supramarginalis links und dem rechten Gyrus cinguli. Die Aktivierungszentren mit Ergebnissen der Voxel-Of-Interest-Analyse sind in Tabelle 6 dargestellt. Abbildung 9 zeigt die signifikante Aktivierung im inferioren parietalen Lobulus links..

**Tab. 6:** Aktivierungen im Gesamtkollektiv bei Kontrast INC>CON. BA=Brodman-Area, \*= FWE-korrigiert. \*\*=auf peak-level, nicht signifikant. \*\*\*Ergebnis bei VOI-Analyse

Region	MNI (x y z)	Z-Wert** (peak)	p-Wert* (peak)	aktivierte Voxel	p-Wert (cluster)*
Inferiorer parietaler Lobulus links	-36 -52 55	3,89	0,420	113	0,02
Superiorer frontaler Gyrus rechts***	27 -7 58	3,10	0,035	1	0,028
Gyrus supramarginalis et angularis links***	-42 -49 55	3,46	0,012	5	0,018
Gyrus cinguli rechts***	12 -1 40	3,41	0,037	7	0,037



**Abb. 9:** Aktivierungsmuster im Kontrast INC>CON im Gesamtkollektiv



**Abb. 10:** Aktivierungsmuster Kontrast INC>CON im Kollektiv der alten Probanden

Die Analyse der Gruppe der alten Probanden mittels Ein-Gruppen-T-Test zeigt eine auf Cluster-Level signifikante Aktivierung im Gyrus postcentralis links sowie eine signifikante Aktivierung im Gyrus supramarginalis et angularis links bei VOI-Analyse (Tabelle 7 und Abbildung 10). In der Gruppe der jungen Probanden konnte keine signifikante Gehirnaktivierung im Kontrast INC>CON nachgewiesen werden.

**Tab. 7:** Aktivierungen in Gruppe der alten Probanden bei Kontrast INC>CON. BA=Brodman-Area, \*= FWE-korrigiert. \*\*=auf peak-level, nicht signifikant. \*\*\*Ergebnis bei VOI-Analyse.

Region	MNI (x y z)	Z-Wert** (peak)	p-Wert* (peak)	aktivierte Voxel	p-Wert (cluster)*
Gyrus postcentralis links	-51 -10 55	4,33	0,167	103	0,012
Gyrus supramarginalis et angularis links***	-36 -55 55	3,39	0,020	10	0,012

#### 4.2.1.2 Antworthemmung

Im Kontrast NOGO>CON zeigten sich im Gesamtkollektiv nicht signifikante Aktivierungen im Bereich des linken Parahippocampus. Das Kollektiv der alten Probanden zeigte eine signifikante Aktivierung bei Analyse eines Voxel of Interest mit 10 mm Durchmesser im Gyrus supramarginalis und angularis im Parietallappen, dessen Peak jedoch außerhalb definierter Regions of Interest lag (ROI) (s. 8). Die Gruppe der jungen Probanden zeigte keine signifikante Mehraktivierung.

**Tab. 8:** Signifikante Aktivierungen in Gruppe der alten Probanden, Kontrast NOGO>CON, Ergebnis bei VOI-Analyse \*=FWE-korrigiert., signifikant mit  $p < 0,05$

Region	MNI (x y z)	Z-Wert** (peak)	p-Wert* (peak)	aktivierte Voxel	p-Wert (cluster)*
Nicht definiert	51 -43 25	3,36	0,026	2	0,031

## 4.2.2 Alterseffekte

### 4.2.2.1 Interferenzsuppression

Im Vergleich der Gruppe der alten Probanden mit der Gruppe der jungen Probanden mittels 2-Gruppen T-Test konnte keine signifikante Aktivierung nachgewiesen werden.

### 4.2.2.2 Antworthemmung

Im Kontrast NOGO>CON zeigte die Gruppe der älteren Probanden im Vergleich mit der Gruppe der jungen Probanden signifikante Mehraktivierungen bei Analyse eines VOI im Bereich des rechten Nucleus Caudatus, dessen Peak jedoch außerhalb definierter anatomischer Areale lag (Tab. 9).

**Tab. 9:** Signifikante Aktivierungen in Gruppe der alten Probanden im Vergleich mit jungen Probanden, Kontrast NOGO>CON, Ergebnis bei VOI-Analyse, \*=FWE-korrigiert., signifikant mit  $p < 0,05$

Region	MNI (x y z)	Z-Wert** (peak)	p-Wert* (peak)	aktivierte Voxel	p-Wert (cluster)*
Nicht definiert	18 26 7	3,31	0,014	3	0,018

## 4.2.3 Genotyp-Effekte

### 4.2.3.1 Interferenzsuppression

Es zeigte sich kein Genotyp-Effekt während Messung der Interferenzsuppression im Kontrast INC>CON.

### 4.2.3.2 Antworthemmung

Im Kontrast NOGO>CON fand sich eine signifikante Mehraktivierung im Bereich des linken Nucleus Caudatus im Gesamtkollektiv. Diese war am stärksten ausgeprägt im Vergleich der

beiden homozygoten Probandengruppen, jedoch auch die homozygote Ausstattung mit zwei G-Allelen führte zu einer Mehraktivierung im Vergleich zur heterozygoten Gruppe (s. Tab. 10). In den Gruppenvergleichen AG>AA, AA>AG, AA>GG und AA>(AG+GG) gab es keine signifikanten Aktivierungen im Bereich des Nucleus Caudatus.

**Tab. 10:** Signifikanter Aktivierungsunterschied im Bereich des Nucleus Caudatus links im Gesamtkollektiv, Kontrast NOGO>CON, Ergebnis bei VOI-Analyse, \*=FWE-korrigiert, signifikant mit  $p<0,05$

Genotyp-Gruppen	MNI (x y z)	Z-Wert** (peak)	p-Wert* (peak)	aktivierte Voxel	p-Wert (cluster)*
GG>AA	-6 14 7	3,98	0,005	14	0,009
GG>AG	-6 14 2	3,39	0,011	7	0,013
GG>(AG+AA)	-6 14 7	3,37	0,013	7	0,014

Eine weitere Mehraktivierung im gleichen Kontrast zeigten die heterozygoten Probanden gegenüber den A/A-homozygoten Probanden im superioren frontalen Gyrus rechts. Diese Mehraktivierung war in den anderen Gruppenvergleichen nicht signifikant reproduzierbar (s. Tab. 11).

**Tab. 11:** Signifikanter Aktivierungsunterschied zwischen Genotyp AG>AA, Gesamtkollektiv, Kontrast NOGO>CON, Ergebnis bei VOI-Analyse, \*=FWE-korrigiert, signifikant mit  $p<0,05$

Region	MNI (x y z)	Z-Wert** (peak)	p-Wert* (peak)	aktivierte Voxel	p-Wert (cluster)*
Superiorer frontaler Gyrus rechts	21 11 64	3,22	0,026	2	0,025

Innerhalb der Gruppe der jungen Probanden konnten im Genotyp-Vergleich keine signifikanten Mehraktivierungen ermittelt werden.

Innerhalb der Gruppe der älteren Probanden zeigten sich Mehraktivierungen im Bereich der Frontal- und Parietallappens bei den A/A-homozygoten Probanden im Vergleich mit G/G-homozygoten Probanden, jedoch nicht im Vergleich mit den heterozygoten Probanden (s. Tab. 12). Die signifikante Mehraktivierung im Bereich des linken Nucleus Caudatus zeigte sich ebenfalls innerhalb der Gruppe der älteren Probanden, hier jedoch nur im Vergleich der beiden homozygoten Probandengruppen (s. Tab. 13). Der Gruppenvergleich mit den heterozygoten Probanden ergab keine signifikanten Aktivierungen.

**Tab. 12:** Signifikanter Aktivierungsunterschied zwischen Genotyp AA>GG, alt im Kontrast NOGO>CON, Ergebnis bei VOI-Analyse, \*=FWE-korrigiert, signifikant mit  $p < 0,05$

Region	MNI (x y z)	Z-Wert** (peak)	p-Wert* (peak)	aktivierte Voxel	p-Wert (cluster)*
Gyrus frontalis medius rechts	36 29 22	3,31	0,027	4	0,022
Gyrus supramarginalis rechts	51 -43 25	3,19	0,036	2	0,029

**Tab. 13:** Signifikanter Aktivierungsunterschied zwischen Genotyp GG>AA, alt, Kontrast NOGO>CON, Ergebnis bei VOI-Analyse, \*=FWE-korrigiert, signifikant mit  $p < 0,05$

Region	MNI (x y z)	Z-Wert** (peak)	p-Wert* (peak)	aktivierte Voxel	p-Wert (cluster)*
Nucleus Caudatus links	-6 14 7	3,25	0,031	4	0,022

## 5. Diskussion

### 5.1. Verhaltensdaten

Das A-Allel des SNP rs1044396 der CHRNA-4-Untereinheit des nikotinischen Acetylcholinrezeptors ist mit Nikotinabhängigkeit assoziiert, welche wiederum mit verminderten inhibitorischen Fähigkeiten und schlechterer Impulskontrolle einhergeht (Feng et al., 2004; Reynolds et al., 2004; Yakir et al., 2007). Die Annahme, dass die Ausstattung mit einem oder zwei A-Allelen bei den Probanden im untersuchten Kollektiv mit besseren kognitiven Kontrollfunktionen einhergeht als die G/G-homozygote Variante konnte jedoch nicht bestätigt werden. Wir erwarteten bei Trägern eines oder zweier A-Allele eine bessere Fähigkeit zur Antworthemmung mit größerer Treffsicherheit im Go-/No-Go-Task (Hypothese I). Dies bestätigte sich nicht. Es konnte auch nicht gezeigt werden, dass G/G-homozygote Probanden eine schlechtere Interferenzleistung aufweisen (Hypothese II) aber auch keine statistisch signifikant längeren oder kürzeren Reaktionszeiten vgl. Parasuraman et al. (2005). Sowohl in der Fähigkeit zur Antworthemmung als auch in der Interferenzkontrolle zeigte sich zwar kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Genotyp-Gruppen, aber bei Analyse der Untergruppe der jungen Probanden ein den Hypothesen entsprechender nicht signifikanter Trend mit den schnellsten Reaktionszeiten und dem geringsten Interferenzeffekt bei den jungen A/A-homozygoten Probanden. Auch Winterer et al. (2007) und Gießing et al. (2012) konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied bei Analyse der Verhaltensdaten nachweisen, obwohl die Analyse der neuronalen Aktivierung der Studienteilnehmer entsprechende Ergebnisse zeigte. Dies lässt annehmen, dass sich die Unterschiede zwischen den Genotypen insbesondere in der neuronalen Aktivierung und womöglich der Rekrutierung unterschiedlicher Gehirnareale bemerkbar macht und weniger deutlich auf Verhaltensebene.

### 5.2. Neuronale Aktivierung

Die Gehirnareale, welche für die kognitiven Kontrollfunktionen zuständig sind, befinden sich in frontalen und parietalen Gebieten und im anterioren cingulären Kortex (Blasi et al., 2006).

Bei der motorischen Inhibition, die zur erfolgreichen Antworthemmung benötigt wird, sind auch subkortikale Strukturen wie die Basalganglien beteiligt (Boehler et al., 2010). Es bestätigte sich die Annahme, dass es Aktivierungsunterschiede in parietalen und frontalen Gebieten gibt, welche an Aufmerksamkeitsausrichtung und -steuerung beteiligt sind (Hypothese III). Es zeigten sich im Gesamtkollektiv während Interferenzsuppression Aktivierungen im inferioren parietalen Lobulus links, dem superioren frontalen Gyrus rechts, dem supramarginalen und angulären Gyrus links und im Gyrus cinguli rechts. Vermehrte Aktivität zeigten also Gebiete des Frontal- und Parietalkortex, welche Bestandteil des ventralen Nervensystems sind und der Integration neuer und unerwarteter Reize dienen (Corbetta et al., 2008; Petersen und Posner, 2012). Vermehrte Aktivität zeigte ebenfalls ein Bereich des cingulären Kortex, welchem eine Rolle beim Fehlermonitoring zukommt (Rubia et al., 2007). Bei Analyse der Aktivitäten im Gesamtkollektiv während Antworthemmung fanden sich keine relevanten Aktivierungsunterschiede innerhalb der Gebiete von Interesse im frontalen oder parietalen Bereich oder auf Ebene der Basalganglien. Bei Analyse einer möglichen Assoziation genetischer Varianten mit differentieller Aktivierung gingen wir aufbauend auf die Ergebnisse von Winterer et al. (2007) von einer stärkeren neuronalen Aktivierung während Interferenzkontrolle bei Trägern eines oder mehrerer A-Allele des SNP rs1044396 aus (Hypothese IV). Im von Winterer et al. (2007) untersuchten Kollektiv zeigten Regionen im Bereich des Gyrus cinguli mit dem untersuchten SNP assoziierte Aktivierungsunterschiede bei Absolvierung eines Aufmerksamkeitsparadigmas, einer Region, in der wir während Interferenzkontrolle Aktivierungen im Gesamtkollektiv fanden. Es konnte in der vorliegenden Untersuchung jedoch keine Assoziation der Aktivierung cingulärer Regionen mit dem SNP rs1044396 bei Interferenzkontrolle gezeigt werden. Auch die anderen Regionen kortikaler Kontrolle zeigten keine Assoziation mit dem untersuchten SNP. Die Annahme, dass die Ähnlichkeit der Kontrollmechanismen bei Interferenzsuppression und Aufmerksamkeitssteuerung zu ähnlichen Aktivierungsmustern bei Vergleich der Genotyp-Gruppen führen würde wie bei Winterer et al. (2007) bestätigte sich somit nicht und die Hypothese IV muss abgelehnt werden. Mit der Hypothese V wurde die Annahme aufgestellt, dass während der No-Go-Bedingung ebenfalls Mehraktivierungen bei A/A-homozygoten Probanden auftreten würden. In der Untergruppe der alten Probanden zeigten sich zwar bei A/A-homozygoten Probanden gegenüber G/G-homozygoten Probanden Mehraktivierungen im Gyrus frontalis medius rechts und Gyrus supramarginalis rechts. Im Gesamtkollektiv fanden sich jedoch der aufgestellten Hypothese widersprechende

Mehraktivierungen bei G/G-homozygoten Probanden gegenüber den heterozygoten und den A/A-homozygoten Probanden im Gesamtkollektiv und in der Untergruppe der alten Probanden im Bereich des linken Nucleus Caudatus. Die Hypothese V bestätigte sich im Gesamtkollektiv nicht. Die gefundenen Mehraktivierungen sollen aufgrund ihrer Relevanz jedoch in der auf die im Anschluss folgende weitergehende Diskussion nochmals thematisiert werden. Die Erwartung, dass es während motorischer Inhibition zu Aktivierungen in subkortikalen Arealen kommen würde (Hypothese VI), bestätigte sich im Gesamtkollektiv nicht. Es zeigten sich lediglich Aktivierungen mit nicht ausreichender statistischer Signifikanz im Bereich des linken Parahippocampus. Bei Analyse der Aktivierungsunterschiede zwischen den Genotyp-Gruppen fanden sich jedoch Aktivierungen in einem subkortikalen Bereich, dem Nucleus Caudatus.

### 5.3. Alterseffekte

Die Erwartung einer global schlechteren inhibitorischen Leistung sowohl bei Interferenzsuppression als auch bei Anworthemmung im älteren Probandenkollektiv (Hypothese VII) erfüllte sich nicht. Die älteren Probanden zeigten zwar durchweg signifikant längere Reaktionszeiten als die jüngeren Probanden, jedoch keinen statistisch größeren Interferenzeffekt, welcher das Maß für die inhibitorische Interferenzkontrolle darstellt. Auf Ebene der Anworthemmung zeigten die älteren Probanden sogar tendenziell bessere Ergebnisse als die jungen Probanden mit einer nicht signifikant geringeren Rate an Kommissionsfehlern. Die vorliegenden Daten sprechen eher für ein generelles Defizit in der Verarbeitungsgeschwindigkeit gemäß der processing speed hypothesis (Gazzaley et al., 2008) als für ein speziell inhibitorisches Defizit (inhibitory deficit theory) bei älteren Menschen (Gazzaley et al., 2008). Es ist natürlich möglich, dass die insgesamt längeren Verarbeitungszeiten die erfolgreiche motorische Inhibition begünstigen, da so auch für den Stopp-Prozess mehr Zeit zur Verfügung steht. Die Anwendung eines Stop Signal Tasks mit Messung der Stop Signal Reaction Time hätte hier vielleicht weitergehende Informationen geliefert. Die vermutete Assoziation des G-Allels des untersuchten SNP rs1044396 mit kürzeren Reaktionszeiten im Flanker Task innerhalb der Gruppe der älteren Probanden (Hypothese VIII) konnte nicht mit ausreichender statistischer Signifikanz belegt werden, wenngleich der Trend in die aufgrund der Studie von Reinvang et al. (2012) vermutete Richtung geht. Auch die Annahme einer neuronalen Mehraktivierung in

frontalen und parietalen Gebieten bei den älteren Probanden im Vergleich mit den jüngeren Probanden (Hypothese IX) konnte im 2-Gruppen-T-Test nicht mit ausreichender statistischer Signifikanz belegt werden, wenngleich die älteren Probanden im 1-Gruppen-T-Test Aktivierungen in parietalen Regionen aufweisen, welche bei den jüngeren Probanden fehlen. Die ältere Probandengruppe zeigte zwar keine Mehraktivierungen in frontalen und parietalen Gebieten, jedoch fanden sich während Antworthemmung bei den älteren Probanden signifikant stärkere Aktivierungen bei Analyse eines VOI im Bereich des rechten Nucleus Caudatus, dessen Peak jedoch außerhalb definierter anatomischer Areale lag.

#### 5.4. Weitergehende Diskussion und Ausblick

Es bestätigte sich, dass die unterschiedlichen Varianten des CHRNA 4 SNP rs1044396 mit veränderten neuronalen Aktivierungsmustern bei Ausübung kognitiver Kontrolle assoziiert sind. Die aufgestellten Hypothesen IV und V zur Assoziation einer Mehraktivierung mit dem A-Allel des SNP rs1044396 konnten jedoch nicht bestätigt werden. Wider Erwarten traten die gefundenen Unterschiede auch nicht vorwiegend während Interferenzkontrolle sondern ausschließlich während der Messung der Antworthemmung zutage. Auf Ebene des Vergleichs von alten und jungen Probanden konnten keine wegweisenden signifikanten Ergebnisse gefunden werden.

Entgegen den aufgestellten Hypothesen IV und V, nach denen bei Probanden mit einem oder zwei A-Allelen mit stärkeren Aktivierungen zu rechnen sei, fanden sich Mehraktivierungen größtenteils bei G/G-homozygoten Probanden gegenüber A/A-homozygoten Probanden und im geringeren Maße gegenüber heterozygoten Probanden. Von besonderem Interesse ist die Assoziation des G-Allels des SNP rs1044396 mit Mehraktivierungen im Bereich des linken Nucleus Caudatus im Go-/No-Go-Task. Eine Mehraktivierung bei G/G-homozygoten Probanden während kognitiver Kontrolle fanden auch Gießing et al. (2012) bei Durchführung eines Cued Target Detection Task, in welchem die visuospatiale Aufmerksamkeitsleistung gefordert ist. Die Aktivierungsunterschiede fanden sich hier im Bereich des mittleren temporalen Gyri, einer Region, die interessanterweise enge Verbindungen zum Nucleus Caudatus aufweist, welcher nach den vorliegenden Daten auch vermehrt bei G/G-homozygoten Probanden aktiviert wird (Gießing et al., 2012). Der Nucleus Caudatus zählt als Bestandteil

des Striatums zu den Basalganglien, welche als extrapyramidale Strukturen an der Modulation von Bewegungsabläufen bei motorischer Antworthemmung beteiligt sind (Boehler et al., 2010; Yetnikoff et al., 2014). Es wird von kortikalen Regionen aus aktiviert und hat hemmende Verbindungen zur Substantia nigra und zum Globus pallidus und Nucleus subthalamicus, ist also an den Signalwegen der motorischen Inhibition beteiligt (Yetnikoff et al., 2014). Aktivierungen im Nucleus Caudatus entstehen jedoch auch beim Auftreten von unerwarteten, aber verhaltensrelevanten Stimuli (Zink et al., 2003; Vossel et al., 2011). Gießing et al. (2012) argumentierten in der oben erwähnten Veröffentlichung, dass G/G-homozygote Probanden das von ihnen durchgeführte Aufmerksamkeitsparadigma mithilfe einer sogenannten erwartungsbasierten Strategie bewältigten und erklärten so die von ihnen gefundene Mehraktivierung im rechten mittleren temporalen Gyrus, welcher mit dem Nucleus Caudatus verbunden ist. Die Autoren gehen davon aus, dass im Gegensatz zu den G/G-homozygoten Probanden die A/A-homozygoten Probanden Regionen des ventralen Nervensystems aktivieren und das Aufmerksamkeitsparadigma mithilfe einer Verschiebung des Aufmerksamkeitsfokus bewältigen. In der vorliegenden Untersuchung finden sich in der Untergruppe der alten Probanden bei A/A-homozygoten Probanden Mehraktivierungen im Bereich des Gyrus supramarginalis rechts und des Gyrus frontalis medius rechts, die Teil des ventralen Nervensystems sind (Corbetta et al., 2008). Dies passt auch zur Theorie von Gießing et al. (2012) nach welcher A/A-homozygote Probanden primär ihren Aufmerksamkeitsfokus verschieben, wobei dabei Strukturen des ventralen Aufmerksamkeitssystems aktiv sind, während G/G-homozygote Probanden den mittleren temporalen Gyrus und den damit verbundenen Nucleus Caudatus aktivieren und eine erwartungsbasierte Strategie anwenden.

Um einen Zusammenhang zwischen der Untersuchung von Gießing et al. (2012) und den vorliegenden Ergebnissen nachvollziehbar zu machen, soll an dieser Stelle zunächst nochmal auf die Bedingungen der durchgeführten Paradigmen und die dabei geforderten kognitiven Kontrollfunktionen eingegangen werden. Das Aufmerksamkeitsparadigma bei Gießing et al. (2012) war ein Oddball-Task, der die Reaktion auf gültige und die Nichtbeachtung nicht-gültiger Hinweisreize erfordert und somit sowohl die Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsverschiebung als auch Aufmerksamkeitsfokussierung und Daueraufmerksamkeit fordert. Die vorliegende No-Go-Bedingung im Flanker Task erfordert wie oben erläutert die Fähigkeit zur motorischen Inhibition, der Antworthemmung sowie über die Dauer der gesamten Aufgabe hinweg Daueraufmerksamkeit. Durch die Nichtbeachtung der flankierenden Pfeile ist wäh-

rend der Go-Bedingung die Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsfokussierung angesprochen, während bei Auftreten des Stop-Signals, der flankierenden XX-Symbole an beiden Seiten des mittleren Pfeils, der Aufmerksamkeitsfokus plötzlich angepasst, verschoben (shifting) und geweitet (scaling) werden muss. Das benötigte Shifting und Scaling des Aufmerksamkeitsfokus bei der Stop-Bedingung des modifizierten Flanker Tasks erklärt die Aktivierung des ventralen Nervensystems, die auch beim Oddball-Task von Gießing et al. (2012) beobachtet wurde. Eine Erklärung für eine insbesondere bei A/A-homozygoten Probanden durchgeführte Anpassung des Aufmerksamkeitsfokus mithilfe von Strukturen des ventralen Nervensystems liefert die in einer Veröffentlichung von Greenwood et al. (2012) dargestellte Theorie, nach welcher die A/A-homozygote Variante des CHRNA4 SNP rs1044396 mit einer besseren Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsfokussierung assoziiert ist. Die Betrachtung unserer Ergebnisse im Licht dieser Theorie ermöglicht die Herstellung eines Zusammenhangs zwischen inhibitorischen Defiziten und Rauchverhalten, einer der Grundfragen der vorliegenden Untersuchung. Greenwood et al. (2012) bauen ihre Argumentation auf einem von Winterer et al. (2011) präsentierten Vortrag auf, nach welchem das A-Allel des SNP rs1044396 mit mehr  $\alpha 4/\beta 2$ -Rezeptoren im niedrig-affinen Zustand für einen Liganden im menschlichen Nervensystem einhergehe. Dies führe zu einer geringeren Erregbarkeit des ventralen Nervensystems bei Menschen mit dem A/A-Genotyp des SNP und somit zu einem engeren Aufmerksamkeitsfokus bei der genannten Personengruppe. Es ist nachvollziehbar, dass ein engerer Aufmerksamkeitsfokus einerseits mit einer besseren Interferenzkontrolle gegenüber ablenkenden Stimuli einhergeht, aber andererseits auch eine Verschiebung und Weitung des Aufmerksamkeitsfokus erfordert, wenn Stimuli außerhalb des fokussierten Bereichs auftreten, wie oben erläutert. Im Gegensatz dazu würde dementsprechend eine Ausstattung mit dem G-Allel des SNP rs1044396 mit einem vergleichsweise weiteren Aufmerksamkeitsfokus einhergehen, einer schlechteren Interferenzkontrolle und im Falle eines Stimulus im weiteren Bereich des Fokus der Aufmerksamkeitsfokus weniger Shifting und Scaling erfordern. Auch die Argumentation einer erwartungsbasierten Strategie beim Oddball-Task ist nachvollziehbar, wenn man sich vorstellt, dass der Aufmerksamkeitsfokus weiter ist und für ein größeres visuelles Feld Erwartungen aufgebaut werden können, die dann im Falle eines unerwarteten Stimulus möglicherweise verletzt werden (was mit einer Aktivierung des Nucleus Caudatus einhergehen könnte). Ein Zusammenhang mit Mechanismen der Nikotinabhängigkeit ist denkbar. Angenommen, A/A-homozygote Probanden verfügen über mehr Rezeptoren im

niedrig-affinen Zustand im menschlichen Nervensystem, so ginge dies mit einer geringeren Erregbarkeit für Stimulierung durch Nikotin einher (Greenwood et al., 2012). Dies könnte zu einer weniger ausgeprägten Wirkung auf das kognitive System und damit weniger Potential für Abhängigkeitsentwicklung einhergehen. Gleichzeitig spricht die oben dargelegte Theorie für einen weiteren Aufmerksamkeitsfokus bei G/G-homozygoten Trägern des SNP rs1044396, was möglicherweise zu einer höheren Ablenkbarkeit auch im echten Leben führt. Nikotin als Substanz, die kognitive Vorgänge und neurale Aktivitäten moduliert, könnte die Ablenkbarkeit möglicherweise verringern, indem sie den Aufmerksamkeitsfokus der Personen mit G/G-Genotyp des SNP rs1044396 verengt (Greenwood et al., 2012), wodurch sich auch eine mögliche Selbstmedikation erklären lässt. Die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Daten stützen ein komplexes theoretisches Modell, welches eine Erklärung für den Zusammenhang zwischen inhibitorischen Funktionen, Nikotinabhängigkeit und dem CHRNA SNP rs1044396 liefert.

Obwohl es nicht von den im Vorhinein gestellten Hypothesen abgedeckt wurde, soll das Ergebnis der Mehraktivierung bei heterozygoten Probanden gegenüber den A/A-homozygoten Probanden während des Go-/No-Go-Tasks Erwähnung finden. Es zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung stärkere Aktivierungen im Vergleich der Gruppen A/G mit A/A im superioren frontalen Gyrus rechts, welcher als Teil des anterioren Präfrontalkortex mit dem cingulooperkularen Netzwerk in Verbindung steht (Petersen und Posner, 2012). Dies passt zu dem recht neuen Ergebnis einer Studie von Sadaghiani et al. (2017). Diese untersuchten mithilfe eines Stop-Signal-Task die Daueraufmerksamkeit der Probanden und zeigten bei heterozygoten Probanden des SNP rs1044396 ebenfalls stärkere neuronale Aktivierungen im cingulooperkularen Netzwerk als bei homozygoten Probanden beider Ausprägungen. Es gibt somit Hinweise auf einen „Overdominance“-Effekt des CHRNA-4-Gens, bei welchem die genetische Ausprägung des heterozygoten Phänotyps sich außerhalb des Spektrums der homozygoten Phänotypen befindet. Es zeigt sich darüber hinaus, dass der Stop-Signal-Task nicht nur unter dem Aspekt der motorischen Inhibition und Aufmerksamkeitssteuerung betrachtet werden kann, sondern dass auch Aspekte der Daueraufmerksamkeit und Wachsamkeit eine Rolle spielen können.

Um den in der bisherigen Diskussion dargelegten Zusammenhängen genauer nachzugehen, wäre eine Wiederholung der durchgeführten Untersuchung mit ergänzender Messung der

neuronalen Aktivitäten und der Verhaltensdaten nach Nikotinadministration anzustreben. Anzunehmen wäre aufgrund der angenommenen höheren Affinität der nikotinischen Rezeptoren für ihren Liganden bei G/G-homozygoten Probanden ein vermehrter Einfluss von Nikotin auf Interferenzkontrolle und auf neuronale Aktivierungen während Antworthemmung im modifizierten Flanker Tasks. Breckel et al. (2015) führten einen Versuch mit Nikotinadministration bei Probanden mit verschiedenen genetischen Varianten des CHRNA4 SNP rs1044396 durch. Sie fanden die stärksten Effekte von Nikotin auf visuospatiale Aufmerksamkeitsleistung bei Probanden mit mindestens einem G-Allel des SNP rs1044396 und einem spezifischen Polymorphismus eines Dopaminrezeptors. Ahrens et al. (2015) zeigten G/G-homozygoten Probanden mit demselben genetischen Polymorphismus einer Dopaminrezeptoruntereinheit den ausgeprägtesten Effekt auf Distraktorinterferenz. Weitere Studien dieser Art sind nötig, um die dargelegten Mechanismen besser zu explorieren. Es soll in dem Zusammenhang auch an das Ergebnis des Vergleichs der verschiedenen Altersgruppen erinnert werden, bei welchem die ältere Probandengruppe ebenfalls Mehraktivierungen im Bereich des Nucleus Caudatus zeigten. Auch diesem Hinweis auf eine mögliche Anwendung einer „erwartungs-basierten Strategie“ auch bei älteren Probanden könnte durch weitere Untersuchungen gezielt nachgegangen werden.

#### 5.4.1 Relevanz für klinische Forschung

Lassen sich die Ergebnisse auf einen größeren Kontext übertragen und wie lässt sich ein Rückschluss auf Begünstigung von Nikotinabhängigkeit und anderen neuro-psychiatrischen Erkrankungen, die mit mangelnder inhibitorischer Kontrolle einhergehen, ziehen? Während Antworthemmung und Interferenzsuppression einigermaßen isoliert betrachtet und untersucht werden können, sind Abhängigkeitserkrankungen und andere mit dem CHRNA-4-Gen assoziierte pathologische Zustände multifaktoriell bedingt und beinhalten komplexere Verhaltensweisen, die auch durch Umweltfaktoren und weitere Gene beeinflusst werden. Wie Aron (2011) und Diamond (2013) herausstellen, ist die Fähigkeit zur Antworthemmung als Modell für inhibitorische Funktionen kritisch zu betrachten. Das Go-/No-Go-Paradigma diene zwar der Messung der Antworthemmung, diese ist jedoch lediglich ein Maß für die Fähigkeit zum reaktiven Stoppen einer motorischen Handlung. Dieses „reaktives Stoppen“ ist in der realen

Welt jedoch nur in einer kleinen Auswahl von Situationen gefragt, während die meisten Szenarien der realen Welt, in welchen Impulskontrolle wichtig ist, komplexere inhibitorische Mechanismen erfordern (Aron, 2011). Somit ist das Go-/No-Go-Paradigma unter Umständen kein passendes Modell, um bei Abhängigkeitserkrankungen beeinträchtigte inhibitorische Mechanismen zu untersuchen. Interessant ist dennoch vielleicht gerade in diesem Zusammenhang die hier hergestellte Verbindung zwischen motorischer Inhibition und Aufmerksamkeitsmechanismen, welche weitere frontale Kontrollareale und weiter entwickelte top-down Kontrolle involvieren. Durch kortikale Kontrollareale werden Signale gesendet, welche durch Bestandteile des Aufmerksamkeitsnetzwerkes vermittelt werden. Durch die Verbindung mit den Basalganglien können diese Aufmerksamkeitsprozesse die Steuerung von Bewegungsabläufen mit initiieren und modulieren. Dieser Argumentationslinie nach hätte auch die Komponente der motorischen Inhibition, welche durch den untersuchten SNP moduliert wird, ihren Ursprung im Aufmerksamkeitsnetzwerk. Aus diesem Grund ist es besonders interessant, dass in der Go-/No-Go-Bedingung unseres Paradigmas eine Assoziation mit Variationen des CHRNA-4-Gens demonstriert wurde, für welche in der bisherigen Literatur vor allem Assoziationen mit Aufmerksamkeitsaufgaben gezeigt wurden. In einer aktuellen Studie wurde ein Stop-Signal-Task sogar als Parameter für Daueraufmerksamkeit untersucht (Sadaghiani et al., 2017). Von besonderem Interesse ist das sich in den Studien von Ahrens et al. (2015) und Breckel et al. (2015) andeutende Zusammenspiel von nikotinischem und dopaminergen Stoffwechsel im diskutierten neuronalen Netzwerk, da hier die eingangs erwähnten Theorien zum Zusammenspiel von Belohnungssystem und frontalen Kontrollarealen bei Abhängigkeitsentwicklung auf anderer Ebene wieder ins Spiel kommt. Die Vielseitigkeit der kognitiven Operationen erfordert immer klarer definierte Fragestellungen und exakte Modellierungen der zugrundeliegenden Netzwerke, um eine Vergleichbarkeit möglich zu machen und verlässliche, replizierbare Aussagen zu schaffen. Diese können dann zum weiteren Verständnis von Mechanismen der Nikotinabhängigkeit und weiterer psychischer Erkrankungen, welche Störungen der kognitiven Kontrollfunktionen beinhalten, sowie deren genetischen Ursachen, beitragen. Dieses Verständnis ist in der praktischen Anwendung zum Beispiel bei der Entwicklung neuer Medikamente und bei dem Verständnis von Nebenwirkungen bestehender Medikamente von Relevanz, nicht nur - in Zukunft aber auch - im Kontext der individualisierten, auf den Genotyp abgestimmten medizinischen Behandlung und Forschung. Darüber hinaus könnte auf Basis eines besseren Verständnisses der genetischen Grundlagen von Impulskontrollstörungen

und Abhängigkeitsmechanismen bei Kindern und Jugendlichen frühzeitig und zielgerichtet mit präventiven Programmen interveniert werden (vgl. Diamond 2013).

## 5.5. Kritische Betrachtung der Methode

### 5.5.1 Wahl des Kollektivs und Datenverarbeitung

Die inhibitorischen Fähigkeiten im Alter sind auch vom Geschlecht der Versuchspersonen abhängig (Jennings et al., 2011). Aus diesem Grund war die Wahl eines ausschließlich männlichen Kollektivs im Sinne der Homogenität der Stichprobe sinnvoll. Aufgrund der schon erwähnten Beeinflussung der Verfügbarkeit nikotinischer Rezeptoren durch chronische Exposition gegenüber Nikotin war es unabdingbar, das Kollektiv aus „Niemals-Rauchern“ bestehen zu lassen, um überhaupt Rückschlüsse auf das altersabhängige Veränderungen ziehen zu können. Jedoch ist nicht auszuschließen, dass bei Selektion von Probanden, welche trotz Ausstattung mit einem "Risikogen" für Nikotinabusus nie geraucht haben, ein Bias entsteht. Die ausgewählten Probanden könnten über eine besondere Kompensationsmechanismen oder ergänzende genetische Ausstattung verfügen, welche trotz der genetischen Prädisposition ihr Erkrankungsrisiko mindert. Es zeigten sich insbesondere auf Ebene der Verhaltensdaten interessante Trends bei den Reaktionsgeschwindigkeiten und Interferenzeffekt, welche jedoch mangels statistischer Signifikanz nicht in die weitere Diskussion mit einbezogen wurden. Möglicherweise hätten durch ein größeres Kollektiv entsprechende signifikante Ergebnisse erreicht werden können. Die Verhaltensunterschiede zwischen jung und alt auf Verhaltenzebene sind insgesamt geringer als erwartet. Dies könnte an der mit einem Mindestalter von 55 Jahren relativ niedrigen unteren Altergrenze des älteren Kollektivs gelegen haben, welche unter der von anderen Forschungsgruppen liegt, welche selektiv alte Probanden untersucht haben (z.B. Reinvang et al., 2009). Mit den vorliegenden Ergebnissen können auf Ebene der Verhaltensanalyse die Hypothesen nicht widerlegt oder untermauert werden, durch ein größeres Kollektiv würden jedoch womöglich die angedeuteten Trends bestätigt.

### 5.5.2 fMRT-Analyse

Die Vorteile einer relativ homogenen Stichprobe aus männlichen Nichtraucherern wurden geschmälert durch die aufgrund von Problemen bei der Datenspeicherung und -verarbeitung entstandene Reduktion der Fallzahl, durch welche die Aussagekraft der Daten gemindert wurde. Kritisch anzumerken ist auch das Fehlen einer systematischen Erhebung der Händigkeit, sodass Lateralitätseffekte nicht ausgeschlossen werden können. Die Analyse der Gehirnaktivierung bei Interferenzsuppression ergab nur wenig verwertbare Ergebnisse. Innerhalb der Gruppe der jungen Probanden konnte im 1-Sample-T-Test überhaupt keine Aktivierung nachgewiesen werden. Die fehlende Aktivierung in der Gruppe der jungen Probanden könnte durch das Versuchsdesign bedingt sein, da zwischen der inkongruenten und der kongruenten oder der neutralen Versuchsbedingung nur ein sehr dezenter Unterschied zu finden ist. Bei erfolgreicher Anwendung fokussierter Aufmerksamkeit, wenn die Teilnehmer es schaffen sich während der gesamten Testzeit auf den mittleren Pfeil zu konzentrieren, könnte der Einfluss der Distraktoren nur sehr gering sein und die Fallzahl der Probanden für eine ausreichende statistische Aussagekraft nicht ausreichend sein. Möglicherweise könnte eine Modifikation des Versuchsdesigns mit größerem Konfliktpotential und weniger gleichförmigen Bedingungen in der Analyse der fMRT-Daten stärkere Aktivierungsunterschiede zeigen. So könnte zum Beispiel durch größere räumliche Verteilung der Stimuli das visuospatiale Aufmerksamkeitssystem stärker gefordert werden. Wenn davon ausgegangen wird, dass die Unterschiede zwischen den Genotypen insbesondere bei Aktivierung des ventralen Aufmerksamkeitssystems zutage treten, könnte möglicherweise eine Modifikation des Versuchsdesigns größere Effekte bringen, wenn die Distraktoren weniger vorhersagbar und damit „salienter“ (hervorspringender) sind (vgl. Greenwood et al., 2012). Andererseits ist eine Stärke des modifizierten Flanker Tasks gerade die Ähnlichkeit der Bedingungen zur Messung von Interferenzsuppression und Antworthemmung, da hierdurch Begleitfaktoren, welche zu irrelevanten Aktivierungen führen könnten, weitgehend eliminiert werden sollen und so die inhibitorischen Funktionen unabhängig von Aufmerksamkeitsfunktionen analysiert werden können (vgl. Blasi et al., 2006). Eine Möglichkeit, größere Effekte in den 1-Gruppen-T-Tests zu zeigen, könnte die Wahl größerer Radien um die Voxel von Interesse herum sein. Im Vergleich zur Analyse von Blasi et al. (2006) war der Radius der VOI in der Analyse relativ klein gewählt (10 mm gegenüber 20 mm Radius bei Blasi et al.) Dies hätte jedoch auch eine größere Wahrscheinlichkeit falsch

positiver Resultate mit sich gebracht, sodass von dieser Option abgesehen wurde (Eickhoff et al., 2006).

## 6. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit ist es, herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen einer mit Rauchverhalten assoziierten Mutation im CHRNA-4-Gen und inhibitorischen Funktionen existiert. Untersuchungen zeigen, dass eine Assoziation zwischen Nikotinabhängigkeit und dem G-Allel des Polymorphismus rs1044396 des CHRNA-4-Gens besteht (Feng et al., 2004; Breitling et al., 2009). Darüber hinaus ist der genannte Polymorphismus mit veränderter Aufmerksamkeitsleistung assoziiert (Winterer et al., 2007; Greenwood et al., 2009). Aufbauend auf die enge Verknüpfung zwischen Abhängigkeitserkrankungen und Störungen der Impulskontrollfunktionen (Verdejo-Garcia et al., 2008) stellten wir die Vermutung auf, dass die genetische Ausstattung, welche mit größerer Nikotinabhängigkeit assoziiert ist, auch mit Veränderungen der inhibitorischen Funktionen einhergeht.

Interferenzsuppression und Antworthemmung sind Kernfunktionen der inhibitorischen Fähigkeiten. Diese beiden Funktionen sowie die Aktivierung spezifischer Gehirnregionen bei Inhibitionsleistung untersuchten wir mittels funktioneller Magnetresonanztomographie unter Anwendung eines modifizierten Flanker Tasks bei (n=26) jungen männlichen Nichtraucher (18-35 Jahre) und (n=31) älteren männlichen Nichtrauchern (55-75 Jahre). Wir erwarteten eine bessere Fähigkeit zur Antworthemmung sowie eine bessere Interferenzsuppression bei A/A-homozygoten Probanden basierend auf der Annahme, dass das A-Allel das protektive Allel gegenüber Nikotinabusus ist und somit mit besseren inhibitorischen Fähigkeiten assoziiert ist. Wir erwarteten verstärkte Effekte der genetischen Varianten bei den älteren Probanden (vgl. Reinvang et al., 2009) sowie allgemein schlechtere inhibitorische Leistungen im Kollektiv der älteren Probanden (vgl. Germain and Collette, 2008). In der magnetresonanztomographischen Untersuchung erwarteten wir eine vermehrte Aktivierung bei Trägern des A-Allels in frontalen und parietalen Arealen der kognitiven Kontrollfunktionen sowie in an motorischer Inhibition beteiligten Gebieten der Basalganglien (Blasi et al., 2006; Winterer et al., 2007, Boehler et al. 2010).

Bei Analyse der Daten auf Verhaltensebene zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Genotyp-Gruppen im Gesamtkollektiv oder den beiden Untergruppen verschiedenen Alters. Insgesamt zeigte wie erwartet die Gruppe der alten Probanden signifikant verlängerte Reaktionszeiten, jedoch entgegen der Erwartung keinen signifikant größeren

Interferenzeffekt oder signifikant schlechtere Antworthemmung.

Bei Analyse der funktionellen magnetresonanztomographischen Daten untersuchten wir anhand von Literatur zur Inhibition bei Interferenzaufgaben und Antworthemmung a priori definierte Voxel of Interest. Wir fanden im Gesamtkollektiv während der No-Go-Bedingung vermehrte Aktivierung im linken Nucleus Caudatus bei G/G-homozygoten Probanden, einem Gebiet der Basalganglien, welches an der Vermittlung motorischer Inhibition beteiligt ist. Besonders interessant erscheint in diesem Zusammenhang die von Gießing et al. (2012) gefundene Verbindung zwischen Nucleus Caudatus und mittlerem temporalen Gyrus, welche auf möglicherweise unterschiedliche Strategien der Genotyp-Gruppen zur Bewältigung von Aufmerksamkeitsparadigmen hindeutet. Dies passt ebenfalls zu unserem Ergebnis, dass A/A-homozygote Probanden verstärkt Regionen des ventralen Nervensystems nach Corbetta et al. (2008) aktivieren. Die vermehrte Aktivierung von heterozygoten Probanden im rechten superioren frontalen Gyrus während der Go-/No-Go-Bedingung ist im Hinblick auf die aktuellen Forschungsergebnisse von Sadaghiani et al. (2017) zum „Overdominance“-Effekt im cinguloopercularen Netzwerk von Bedeutung.

Somit ist mit dieser Studie einerseits zwar eine Implikation des SNP rs1044396 in inhibitorische Funktionen gezeigt worden, allerdings wird jedoch auch die enge Vernetzung der verschiedenen Komponenten kognitiver Kontrollfunktionen bestätigt, welche alle bei der Untersuchung des CHRNA-4-Genotyps eine Rolle spielen. Nur eine sehr differenzierte Betrachtungsweise der kognitiven Funktionen liefert die notwendigen Informationen, welche bei der Entwicklung eines kognitiven Phänotypen des SNP rs1044396 helfen können.

## 7. Abbildungsverzeichnis

1	Darstellung verschiedener Submodalitäten kognitiver Kontrollfunktionen nach Diamond (2013). Eigene Grafik. . . . .	9
2	Vereinfachte Darstellung der Modulation von Bewegungen durch Verbindungen zwischen Basalganglien und Motorrinde. Indirekter, direkter und hyperdirekter Weg. Exzitatorische Verbindungen grün, hemmende Verbindungen rot dargestellt. Eigene Grafik nach Aron und Poldrack (2006) und Yetnikoff et al. (2014)	16
3	Der nikotinische $\alpha 4/\beta 2$ -Rezeptor besteht aus fünf Untereinheiten mit jeweils vier Transmembrandomänen und einer zentraler Pore. Quelle: Eigene Grafik. .	19
4	Gehirnregionen, in welchen $\alpha 4/\beta 2$ -Rezeptoren nachgewiesen wurden, im Nagetiermodell (modifiziert nach Gotti et al., 2006) . . . . .	20
5	Darstellung der Versuchsbedingungen des modifizierten Flanker Tasks. A) kongruente Bedingung, B) inkongruente Bedingung, C) neutrale Bedingung, D) No-Go-Bedingung . . . . .	36
6	Mittelwerte der medianen Reaktionszeiten während des Flanker-Tasks bei den verschiedenen Genotyp-Gruppen im jungen Probandenkollektiv. Reaktionszeit in Millisekunden. Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall . . . . .	42
7	Mittelwerte der medianen Reaktionszeiten während des Flanker-Tasks bei den verschiedenen Genotyp-Gruppen im alten Probandenkollektiv. Reaktionszeit in Millisekunden. Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall . . . . .	43
8	Rate an Kommissionsfehlern in % in den verschiedenen Genotyp-Gruppen bei alten und jungen Probanden. Fehlerbalken: 95% KI . . . . .	44
9	Aktivierungsmuster im Kontrast INC>CON im Gesamtkollektiv . . . . .	47
10	Aktivierungsmuster Kontrast INC>CON im Kollektiv der alten Probanden . . .	47

## 8. Tabellenverzeichnis

1	Übersicht über das untersuchte Probandenkollektiv mit Darstellung Verteilung der Genotypen und Alter in Jahren zum Messzeitpunkt. MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung. . . . .	31
2	Ergebnis des T-Test für unabhängige Stichproben zwischen verschiedenen Altersgruppen. MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, t(df)=Ergebnis des T-Test, in Klammern Anzahl der Freiheitsgrade *=nach Levene-Test wird Ungleichheit der Varianzen angenommen. . . . .	41
3	Reaktionszeiten im jungen Probandenkollektiv, aufgeteilt nach Genotyp. n=Anzahl der Probanden, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung. p=Signifikanz. Reaktionszeit in Millisekunden . . . . .	42
4	Reaktionszeiten im alten Probandenkollektiv, aufgeteilt nach Genotyp. N=Anzahl der Probanden, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung. p=Signifikanz. Reaktionszeit in Millisekunden. . . . .	43
5	Kommissionsfehler der verschiedenen Untergruppen in Prozent. Ergebnis des T-Tests für unabhängige Stichproben. **=Wert statistisch signifikant auf Signifikanzniveau von $p < 0,05$ . . . . .	45
6	Aktivierungen im Gesamtkollektiv bei Kontrast INC>CON. BA=Brodman-Area, *= FWE-korrigiert. **=auf peak-level, nicht signifikant. ***Ergebnis bei VOI-Analyse . . . . .	46
7	Aktivierungen in Gruppe der alten Probanden bei Kontrast INC>CON. BA=Brodman-Area, *= FWE-korrigiert. **=auf peak-level, nicht signifikant. ***Ergebnis bei VOI-Analyse. . . . .	48
8	Signifikante Aktivierungen in Gruppe der alten Probanden, Kontrast NOGO>CON, Ergebnis bei VOI-Analyse *=FWE-korrigiert., signifikant mit $p < 0,05$	48
9	Signifikante Aktivierungen in Gruppe der alten Probanden im Vergleich mit jungen Probanden, Kontrast NOGO>CON, Ergebnis bei VOI-Analyse, *=FWE-korrigiert., signifikant mit $p < 0,05$ . . . . .	49

10	Signifikanter Aktivierungsunterschied im Bereich des Nucleus Caudatus links im Gesamtkollektiv, Kontrast NOGO>CON, Ergebnis bei VOI-Analyse, *=FWE-korrigiert, signifikant mit $p<0,05$ . . . . .	50
11	Signifikanter Aktivierungsunterschied zwischen Genotyp AG>AA, Gesamtkollektiv, Kontrast NOGO>CON, Ergebnis bei VOI-Analyse, *=FWE-korrigiert, signifikant mit $p<0,05$ . . . . .	50
12	Signifikanter Aktivierungsunterschied zwischen Genotyp AA>GG, alt im Kontrast NOGO>CON, Ergebnis bei VOI-Analyse, *=FWE-korrigiert, signifikant mit $p<0,05$ . . . . .	51
13	Signifikanter Aktivierungsunterschied zwischen Genotyp GG>AA, alt, Kontrast NOGO>CON, Ergebnis bei VOI-Analyse, *=FWE-korrigiert, signifikant mit $p<0,05$	51

## 9. Literaturverzeichnis

Ahrens S, Markett S, Breckel TP, Behler O, Reuter M, Thiel CM. Modulation of nicotine effects on selective attention by DRD2 and CHRNA4 gene polymorphisms. *Psychopharmacology*. 2015 Jul;232:2323-2331

Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci*. 2004;8:170-177

Aron AR, Poldrack RA. Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci*. 2006;26:2424-2433

Aron AR. The neural basis of inhibition in cognitive control. *Neuroscientist*. 2007; 13:214-228

Aron AR. From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry*. 2011; 69: e55-e68

Baler RD, Volkow ND. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol. Med*. 2006;12:559-66

Blasi G, Goldberg TE, Weickert T, Das S, Kohn P, Zolnick B, Bertolino A, Callicott JH, Weinberger DR, Mattay VS. Brain regions underlying response inhibition and interference monitoring and suppression. *Eur J Neurosci*. 2006;23:1658-1664

Boehler CN, Appelbaum LG, Krebs RM, Hopf JM, Woldorff MG. Pinning down response inhibition in the brain—conjunction analyses of the Stop-signal task. *Neuroimage*. 2010;52:1621-1632

Breckel TPK, Giessing C, Gieseler A, Querbach S, Reuter M, Thiel CM. Nicotinic Modulation of Attention-Related Neural Activity Differentiates Polymorphisms of DRD2 and CHRNA4 Receptor Genes *PLoS One*. 2015;10: e0126460. Published online 2015 Jun 16.

Breitling LP, Dahmen N, Mittelstrass K, Rujescu D, Gallinat J, Fehr C, Giegling I, Lamina C, Illig T, Müller H, Raum E, Rothenbacher D, Wichmann HE, Brenner H, Winterer G. Association

of nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha 4 polymorphisms with nicotine dependence in 5500 Germans. *Pharmacogenomics J.* 2009;9:219-224

Brody AL, Mukhin AG, La Charite J, et al. Up-regulation of nicotinic acetylcholine receptors in menthol cigarette smokers. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP).* 2013;16:957-966

Bunge SA, Dudukovic NM, Thomason ME, Vaidya CJ, Gabrieli JD. Immature frontal lobe contributions to cognitive control in children: evidence from fMRI. *Neuron.* 2002;33:301-311

Cao YJ, Surowy CS, Puttfarcken PS. Different nicotinic acetylcholine receptor subtypes mediating striatal and prefrontal cortical [<sup>3</sup>H]dopamine release, *Neuropharmacology* 2005;48: 72-79

Caylak E. Biochemical and genetic analyses of childhood attention deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012;159B:613-627

Combi R, Dalpra L, Tenchini ML, Ferini-Strambi L. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy - a critical overview. *J Neurol.* 2004;251:923-934

Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3:201-215

Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron.* 2008;58:306-324

Corringer PJ, Sallette J, Changeux JP. Nicotine enhances intracellular nicotinic receptor maturation: a novel mechanism of neural plasticity? *J Physiol Paris.* 2006;99:162-171

Cosgrove KP, Wang S, Kim SJ, McGovern E, Nabulsi N, Gao H, Labaree D, Tagare HD, Sullivan JM, Morris ED. Sex differences in the brain's dopamine signature of cigarette smoking. *J Neurosci.* 2014;34:16851-16855.

Dajas-Bailador F, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25:317-324

Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol.* 2013; 64: 135-168

- Eagle DM, Baunez C, Hutcherson DM, Lehmann O, Shah AP, Robbins TW. Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb Cortex*. 2008;18:178-188
- Eggert M, Winterer G, Wanischek M, Hoda JC, Bertrand D, Steinlein O. The nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit contains a functionally relevant SNP Haplotype. *BMC Genet*. 2015; 16: 46.
- Egner T, Hirsch J. Cognitive control mechanisms resolve conflict through cortical amplification of task-relevant information. *Nat Neurosci*. 2005;8:1784-1790
- Eickhoff SB, Heim S, Zilles K, Amunts K. Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *Neuroimage*. 2006; 32:570-582
- Eriksen BA, Eriksen CW. Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Percept Psychophys*. 1974; 16:143-149
- Etter JF, Hoda JC, Perroud N, Munafò M, Buresi C, Duret C, Neidhart E, Malafosse A, Bertrand D. Association of genes coding for the alpha-4, alpha-5, beta-2 and beta-3 subunits of nicotinic receptors with cigarette smoking and nicotine dependence. *Addict Behav*. 2009;34:772-775
- Evans DE, Drobles DJ. Nicotine self-medication of cognitive-attentional processing. *Addict Biol*. 2009;14:32-42.
- Feng Y, Niu T, Xing H, Xu X, Chen C, Peng S, Wang L, Laird N, Xu X. A common haplotype of the nicotine acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene is associated with vulnerability to nicotine addiction in men. *Am J Hum Genet*. 2004;75:112-121
- Flores CM, Rogers SW, Pabreza LA, Wolfe BB, Kellar KJ. 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*. 1992;41:31-37
- Furey ML, Pietrini P, Haxby JV, Drevets WC. Selective effects of cholinergic modulation on task performance during selective attention. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:913-923

Gahring LC, Rogers SW. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor expression and function on nonneuronal cells. *AAPS J.* 2006;7:E885-94

Gazzaley A, Cooney JW, McEvoy K, Knight RT, D'Esposito M. Top-down enhancement and suppression of the magnitude and speed of neural activity. *J Cognit Neurosci.* 2005;17:507-517

Gazzaley A, Clapp W, Kelley J, McEvoy K, Knight RT, D'Esposito M. Age-related top-down suppression deficit in the early stages of cortical visual memory processing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:13122-1316

Germain S, Collette F. Dissociation of perceptual and motor inhibitory processes in young and elderly participants using the Simon task. *J Int Neuropsychol Soc.* 2008;14:1014-1021

Ghashghaei HT, Barbas H. Neural interaction between the basal forebrain and functionally distinct prefrontal cortices in the rhesus monkey. *Neuroscience.* 2001;103:593-614

Gießing C, Neber T, Thiel CM. Genetic variation in nicotinic receptors affects brain networks involved in reorienting attention. *Neuroimage.* 2012;59:831-839

Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry.* 2002; 159:1642-1652

Gotti C, Riganti L, Vailati S, Clementi F. Brain neuronal nicotinic receptors as new targets for drug discovery. *Curr Pharm Des.* 2006;12:407-428

Gotti C, Clementi F, Fornari A, Gaimarri A, Guiducci S, Manfredi I, Moretti M, Pedrazzi P, Pucci L, Zoli M. Structural and functional diversity of native brain neuronal nicotinic receptors. *Biochem Pharmacol.* 2009;78:703-711

Greenwood PM, Parasuraman R. Scale of attentional focus in visual search. *Percept Psychophys.* 1999;61:837-859

Greenwood PM, Fossella JA, Parasuraman R. Specificity of the effect of a nicotinic receptor polymorphism on individual differences in visuospatial attention. *J Cogn Neurosci.* 2005;17:1611-1620

- Greenwood PM, Lin MK, Sundararajan R, Fryxell KJ, Parasuraman R. Synergistic effects of genetic variation in nicotinic and muscarinic receptors on visual attention but not working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:3633-3638
- Greenwood PM, Parasuraman R, Espeseth T. A cognitive phenotype for a polymorphism in the nicotinic receptor gene *CHRNA4*. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36: 1331-1341
- Haas LF. Phineas Gage and the science of brain localisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71: 761
- Hampshire A, Chamberlain SR, Monti MM, Duncan J, Owen AM. The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control. *Neuroimage*. 2010;50:1313-1319
- Hazeltine E, Poldrack R, Gabrieli JDE. Neural activation during response competition. *J Cogn Neurosci*. 2000; 12:118-129
- Hillmer AT, Wooten DW, Moirano JM, Slesarev M, Barnhart TE, Engle JW, Nickles RJ, Murali D, Schneider ML, Mukherjee J, Christian BT. Specific  $\alpha 4/\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor binding of [<sup>18</sup>F]nifene in the rhesus monkey. *Synapse*. 2011;65:1309-1318
- Isaias IU, Spiegel J, Brumberg J, et al. Nicotinic Acetylcholine Receptor Density in Cognitively Intact Subjects at an Early Stage of Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014;6:213
- Jennings JR, Mendelson DN, Redfern MS, Nebes RD. Detecting age differences in resistance to perceptual and motor interference. *Exp Aging Res*. 2011;37:1791-1797
- Kamens HM, Corley RP, McQueen MB, Stallings MC, Hoyer CJ, Crowley TJ, Brown SA, Hewitt JK, Ehringer MA. Nominal association with *CHRNA4* variants and nicotine dependence. *Genes Brain Behav*. 2013;12:297-304
- Kim SA, Kim JW, Song JY, Park S, Lee HJ, Chung JH. Association of polymorphisms in nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene (*CHRNA4*), mu-opioid receptor gene (*OPRM1*), and ethanol-metabolizing enzyme genes with alcoholism in Korean patients. *Alcohol*. 2004;34:115-120

- Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci.* 2005;8:1450-1457
- Kumari V, Gray JA, ffytche DH, Mitterschiffthaler MT, Das M, Zachariah E, Vythelingum GN, Williams SC, Simmons A, Sharma T. Cognitive effects of nicotine in humans: an fMRI study. *Neuroimage.* 2003;19:1002-1013
- Lawrence NS, Ross TJ, Stein EA. Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention. *Neuron.* 2002;36:539-548
- Levin ED, Simon BB. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology (Berl).* 1998;138:217-230
- Levin ED, Simon BB. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology.* 1998;138:217-230
- Lhermitte F. „Utilization Behaviour“ and its relation to lesions of the frontal lobes. *Brain* 1983;106:237-255
- Li MD. The genetics of smoking related behavior: a brief review. *Am J Med Sci.* 2003;326:168-173
- Li MD, Beuten J, Ma JZ, Payne TJ, Lou XY, Garcia V, Duenes AS, Crews KM, Elston RC. Ethnic- and gender-specific association of the nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit gene (CHRNA4) with nicotine dependence. *Hum Mol Genet.* 2005;14:1211-1219
- Lindstrom J. Nicotinic acetylcholine receptors in health and disease. *Mol Neurobiol.* 1997;15:193-222
- Liu X, Banich MT, Jacobson BL, Tanabe JL. Common and distinct neural substrates of attentional control in an integrated Simon and spatial Stroop task as assessed by event-related fMRI. *Neuroimage* 2004;22: 1097-1106
- Mansvelder HD, McGehee DS. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol.* 2002;53:606-617

- Mihailescu S, Drucker-Colín R. Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders. *Arch Med Res.* 2000;31:131-144
- Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog. Neurobiol* 1996;50:381-425
- Mitchell SH. Measures of impulsivity in cigarette smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;146:455-464
- Mitsis EM, Cosgrove KP, Staley JK, Bois F, Frohlich EB, Tamagnan GD, Estok KM, Seibyl JP, van Dyck CH. Age-related decline in nicotinic receptor availability with [(123)I]5-IA-85380 SPECT. *Neurobiol Aging.* 2009;30:1490-1497
- Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res.* 2002;43:111-117
- Nassauer KW, Halperin JM. Dissociation of perceptual and motor inhibition processes through the use of novel computerized conflict tasks. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003;9:25-30
- Nielson KA, Langenecker SA, Garavan H. Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychol Aging.* 2002;17:56-71
- Noudoost B, Moore T. The role of neuromodulators in selective attention. *Trends Cogn Sci.* 2011;15:585-591
- Parasuraman R, Greenwood PM, Kumar R, Fossella J. Beyond heritability: neurotransmitter genes differentially modulate visuospatial attention and working memory. *Psychol Sci.* 2005;16:200-207
- Perkins KA, Gerlach D, Vender J, Grobe J, Meeker J, Hutchison S. Sex differences in the subjective and reinforcing effects of visual and olfactory cigarette smoke stimuli. *Nicotine Tob Res.* 2001; 3:141-150
- Petersen SE, Posner MI. The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:73-89
- Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV. Frontal circuitry degradation marks healthy adult aging: Evidence from diffusion tensor imaging. *Neuroimage.* 2005;26:891-899

- Pidoplichko VI, DeBiasi M, Williams JT, Dani JA. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature*. 1997;390:401-404
- Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*. 1990;13:25-42
- Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, McQuain J, Briggs SD, Loken WJ, Thornton AE, Acker JD. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*. 1997;7:268-282
- Reinvang I, Lundervold AJ, Rootwelt H, Wehling E, Espeseth T. Individual variation in a cholinergic receptor gene modulates attention. *Neurosci Lett*. 2009;453:131-134
- Reynolds B, Richards JB, Horn K, Karraker K. Delay discounting and probability discounting as related to cigarette smoking status in adults. *Behav Processes*. 2004;65:35-42
- Rubia K, Smith AB, Taylor E, Brammer M. Linear age-correlated functional development of right inferior fronto-striato-cerebellar networks during response inhibition and anterior cingulate during error-related processes. *Hum Brain Mapp*. 2007;28:1163-1177
- Sadaghiani S, Ng B, Altmann A, Poline JB, Banaschewski T, Bokde ALW, Bromberg U, Büchel C, Burke Quinlan E, Conrod P, Desrivières S, Flor H, Frouin V, Garavan H, Gowland P, Gallinat J, Heinz A, Ittermann B, Martinot JL, Paillère Martinot ML, Lemaitre H, Nees F, Papadopoulos Orfanos D, Paus T, Poustka L, Millenet S, Fröhner JH, Smolka MN, Walter H, Whelan R, Schumann G, Napolioni V, Greicius M. Overdominant effect of a CHRNA4 polymorphism on cingulo-opercular network activity and cognitive control. *J Neurosci* 2017;37:96579666.
- Sarter M, Givens B, Bruno JP. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001;35:146-160
- Schneider F, Fink GR. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Heidelberg 2007. 62-68.
- Steinlein O, Weiland S, Stoodt J, Propping P. Exon-intron structure of the human neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit (CHRNA4). *Genomics*. 1996;32:289-294

- Steinlein OK, Magnusson A, Stoodt J, Bertrand S, Weiland S, Berkovic SF, Nakken KO, Propping P, Bertrand D. An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Hum Mol Genet.* 1997;6:943-947
- Stuss DT, Levine B. Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annu Rev Psychol.* 2002;53:401-433
- Thiel CM, Zilles K, Fink GR. Nicotine modulates reorienting of visuospatial attention and neural activity in human parietal cortex. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:810-820
- Verbruggen F, Logan GD. Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trend Cogn Sci.* 2008; 12:418-424
- Verbruggen F, Logan GD. Models of response inhibition in the stop-signal and stop-change paradigms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009; 33:647-661
- Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:777-810
- Vossel S, Weidner R, Fink GR. Dynamic coding of events within the inferior frontal gyrus in a probabilistic selective attention task. *J Cogn Neurosci.* 2011;23:414-424
- Voytko ML, Olton DS, Richardson RT, Gorman LK, Tobin JR, Price DL. Basal forebrain lesions in monkeys disrupt attention but not learning and memory. *J Neurosci.* 1994; 14:167-186
- Walter B, Blecker C, Kirsch P, Sammer G, Schienle A, Stark R, Vaitl D. MARINA: An easy to use tool for the creation of MAsks for Region of INterest Analyses [abstract]. Presented at the 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 19-22, 2003
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie.* Heidelberg: Springer Medizin, 2014. 1-10.
- Winterer G, Musso F, Konrad A, Vucurevic G, Stoeter P, Sander T, Gallinat J. Association of attentional network function with exon 5 variations of the CHRNA4 gene. *Hum Mol Genet.* 2007;16:2165-2174

Witte EA, Davidson MC, Marrocco RT. Effects of altering brain cholinergic activity on covert orienting of attention: comparison of monkey and human performance. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997;132:324-334

Yakir A, Rigbi A, Kanyas K, Pollak Y, Kahana G, Karni O, Eitan R, Kertzman S, Lerer B. Why do young women smoke? III. Attention and impulsivity as neurocognitive predisposing factors. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17:339-351

Yetnikoff L, Lavezzi HN, Reichard RA, Zahm DS. An update on the connections of the ventral mesencephalic dopaminergic complex. *Neuroscience*. 2014;282:23-48

Zacks RT, Radvansky G, Hasher L. Studies of directed forgetting in older adults. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1996;22:143-156

Zink CF, Pagnoni G, Martin ME, Dhamala M, Berns GS. Human striatal response to salient nonrewarding stimuli. *J Neurosci*. 2003;23:8092-8097

## 10. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Frank Jessen für die Erstbetreuung dieser Arbeit und die fortwährende Unterstützung über den langen Zeitraum hinweg. Herrn Prof. Dr. Ullrich Wüllner danke ich dafür, mich initial in das Forschungsprogramm „Nikotin“ aufgenommen zu haben. Mein ganz besonderer Dank geht an Frau Dr. Sandra Röske, die mich während der gesamten Zeit betreut und unterstützt und immer wieder ermutigt hat, weiterzumachen. Des Weiteren möchte ich Herrn PD Dr. Klaus Fließbach, Frau Dr. Xiaochen Hu und Herrn Dr. Peter Trautner danken, die mir während der Auswertung zur Seite gestanden haben. Ich danke dem ganzen Team der „AG Jessen“, das mich während der Zeit am Universitätsklinikum Bonn in die Forschungsgruppe integriert hat.

Von Herzen danke ich meinen Eltern und meinen Schwestern dafür, dass sie mir Neugierde und Ehrgeiz mitgegeben haben und für ihre konstruktive Unterstützung in allen Lebenslagen. Ich danke meinem Mann Fabian für seinen Glauben an mich und meine Projekte. Ich danke meinen Schwiegereltern für die freien Stunden, in denen ich ungestört schreiben konnte. Mein besonderer Dank geht an meine Kinder, die mir immer weiter Kraft geben und die mich noch gar nicht ohne dieses Projekt kennen.