



Smoking and brain function: are schizophrenic patients different?

J Gallinat

Psychiatrische Universitätsklinik der Charité
Campus Mitte* & Campus Benjamin Franklin**

* Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Berlin





Biologische Korrelate des Rauchens

J Gallinat

Psychiatrische Universitätsklinik der Charité
Campus Mitte



- **Tabakrauch enthält 5000 chemische Substanzen**
- **Nikotin ist der entscheidende Suchtstoff**
- **Nikotin hat psychotrope Wirkungen:**
 - verbesserte Kognition (Aufmerksamkeit, working memory)
 - „High“-Gefühl
 - Antidepressive Effekte

- **Rauchen verringert die Lebenserwartung um 10 Jahre (Doll et al. 2004)**
- **Zigaretten werden bis zu 600 Zusatzstoffe hinzugefügt die bis zu 10% des Gewichtes ausmachen (Bates et al. 1999)**
- **Identifizierte Einzelstoffe (Hoffmann et al. 2001; International Agency for Research on Cancer 1986,2004):**
 - 3044 im Tabak
 - 4800 im Tabakrauch
 - 1200 davon sowohl in Tabak als auch in Tabakrauch
- **Zusatzstoffe fördern die Tabakabhängigkeit und verstärken die Inhalation**
 - Ammonium-Verbindungen, Harnstoff, Soda erhöhen die Bioverfügbarkeit von Nikotin durch basischen pH.
 - Basischer Tabakrauch erhöht die Resorption im Atemtrakt, Anfluten im Gehirn, Wirkstärke und –Dauer von Nikotin (Henningfield 2003; Pankow et al. 1997)
 - Wirkung von Menthol: schmerzlindernd, kühlend, Steigerung von Atemfrequenz- und – Volumen (tiefere Inhalation [US Department of Health and Human Services 2002], eigene psychotrope Wirkung und Suchtpotential?)

- **Zigaretten werden bis zu 600 Zusatzstoffe hinzugefügt die bis zu 10% des Gewichtes ausmachen** (Bates et al. 1999)
- **Identifizierte Einzelstoffe** (Hoffmann et al. 2001; International Agency for Research on Cancer 1986,2004)
 - 3044 im Tabak
 - 4800 im Tabakrauch
 - 1200 davon sowohl in Tabak als auch in Tabakrauch
- **Zusatzstoffe verstärken die Tabakabhängigkeit und fördern die Inhalation**
 - Ammonium-Verbindungen, Harnstoff, Soda erhöhen die **Bioverfügbarkeit** von Nikotin durch basischen pH
 - Basischer Tabakrauch erhöht die Resorption im Atemtrakt, Anfluten im Gehirn, **Wirkstärke und Wirkdauer** von Nikotin (Henningfield 2003; Pankow et al. 1997)
 - Wirkung von Menthol: schmerzlindernd, kühlend, Steigerung von Atemfrequenz und Atemvolumen (US Department of Health and Human Services 2002), eigene psychotrope Wirkung und Suchtpotential?

Nikotin (1 mg/Zigarette)

- entscheidender Suchtstoff
- (akute) psychotrope Wirkungen:
 - verbesserte Kognition (Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis)
 - „High“-Gefühl
 - Antidepressive Effekte



4000 Inhaltsstoffe
darunter 40
krebserregende/
gefäßschädigende
Substanzen
(Benzol, Cadmium,
Formaldehyd, Blei,
CO...)

“Das Rauchen ist ein Gebrauch, der tadelhaft fuer das Auge, verhasst für die Nase, schädlich für das Gehirn und gefährlich für die Lungen ist und in seinen schwarzen stinkenden Ausdünstungen dem furchtbaren Höllenrauch der bodenlosen Grube gleicht.”

James I of England; *A Counterblaste to Tobacco* 1604

Kognition

Persönlichkeitstraits

- Sensation Seeking

Psychiatrische Störungen

- Schizophrenie

Psychosoziale Begebenheiten

- Erziehung
- Traumata ...

Life style

- Rauchen
- Alkohol

Medikation

Zerebrale Aktivität

- fMRI
- Elektrophysiologie
- PET/SPECT/MRS

Zerebrale Struktur

- Volumen
- Gyrfizierung

Genetik

- alpha4β2 Ach
- COMT

Chronisches Rauchen

- **Nikotin ist der entscheidende Suchtstoff**
- **Nikotin hat psychotrope Wirkungen:**
 - verbesserte Kognition (Aufmerksamk., WM)
 - „High“-Gefühl
 - Antidepressive Effekte

Kognitive Defizite bei Rauchern (Snyder et al., 1989; Slawewski & Ehlers, 2002; Jacobsen et al., 2005; Ernst, 2001)

- **vor allem Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, episodisches Gedächtnis**
- **je früher** der Beginn des Rauchens desto **ausgeprägter**
- **sind trotz Abstinenz anhaltend (10 Wochen), permanent?**



Chronisches Rauchen

- **Nikotin ist der entscheidende Suchtstoff**
- **Nikotin hat psychotrope Wirkungen:**
 - verbesserte Kognition (Aufmerksamk., WM)
 - „High“-Gefühl
 - Antidepressive Effekte

Kognitive Defizite bei Rauchern (Snyder et al., 1989; Slawecki & Ehlers, 2002; Jacobsen et al., 2005; Ernst, 2001)

- **vor allem Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, episodisches Gedächtnis**
- **je früher** der Beginn des Rauchens desto **ausgeprägter**
- **zusätzliche Verschlechterung durch Abstinenz** (Entzugssyndrom)
- werden in der Abstinenz durch Nikotin-Rezeptor **Agonisten aufgehoben**
- sind trotz Abstinenz **anhaltend** (10 Wochen), permanent?

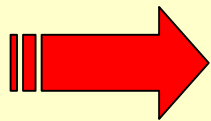


Chronisches Rauchen

Cognitive deficits in smokers (Snyder et al., 1989; Slawicki & Ehlers, 2002; Jacobsen et al., 2005; Ernst, 2001)

- in particular: attention, working memory, episodic memory
- more severe deficits when smoking is **started in early age**
- more severe impairments during **abstinence**
- are long lasting (10 weeks), possibly permanent
- can be improved during abstinence **with nicotin-receptor agonists**

Nikotinabhängigkeit nach DSM-IV



**Diagnose wenn mindestens 3 der
nachfolgenden Kriterien erfüllt sind**

1. Toleranzentwicklung (z.b. Ausbleiben von Uebelkeit oder Schwindel trotz hohen Nikotinkonsums)

2. Entzugssymptomatik

A. Täglicher Gebrauch über zumindest mehrere Wochen

B. Nach plötzlichem Absetzen Auftreten von 4 oder mehr der folgenden Symptome:

(1) dysphorische or depressive Stimmung

(2) Schlaflosigkeit

(3) Reizbarkeit, Schwierigkeiten mit Wut und Ärger umzugehen

(4) Ängstlichkeit

(5) Konzentrationsschwierigkeiten

(6) Unruhe

(7) Verminderung der Herzfrequenz

(8) Appetitsteigerung oder Gewichtszunahme

3. Wiederholte erfolglose Versuche mit dem Rauchen aufzuhören oder den Konsum einzuschränken

4. Verminderte soziale Aktivitäten weil Rauchen dort nicht erlaubt ist

5. Andauernder Gebrauch trotz bekannter medizinischer oder psychologischer Folgeschäden

6. Konsum der oftmals grösser oder häufiger als beabsichtigt ist



Fagerstroem-Test fuer Nikotinabhaengigkeit

1. Wann rauchen Sie Ihre erste Zigarette nach dem Erwachen ?

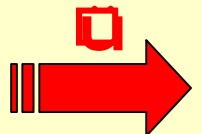
- | | |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> innerhalb von 5 Minuten | 3 Punkte |
| <input type="checkbox"/> innerhalb von 6 bis 30 Minuten | 2 Punkte |
| <input type="checkbox"/> innerhalb von 31 bis 60 Minuten | 1 Punkt |
| <input type="checkbox"/> es dauert laenger als 60 Minuten | 0 Punkte |

2. Finden Sie es schwierig an Orten, wo das Rauchen verboten ist (z.B. in der Kirche, in der Bibliothek, im Kino usw.) darauf zu verzichten ?

- | | |
|-------------------------------|----------|
| <input type="checkbox"/> ja | 1 Punkt |
| <input type="checkbox"/> nein | 0 Punkte |

3. Auf welche Zigarette wuerden Sie nicht verzichten wollen ?

- | | |
|--|----------|
| <input type="checkbox"/> die erste nach dem Erwachen | 1 Punkt |
| <input type="checkbox"/> eine andere | 0 Punkte |





4. Wie viele Zigaretten rauchen Sie am Tag ?

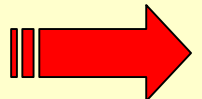
- | | |
|--|----------|
| <input type="checkbox"/> mehr als 30 | 3 Punkte |
| <input type="checkbox"/> 21 – 30 | 2 Punkte |
| <input type="checkbox"/> 11 – 20 | 1 Punkt |
| <input type="checkbox"/> 10 oder weniger | 0 Punkte |

5. Rauchen Sie in den ersten Stunden nach dem Erwachen im Allgemeinen mehr als am Rest des Tages ?

- | | |
|-------------------------------|----------|
| <input type="checkbox"/> ja | 1 Punkt |
| <input type="checkbox"/> nein | 0 Punkte |

6. Kommt es vor, dass Sie rauchen, wenn Sie krank sind und tagsüber im Bett bleiben müssen?

- | | |
|-------------------------------|----------|
| <input type="checkbox"/> ja | 1 Punkt |
| <input type="checkbox"/> nein | 0 Punkte |



Fagerstroem-Test fuer Nikotinabhaengigkeit - 3

Auswertung

Punkte

0 – 2	sehr niedrig
3 – 4	niedrig
5	mittel
6 – 7	hoch
8 – 10	sehr hoch

(nach Heatherton et al., 1991 und Fagerstroem et al., 1991)

Persönlichkeitseigenschaften und Rauchen: - Sensation Seeking (n=420) -

Zwischensubjektfaktoren

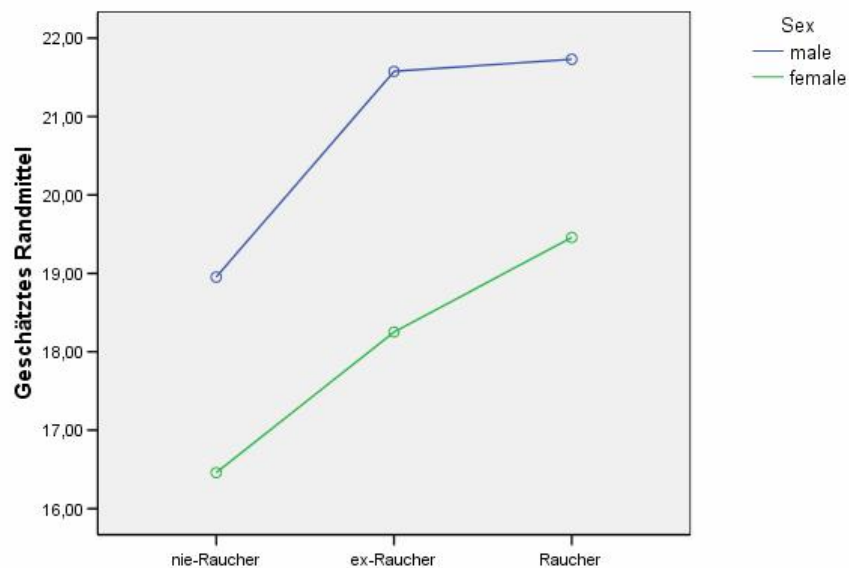
	Wertelabel	N	
ra_y	,00	nie-Raucher	190
Raucher/Exraucher/ Nieraucher	1,00	ex-Raucher	78
	2,00	Raucher	152
sex_nr Sex	0	male	202
	1	female	218

Tests der Zwischensubjekteffekte

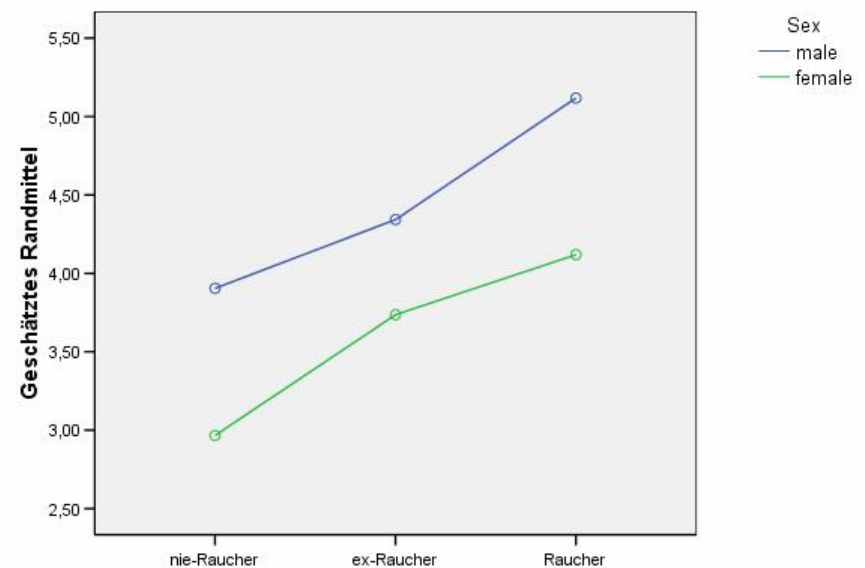
Abhängige Variable: ss_sum SS Sum

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	4014,868 ^a	6	669,145	21,006	,000
Konstanter Term	29009,403	1	29009,403	910,689	,000
age	2447,506	1	2447,506	76,834	,000
ra_y	748,925	2	374,463	11,755	,000
sex_nr	644,578	1	644,578	20,235	,000
ra_y * sex_nr	14,472	2	7,236	,227	,797
Fehler	13155,844	413	31,854		
Gesamt	170807,739	420			
Korrigierte Gesamtvariation	17170,712	419			

Geschätztes Randmittel von SS Sum



Geschätztes Randmittel von Disinhibition



Kognition

Persönlichkeitstraits

- Sensation Seeking

Psychiatrische Störungen

- Schizophrenie

Psychosoziale Begebenheiten

- Erziehung
- Traumata ...

Life style

- Rauchen
- Alkohol

Medikation

Zerebrale Aktivität

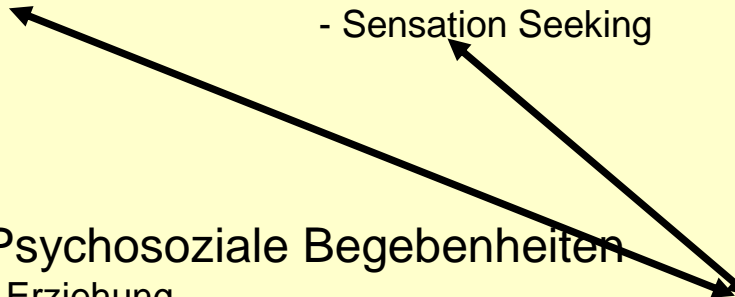
- fMRI
- Elektrophysiologie
- PET/SPECT/MRS

Zerebrale Struktur

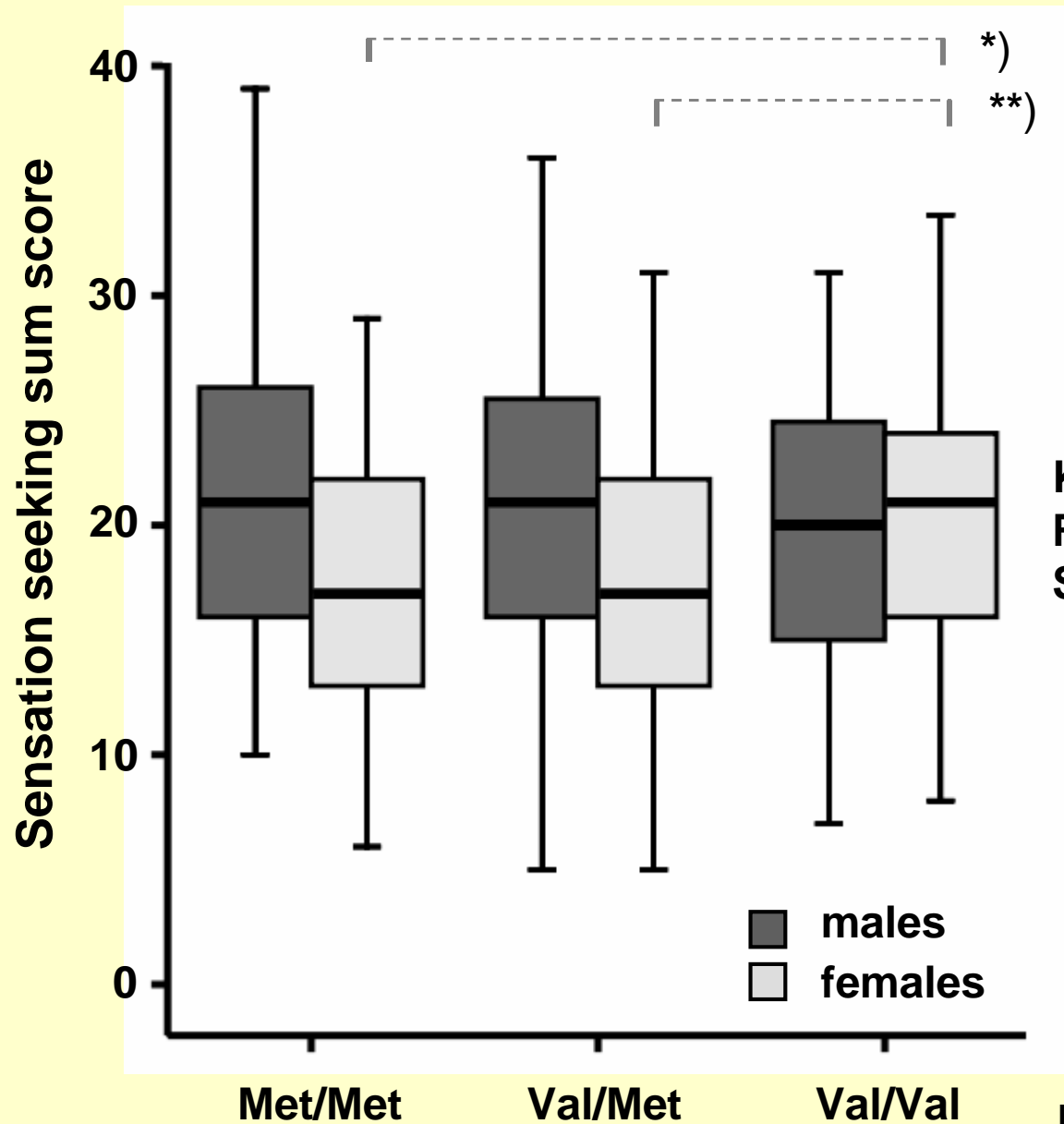
- Volumen
- Gyrfizierung

Genetik

- alpha4β2 Ach
- COMT



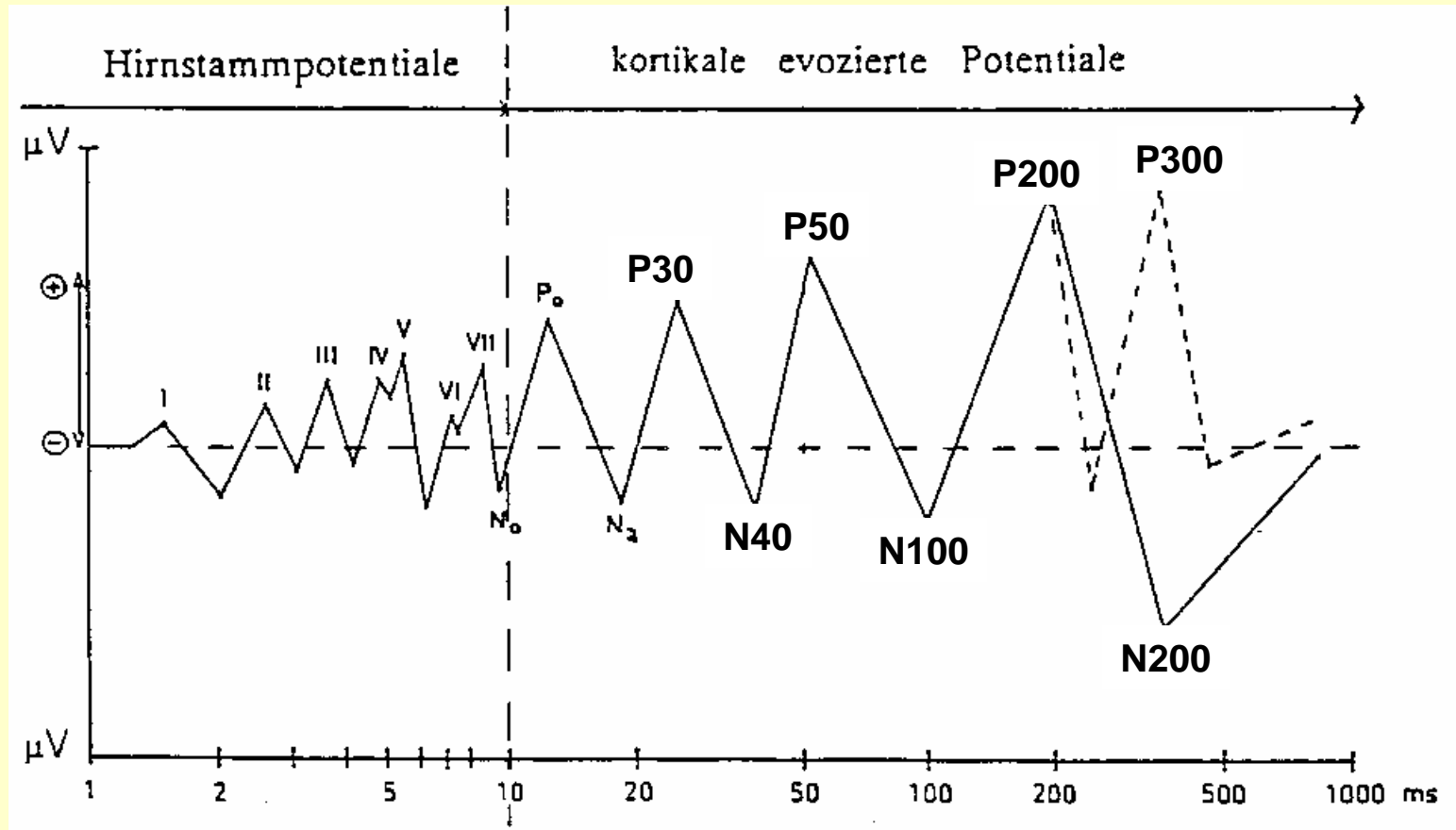
COMT (Val(108/158)Met) und Sensation Seeking



Kein Effekt der Interaktion
Rauchen*COMT auf Sensation
Seeking

$p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Akustisch evozierte Potentiale



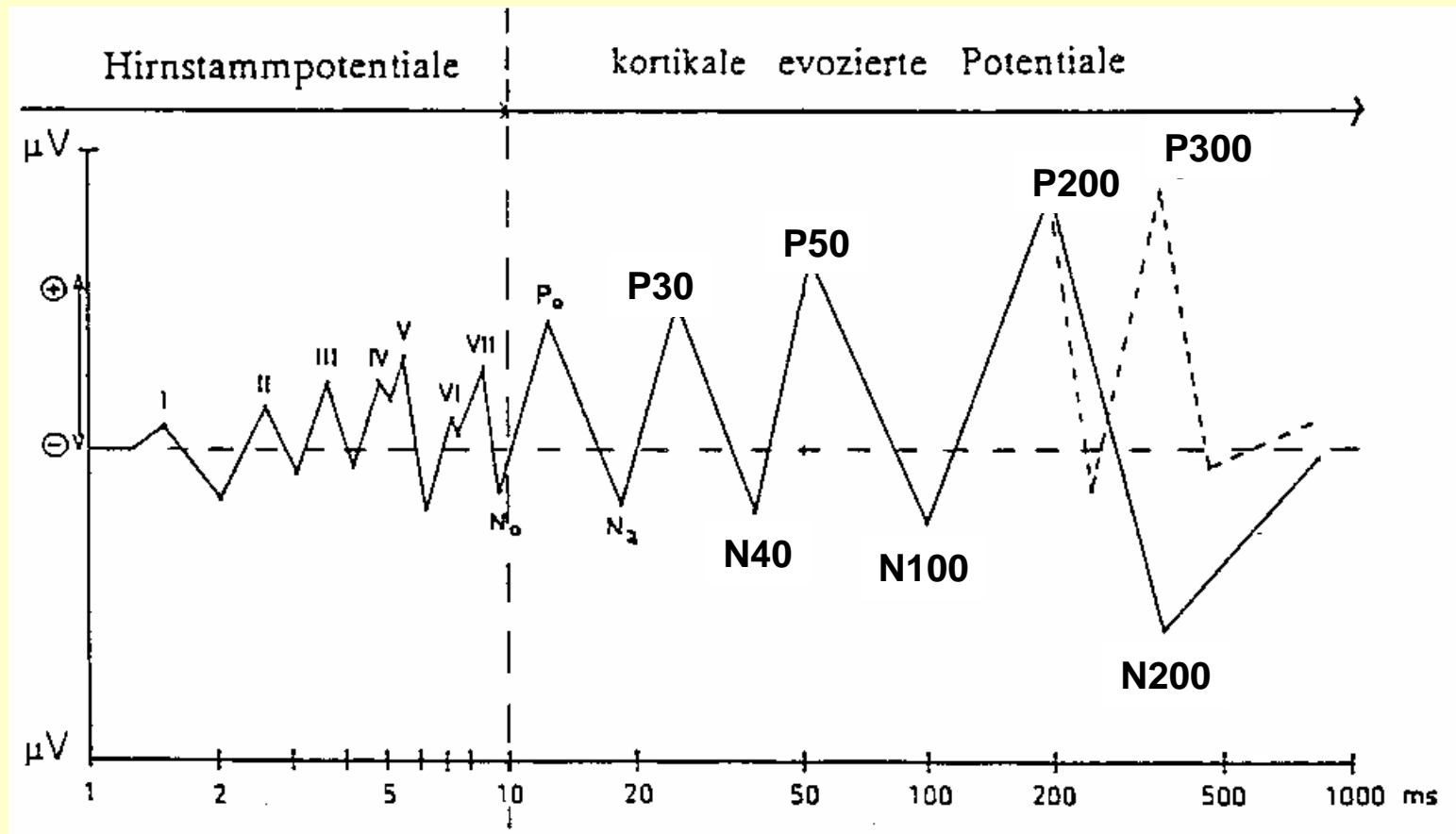
Hirnstammpotentiale

- Generierung in der aufsteigenden Hörbahn
- Abhängig von Stimuluseigenschaften
- Keine Veränderungen bei psychiatrischen Störungen

Späte evozierte Potentiale

- Generierung kortikal
- Abhängig von Stimulus-Bedeutung und – Kontext
- Auffälligkeiten bei psychiatrischen Störungen

auditory evoked potentials



Brainstem potentials

- Generated in the ascending auditory pathway
- Affected by physical stimuli parameters
- Preserved in psychiatric disorders

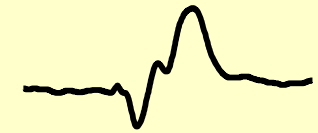
Late evoked potentials

- Generated by the cortex
- Affected by stimulus context
- Abnormal in psychiatric disorders

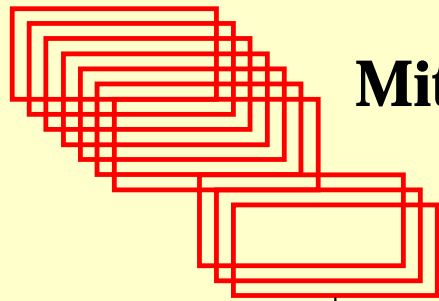
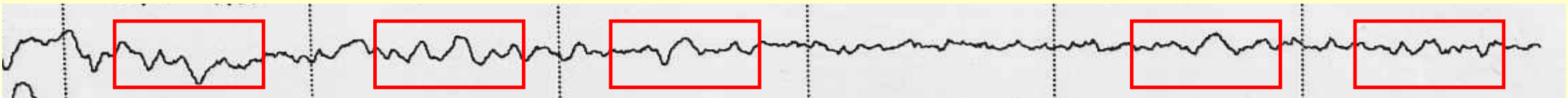
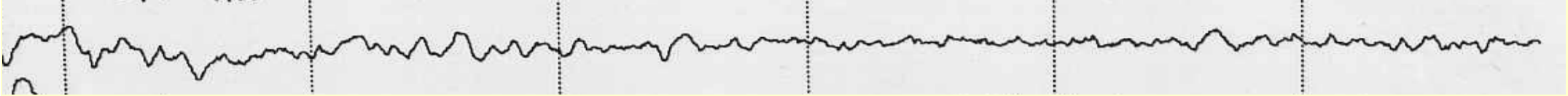
stimulation



**recording of
cerebral activity**



Ton



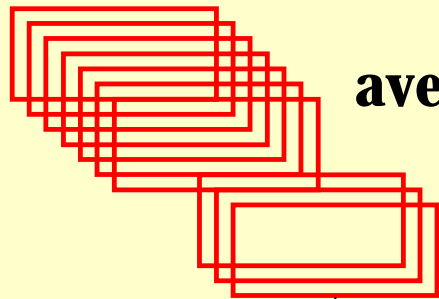
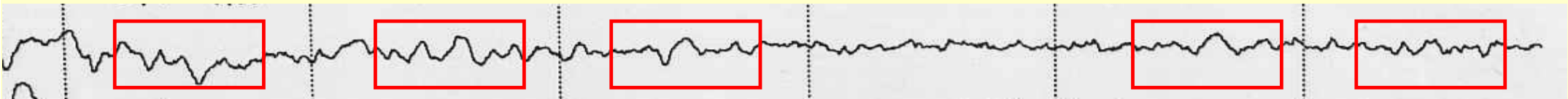
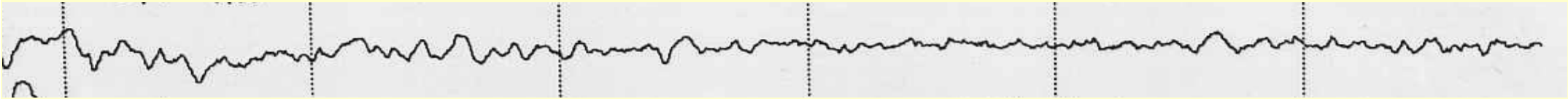
Mittelung

Ton



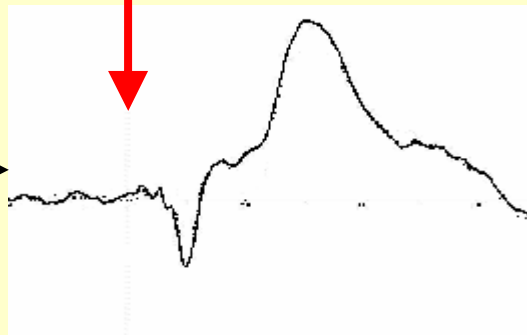
**evozierte
Potentiale**

tone



averaging

tone



evoked potential

P300 (n=247) und Rauchen

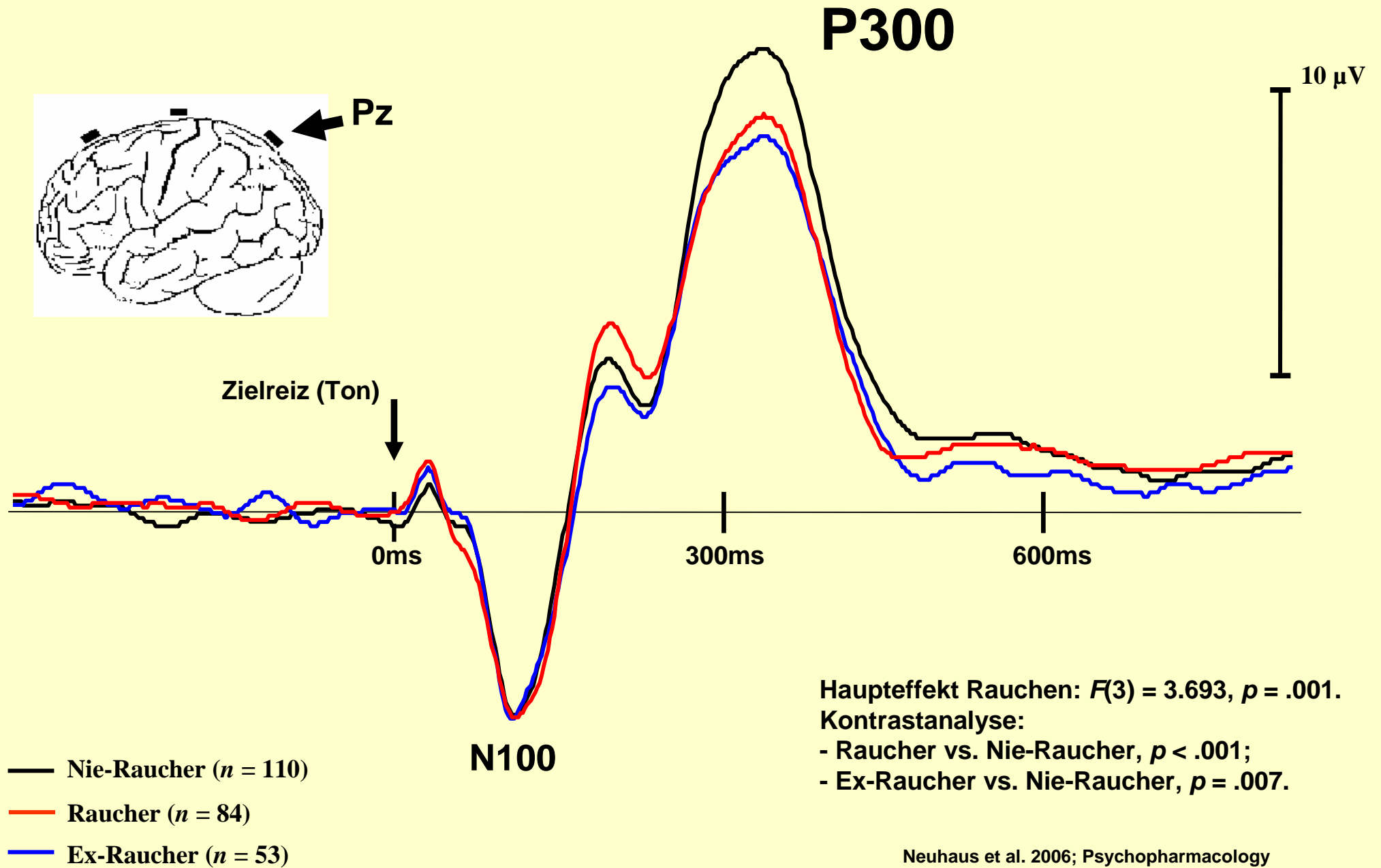
	Current smokers	Former smokers	Never smokers	Total
N (female/ male) ^a	84 (42/42)	53 (22/31)	110 (63/47)	247 (127/120)
Age [years] ^b	37.9 ± 12.8	45.5 ± 13.1	40.5 ± 15.3	40.7 ± 14.3
Cigarettes per day	15.2 ± 9.9	15.3 ± 10.9*	-	-
Age start smoking	16.6 ± 8.4	16.6 ± 11.2	-	-
Years of abstinence	-	11.9 ± 9.9	-	-
Pack-years ^c	16.1 ± 18.7	12.5 ± 10.9	-	-

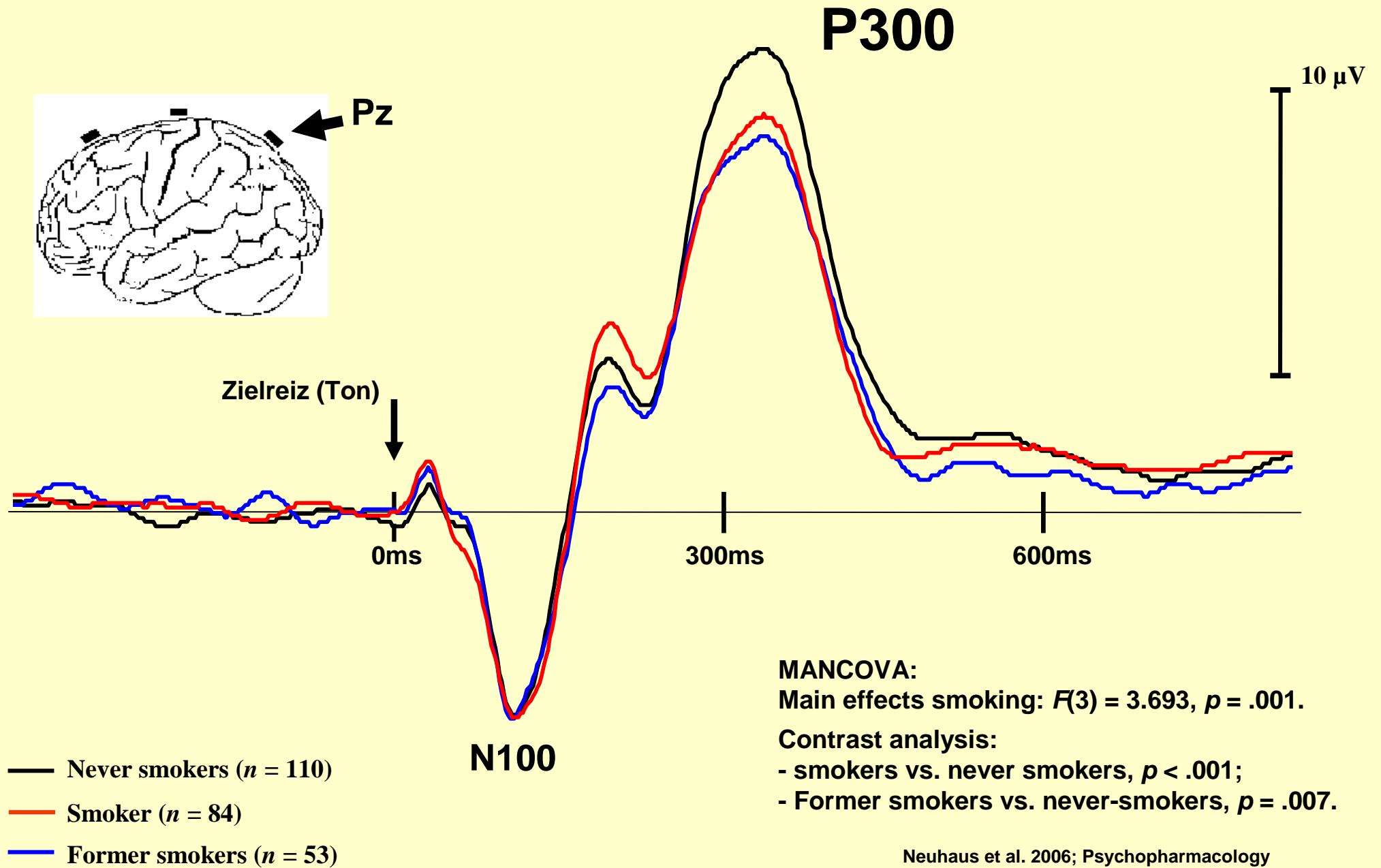
*** cigarettes per day before quitting**

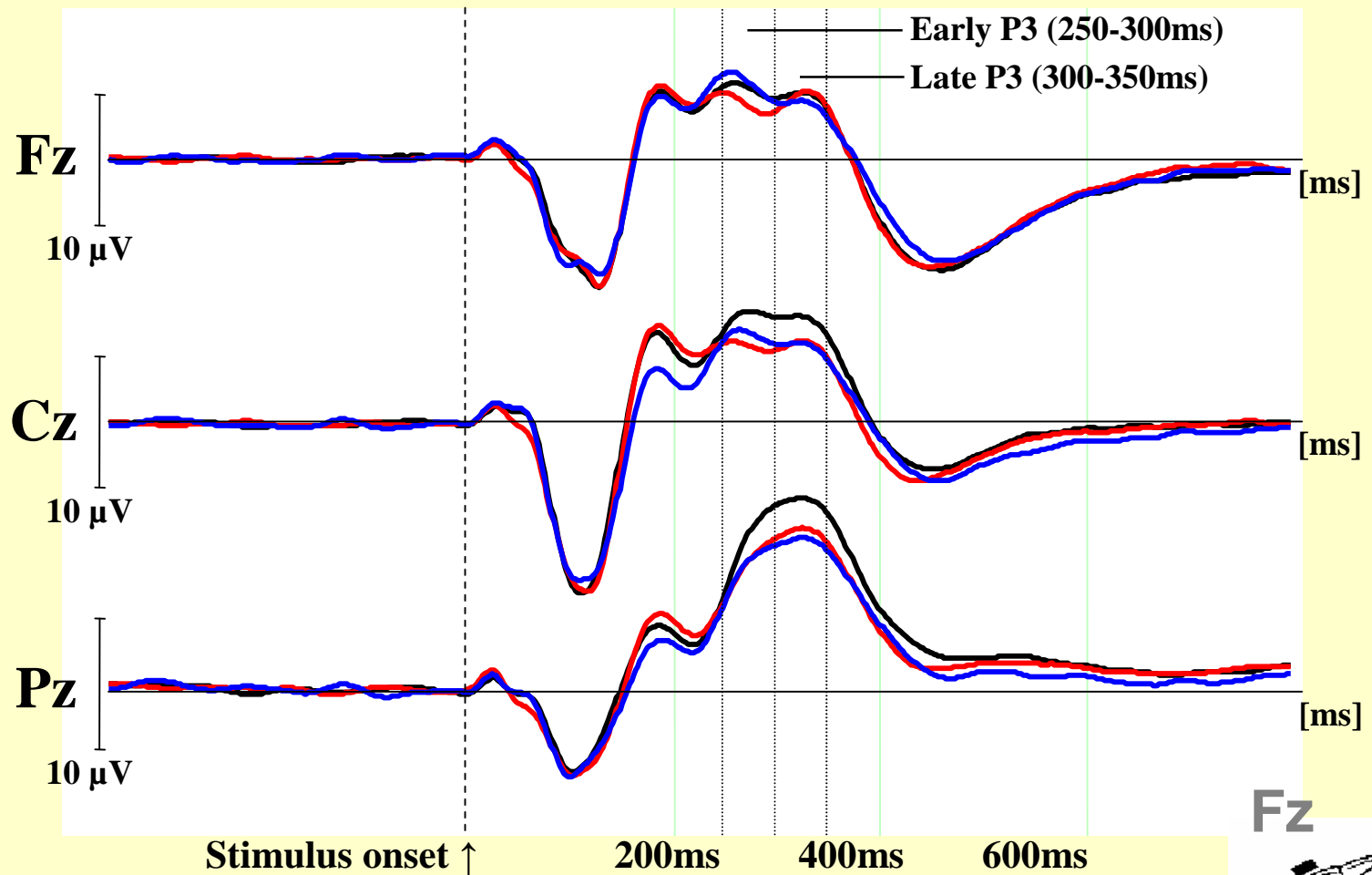
a one-way analysis of variance: $F(2) = 1.835$, $p = .162$;

b one-way analysis of variance: $F(2) = 4.835$, $p = .009$;

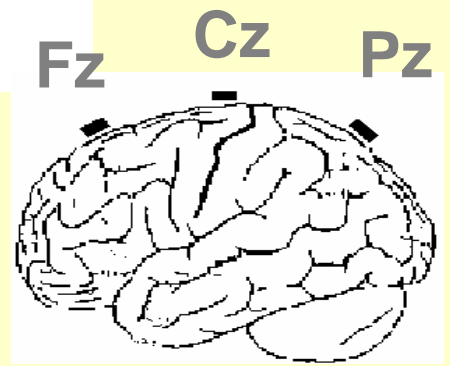
c t-test: $t = -1.278$, $p = 0.204$;



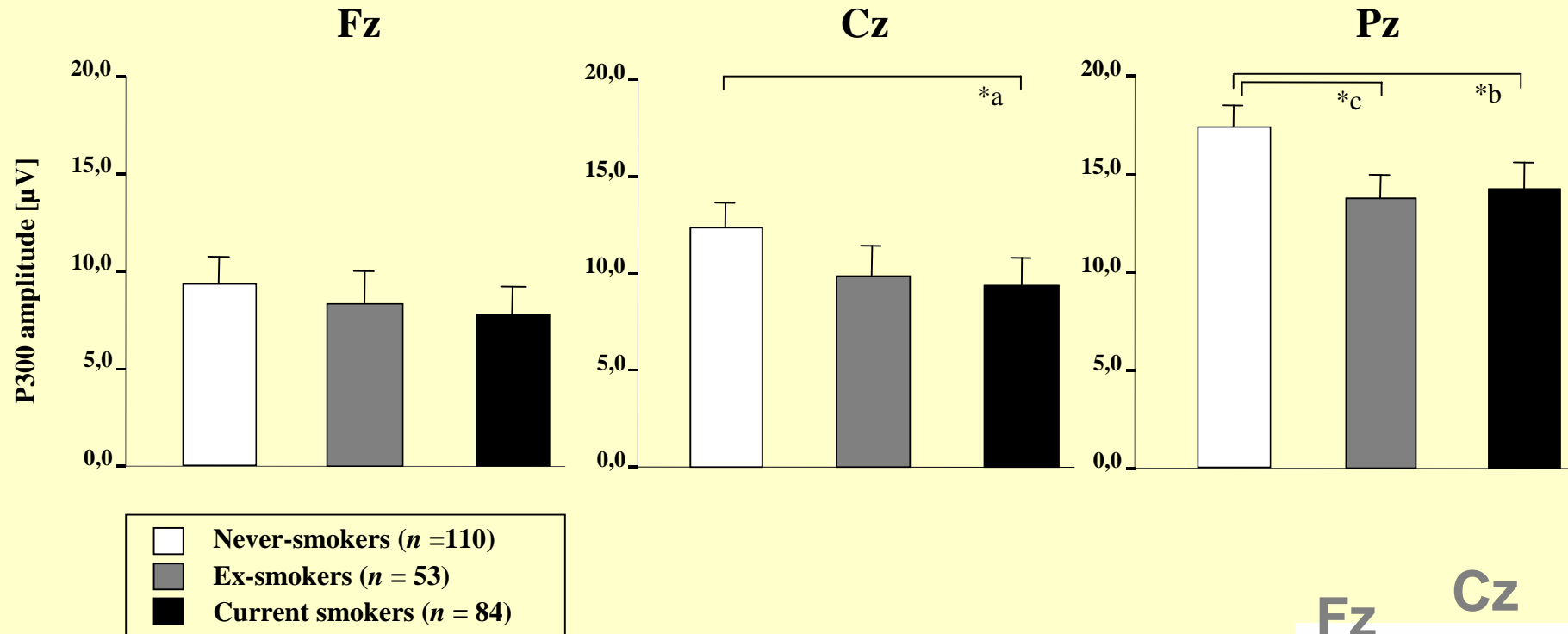




- Never-smokers ($n = 110$)
- Smokers ($n = 53$)
- Former smokers ($n = 84$)



P300 and smoking



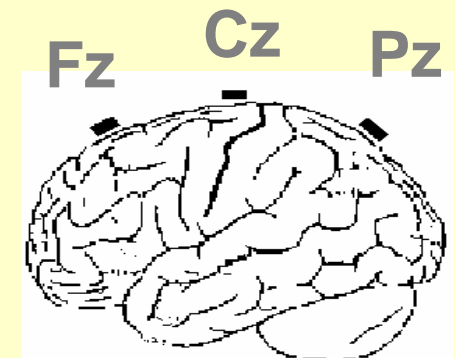
Main effect of smoking status: $F(3) = 3.693$, $p = .001$.

Contrast analyses:

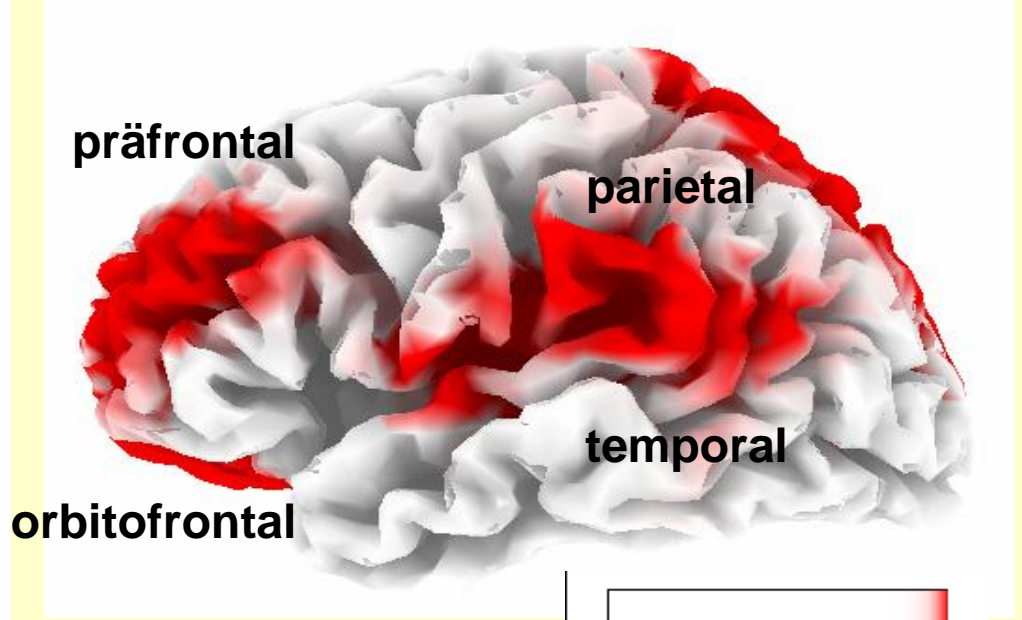
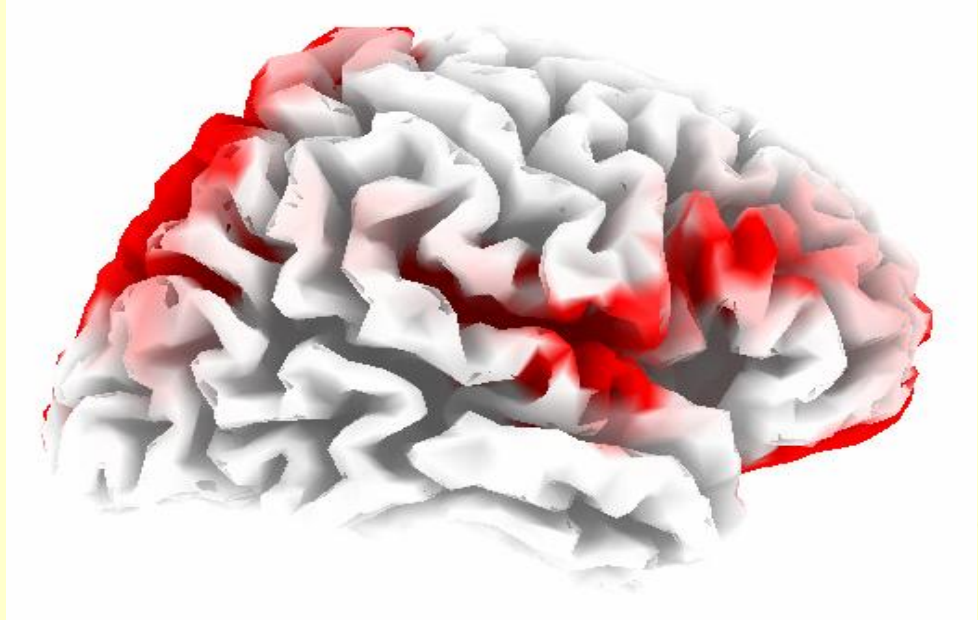
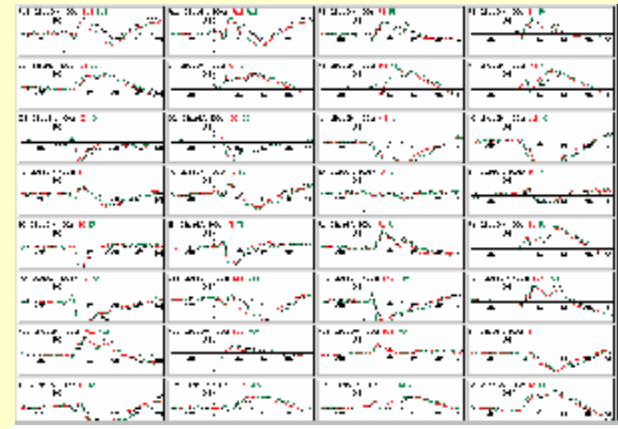
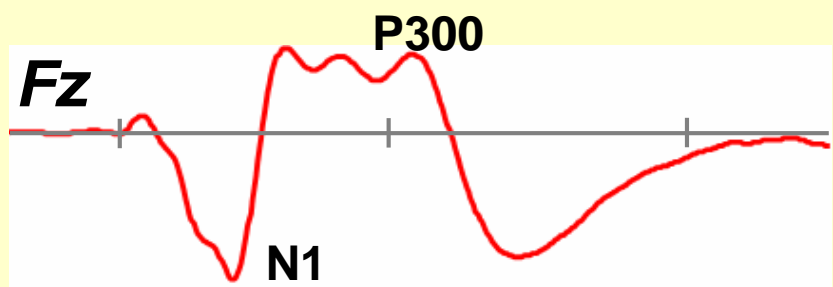
*a = current smokers vs. never-smokers, $p = .001$;

*b = current smokers vs. never-smokers, $p < .001$;

*c = ex-smokers vs. never-smokers, $p = .007$.

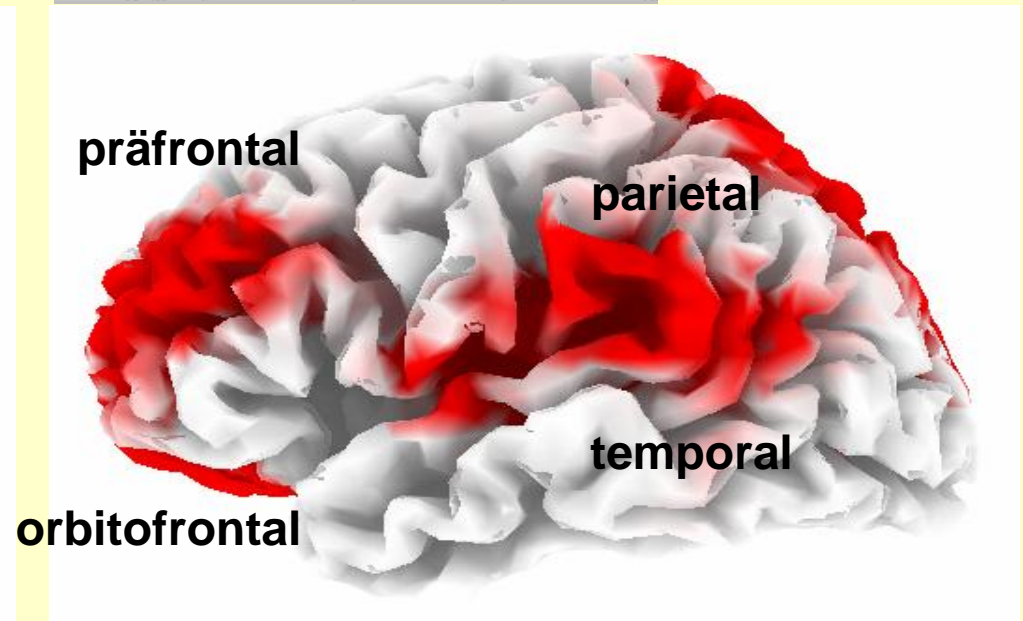
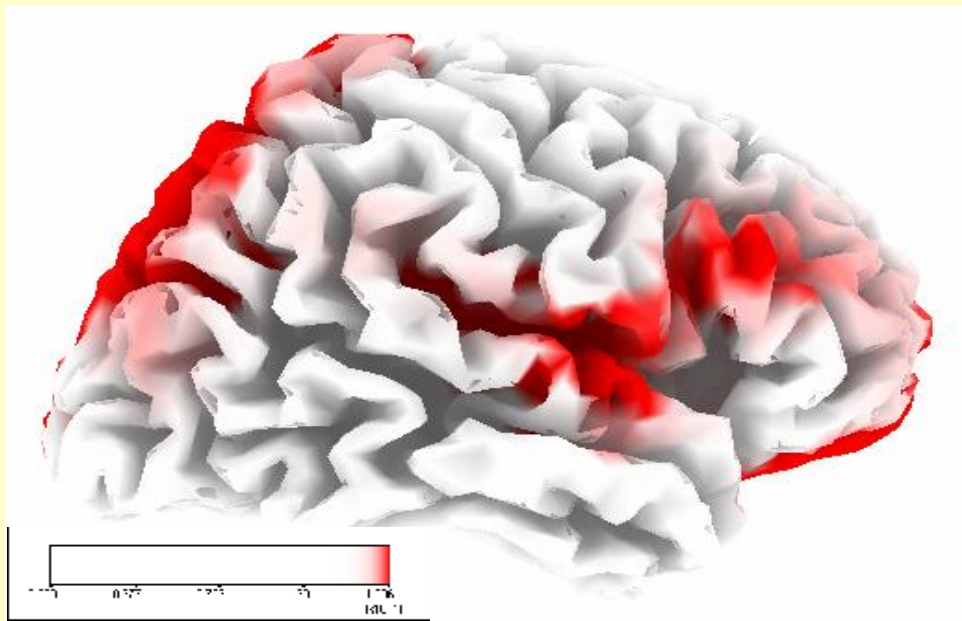
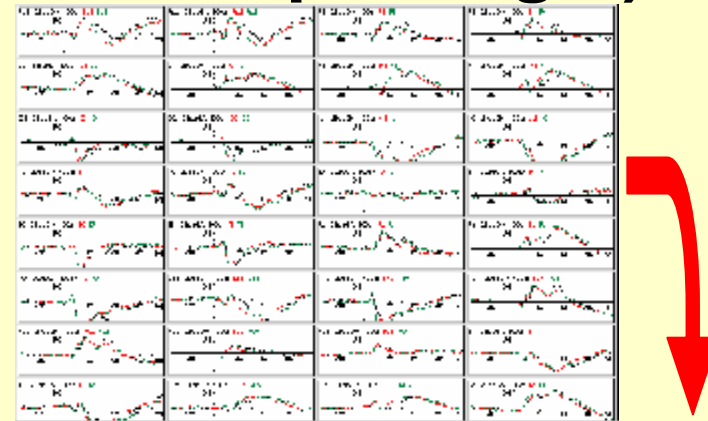
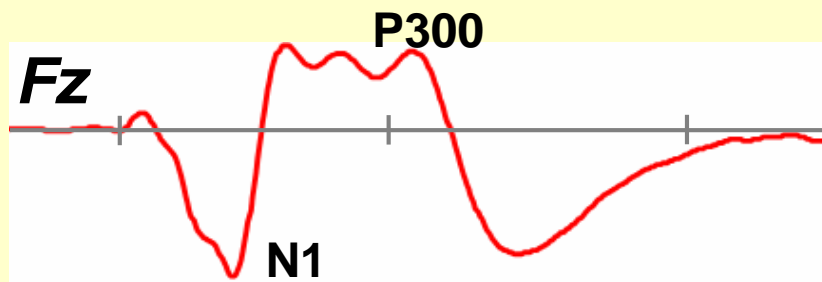


Kortikale Aktivierung nach akustischem Zielreiz (oddball paradigm; P300)



LORETA: T-Wert Vergleich der pre-Stimulus vs. post-Stimulus Aktivität im p300 Zeitbereich bei 110 Gesunden

PFC cortical activation in response to auditory targets (oddball paradigm)

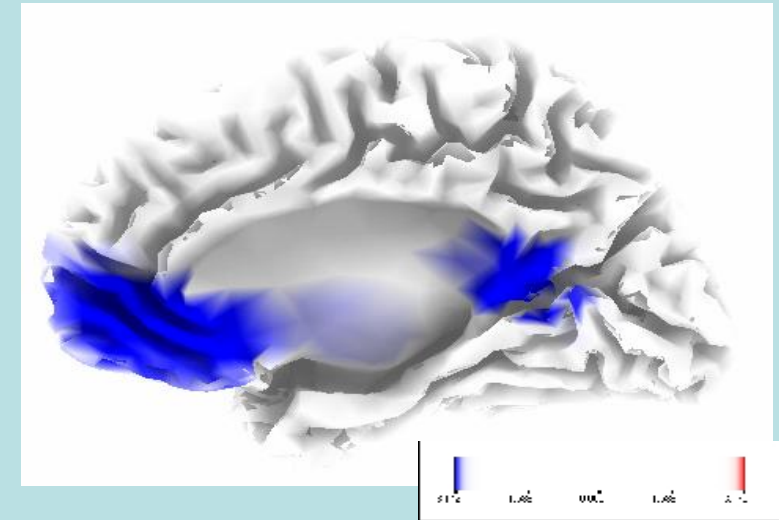
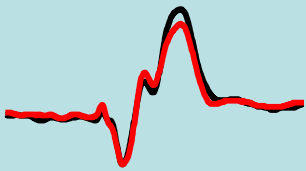


LORETA: t-value comparison of pre-stimulus vs post-stimulus activity in the time frame of p300 component (n=110 healthy subjects)

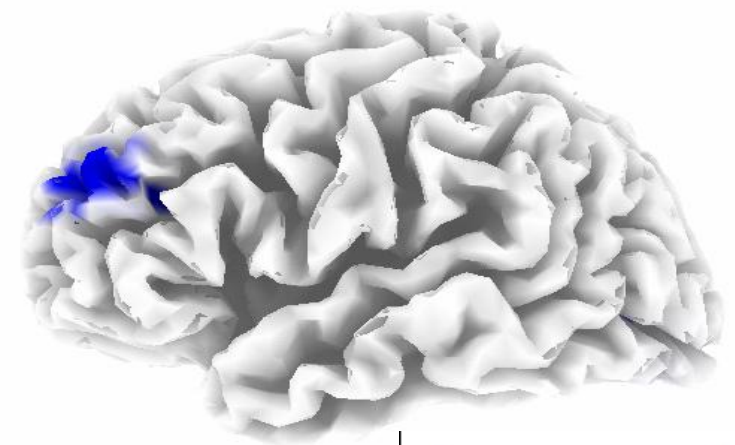
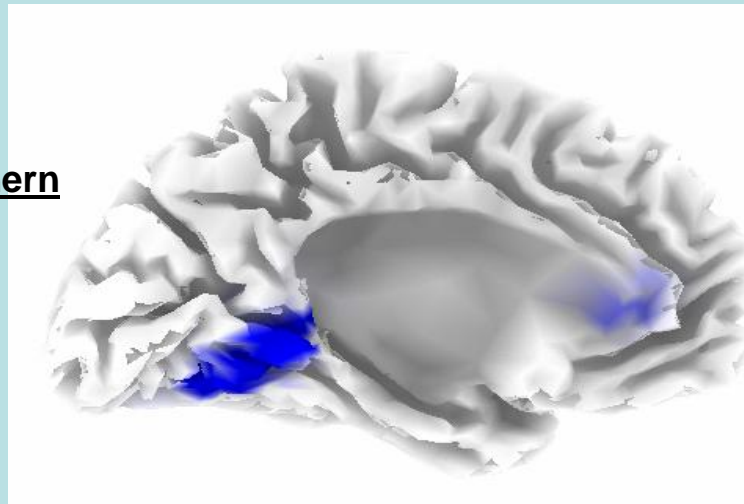
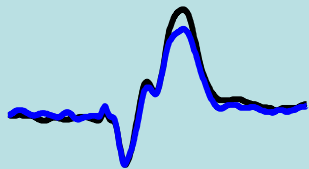
Neuhaus et al. 2006; Psychopharmacology
Gallinat et al. 2007; J Cogn Neuroscience

Defizite in der Hirnaktivität

**Minderaktivität bei Rauchen
versus Nie-Rauchern**



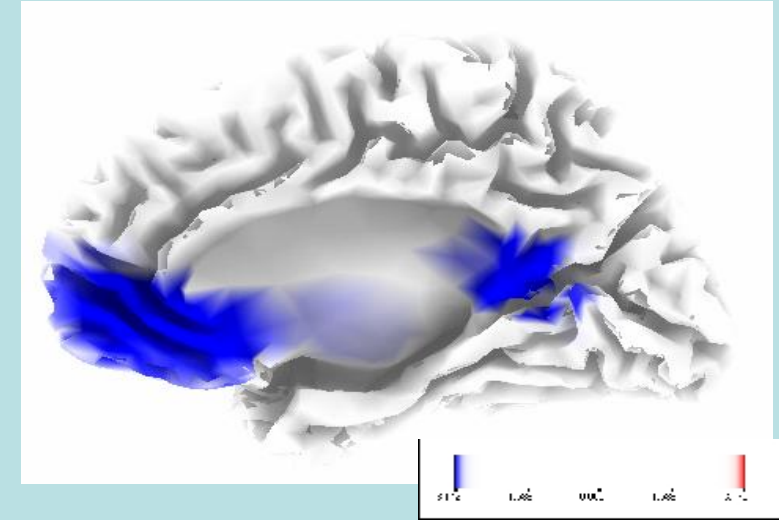
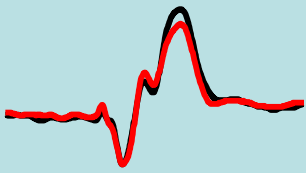
**Minderaktivität bei Ex-Rauchern
versus Nie-Rauchern**



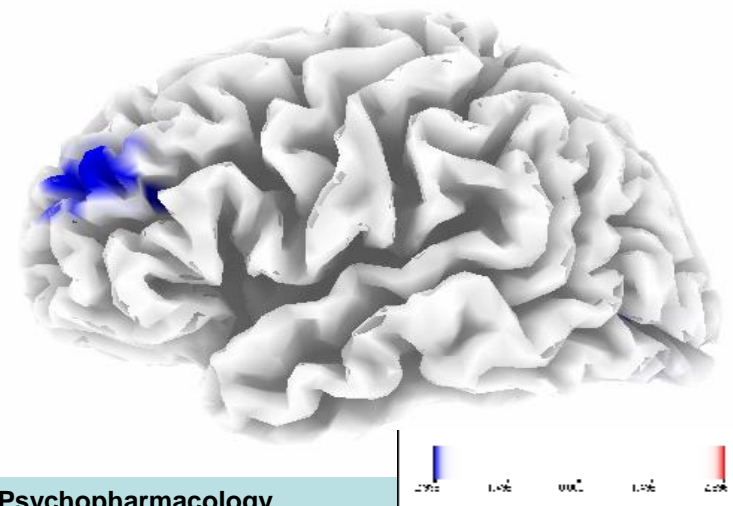
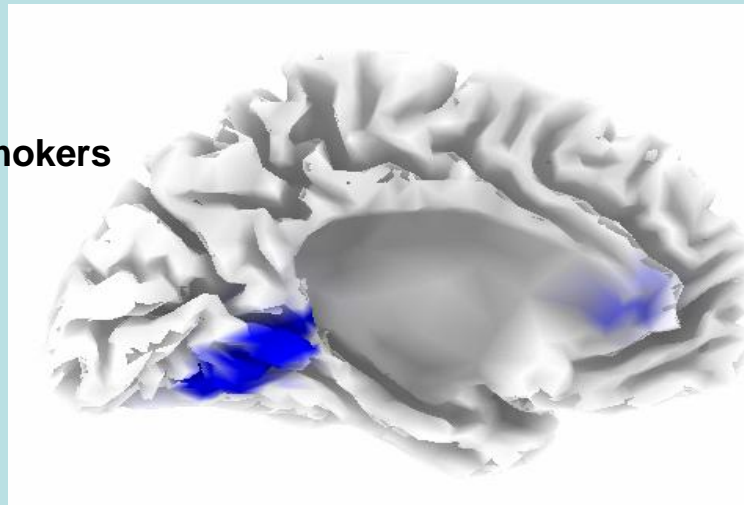
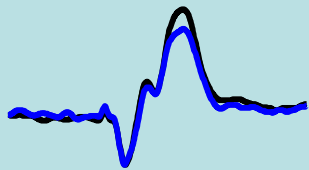
Neuhaus et al. 2006; Psychopharmacology

Deficits (blue) of cortical activity in smokers and former smokers

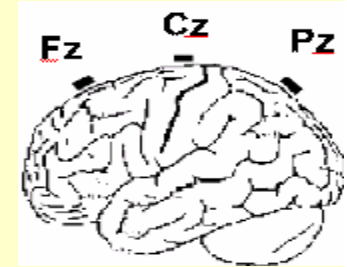
smokers vs. never smokers



former smokers vs. never smokers

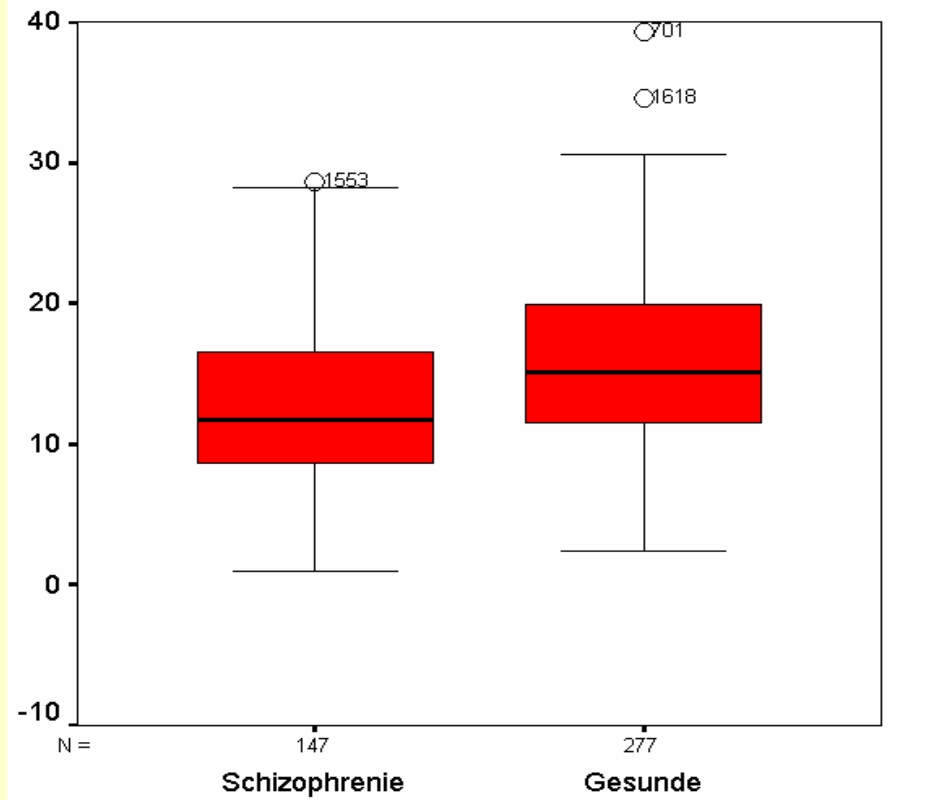
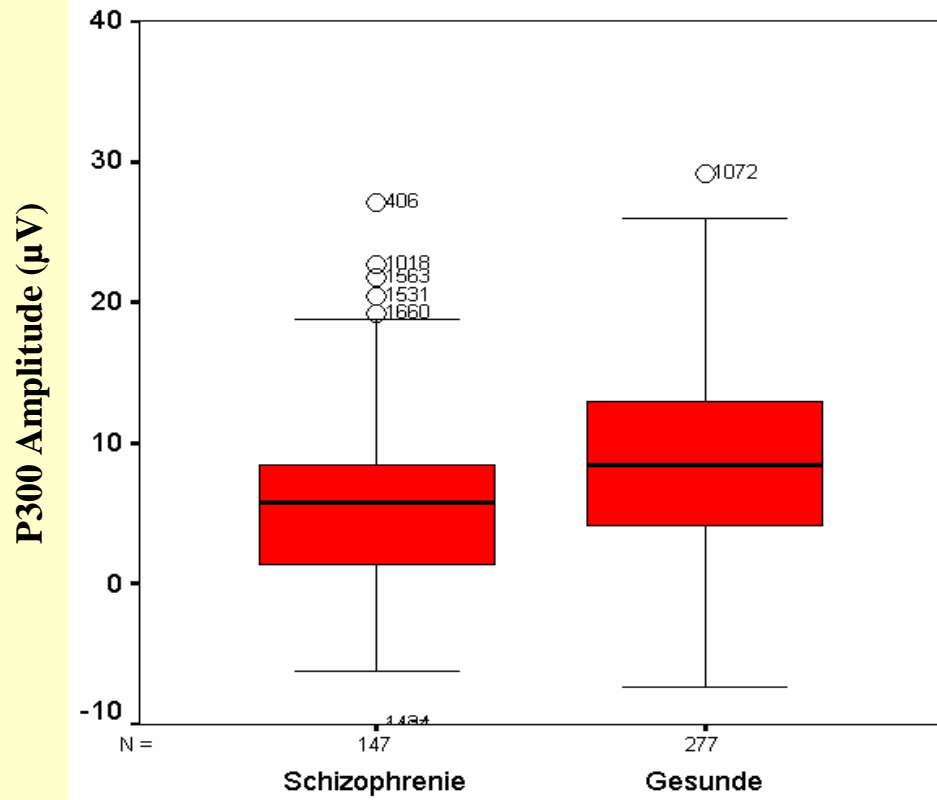


Neuhaus et al. 2006; Psychopharmacology

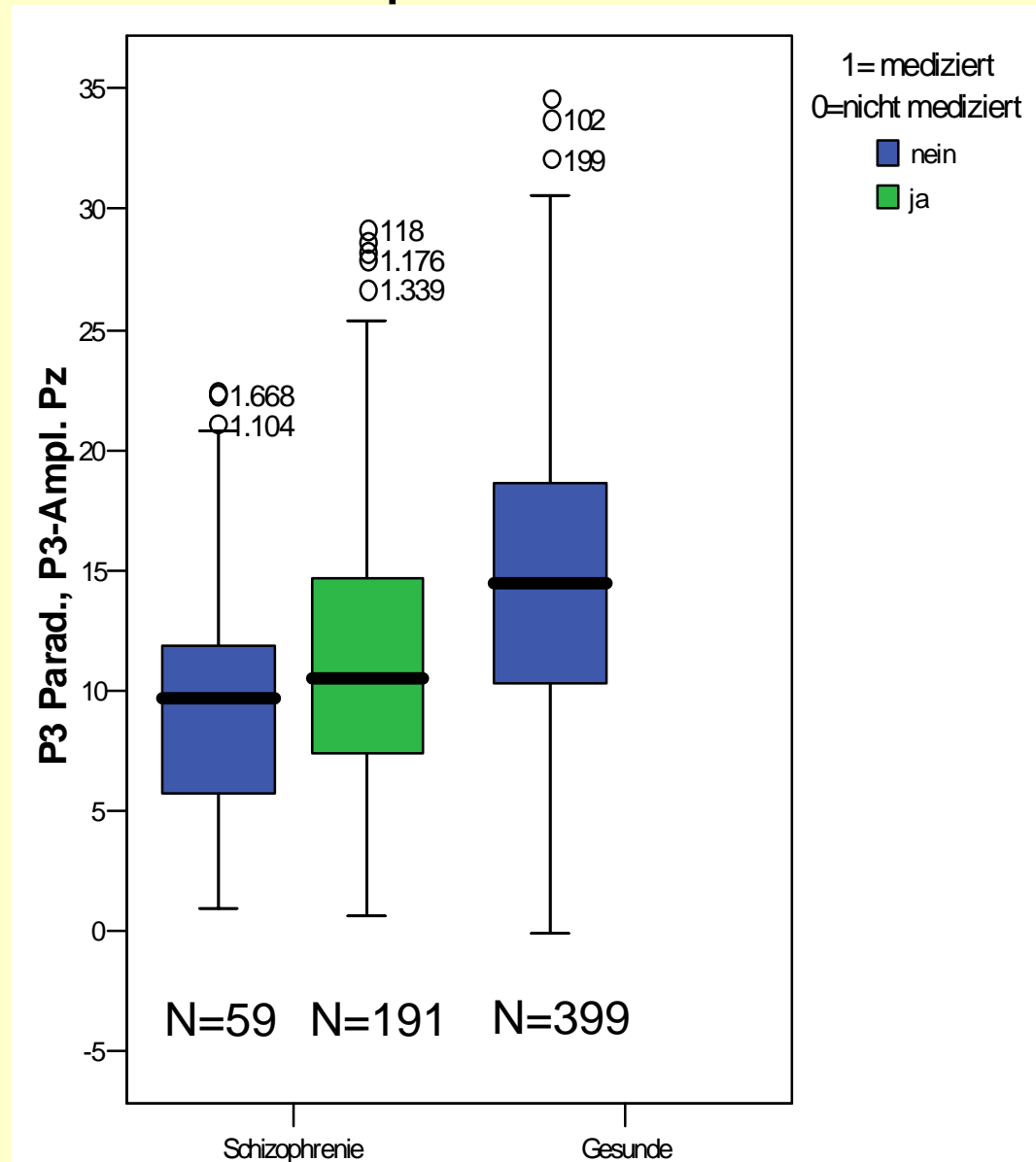


Fz

Pz



P300 bei medizierten und unmedizierten schizophrenen Patienten



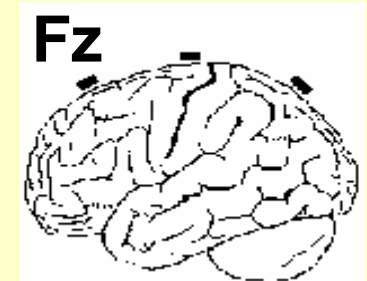
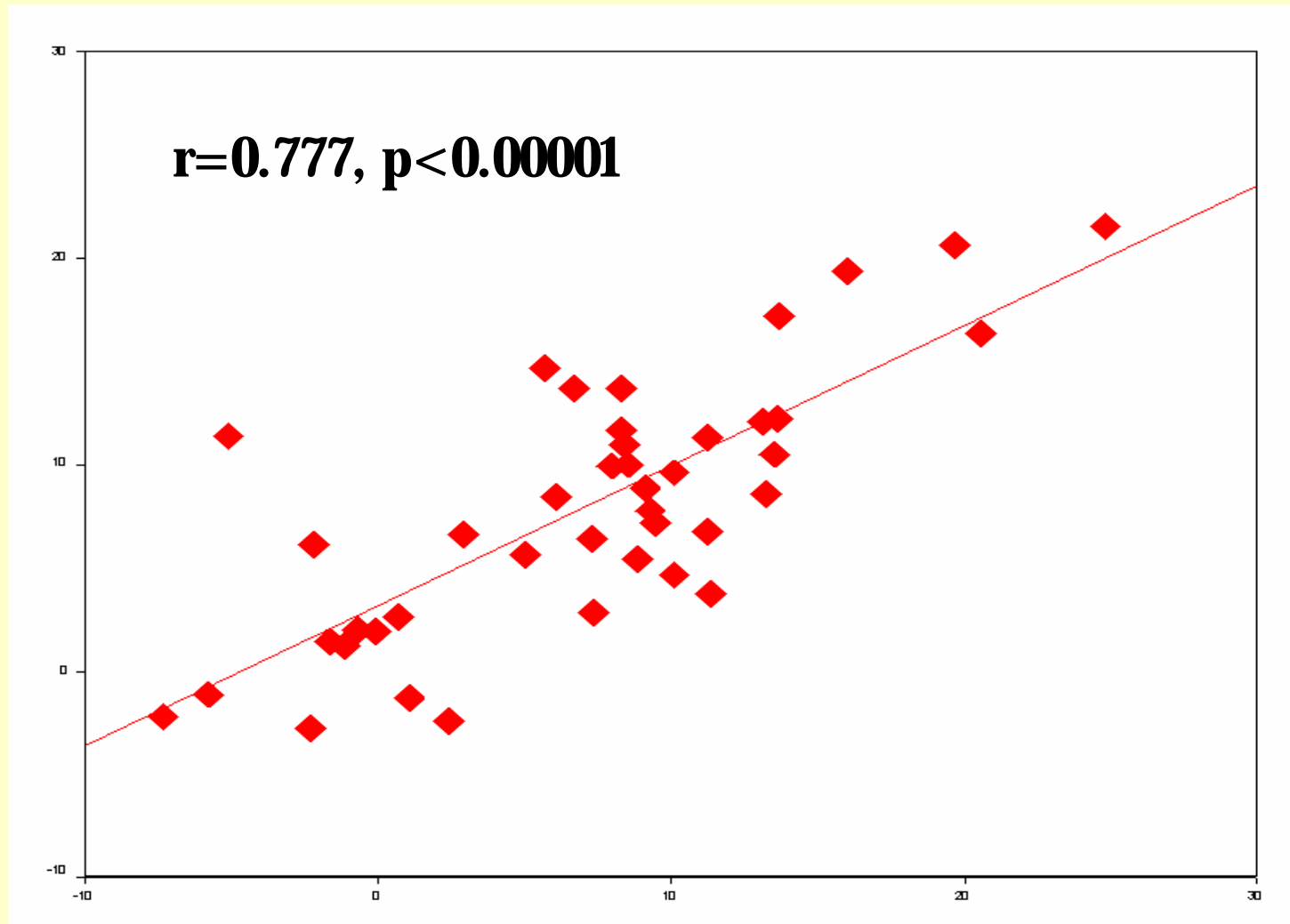
Hypothese: Genetische Varianten mit Bezug zur Nikotinabhängigkeit sind darüber hinaus assoziiert mit

- **Kognitiven Störungen**
- **Zerebralen Dysfunktionen**
- **Persönlichkeitseigenschaften**

die ihrerseits häufig bei Rauchern gefunden werden

P300 amplitude - 4week retest-reliability (Fz) -

P3-amplitude (μV , t1)



42 healthy
subjects

P3-amplitude (μV , t2)

Kognition

Persönlichkeitstraits
- Sensation Seeking

Psychiatrische Störungen
- Schizophrenie

Psychosoziale Begebenheiten
- Erziehung
- Traumata ...

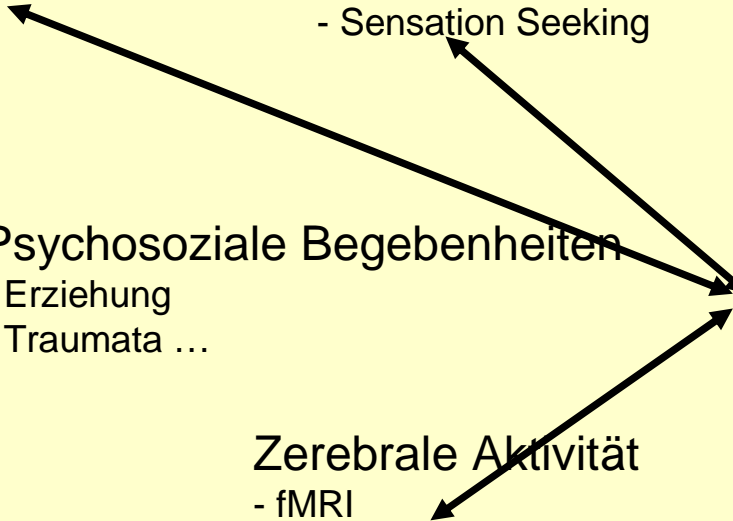
Life style
- Rauchen
- Alkohol

Medikation

Zerebrale Aktivität
- fMRI
- Elektrophysiologie
- PET/SPECT/MRS

Zerebrale Struktur
- Volumen
- Gyrfizierung

Genetik
- alpha4β2 Ach
- COMT



COMT (Val(108/158)Met) und präfrontale Aktivität

Zwischensubjektffaktoren

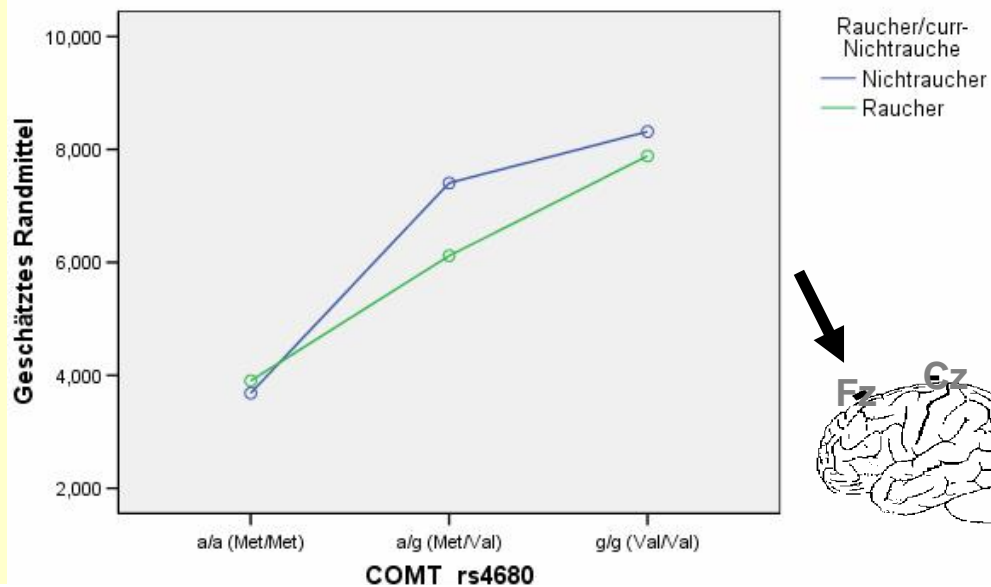
	Wertelabel	N
ra_a	,00 Nichtraucher	276
Raucher/curr-Nichtrauche	1,00 Raucher	250
comt_snp COMT_rs4680	0 a/a (Met/Met)	146
	1 a/g (Met/Val)	281
	2 g/g (Val/Val)	99
gruppe	1,00 Schizophrenie	184
Gruppenzugehörigkeit	11,00 Gesunde	342

Abhängige Variable: p3p3fzp P3 Parad., P3-Ampl. Fz

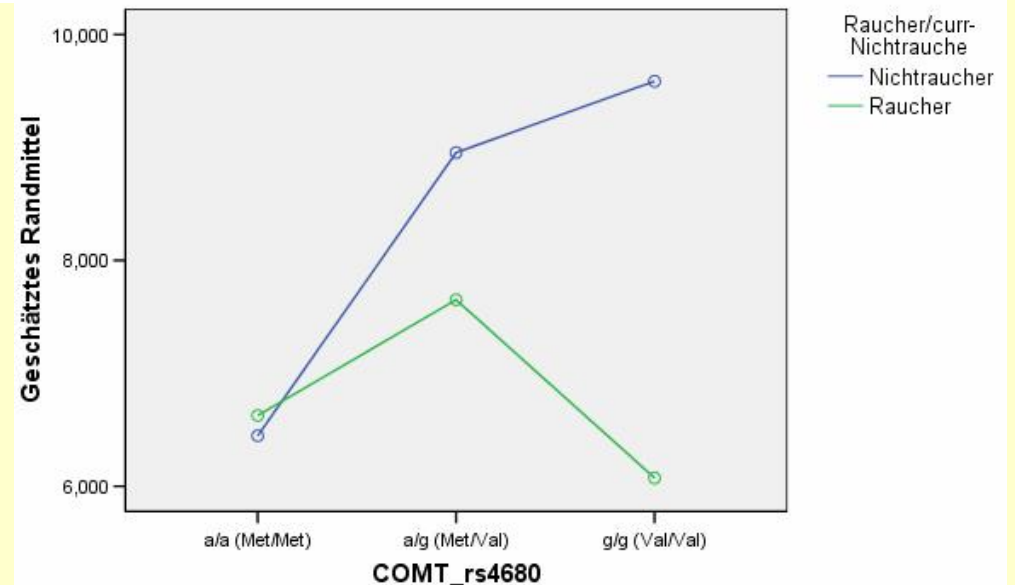
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	2842,371 ^a	13	218,644	5,702	,000
Konstanter Term	463,318	1	463,318	12,083	,001
age	572,344	1	572,344	14,927	,000
sex_nr	355,428	1	355,428	9,269	,002
ra_a	87,789	1	87,789	2,290	,131
comt_snp	481,742	2	240,871	6,282	,002
gruppe	148,464	1	148,464	3,872	,050
ra_a * comt_snp	61,730	2	30,865	,805	,448
ra_a * gruppe	23,728	1	23,728	,619	,432
comt_snp * gruppe	107,717	2	53,858	1,405	,246
ra_a * comt_snp * gruppe	39,850	2	19,925	,520	,595
Fehler	19632,092	512	38,344		
Gesamt	50230,338	526			
Korrigierte Gesamtvariation	22474,463	525			

a. R-Quad

bei Gruppenzugehörigkeit = Schizophrenie



bei Gruppenzugehörigkeit = Gesunde



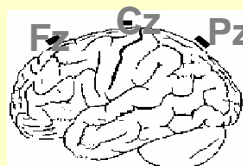
COMT (Val(108/158)Met) und präfrontale Aktivität

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: p3p3pzp P3 Parad., P3-Ampl. Pz

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	4716,103 ^a	13	362,777	12,034	,000
Konstanter Term	12190,256	1	12190,256	404,361	,000
age	1077,440	1	1077,440	35,740	,000
sex_nr	1385,730	1	1385,730	45,966	,000
ra_a	428,643	1	428,643	14,218	,000
gruppe	586,217	1	586,217	19,445	,000
comt_snp	103,301	2	51,651	1,713	,181
ra_a * gruppe	26,711	1	26,711	,886	,347
ra_a * comt_snp	6,491	2	3,245	,108	,898
gruppe * comt_snp	26,028	2	13,014	,432	,650
ra_a * gruppe * comt_snp	6,948	2	3,474	,115	,891
Fehler	15435,263	512	30,147		
Gesamt	116918,787	526			
Korrigierte Gesamtvariation	20151,366	525			

a. R-Quadrat = ,234 (korrigiertes R-Quadrat = ,215)



Zusammenfassung P300

- Verminderte P300 Amplitude bei **Rauchern** und **Ex-Rauchern**
- Verminderte Aktivierung des **anterioren Gyrus cinguli** und des **orbitofrontalen Kortex**
- Keine Reversibilität des Defizites durch Abstinenz (11,9 Jahre)

Ø Ursache?

COMT (Val(108/158)Met) und Rauchen

Kreuztabelle

Anzahl		comt_snp COMT_rs4680			Gesamt
		0 a/a (Met/Met)	1 a/g (Met/Val)	2 g/g (Val/Val)	
ra_a	,00 Nichtraucher	89	180	59	328
Raucher/curr-Nichtrauche	1,00 Raucher	54	87	42	183
Gesamt		143	267	101	511

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,911 ^a	2	,233
Likelihood-Quotient	2,896	2	,235
Zusammenhang linear-mit-linear	,167	1	,683
Anzahl der gültigen Fälle	511		

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 36,17.

- **Im Tiermodell (Nikotinapplikation; Ratte) zeigen sich (im Cortex, Hippocampus, Mittelhirn, Kleinhirn):**
 - **Zellverlust,**
 - **vermehrt Apoptosemarker,**
 - **eine Änderungen der synaptischer Aktivität** (Chen et al., 2003; Xu et al., 2001, Trauth et al., 2000; Trauth et al., 1999)
- **bislang wenig strukturelle Untersuchungen beim Menschen in vivo** (Brody et al., 2004; Gazdzinski. 2005)

Strukturelle/neurochemische ZNS Defizite durch Rauchen?

Structural/neurochemical CNS deficits in smokers?

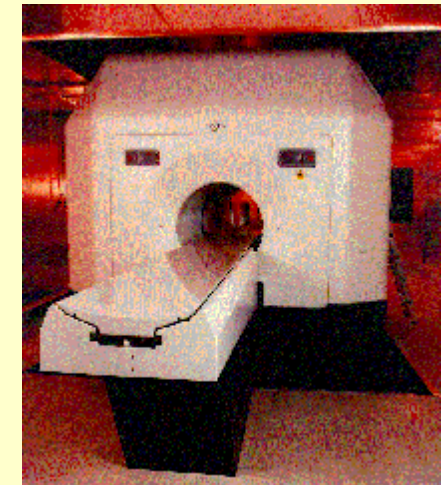
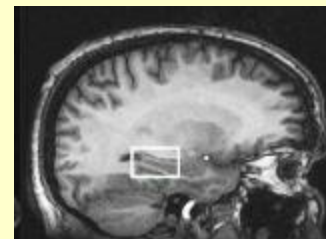
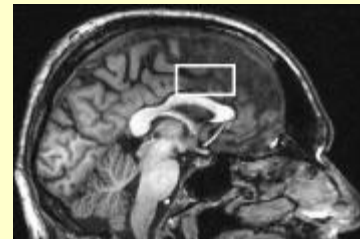
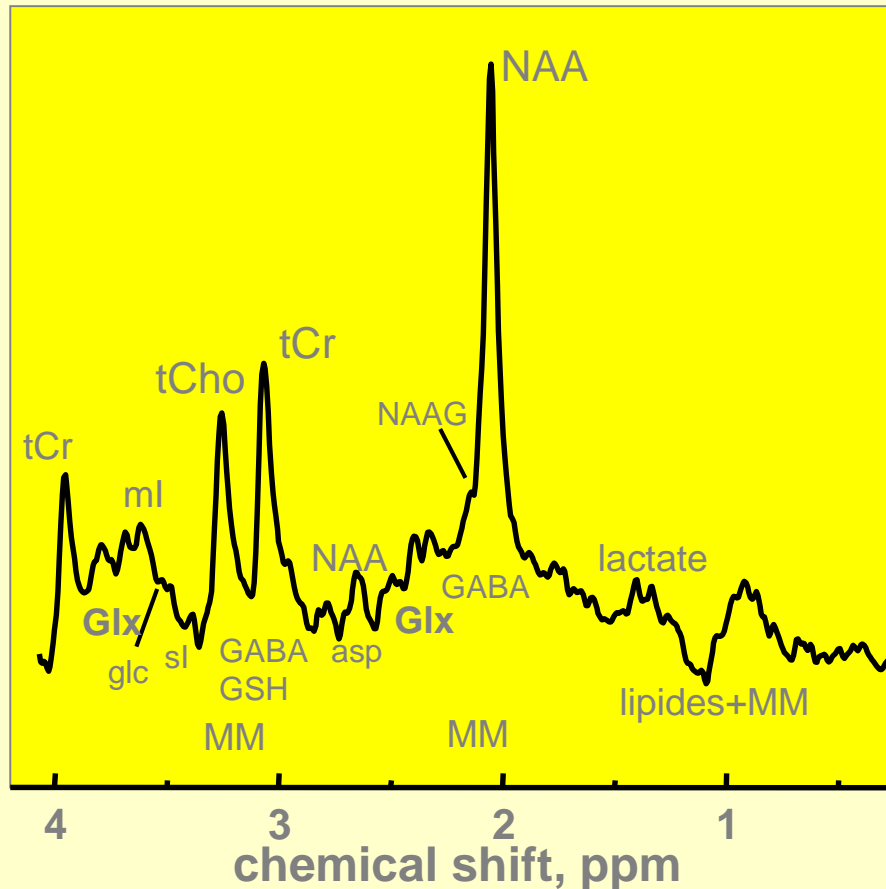
- **nicotine animal model (cortex, hippocampus, cerebellum, diencephalon; (Chen et al., 2003; Xu et al., 2001, Trauth et al., 2000; Trauth et al., 1999)):**
 - **loss of neurons**
 - **increase of apoptosis marker**
 - **altered synaptic activity**
- **in vivo investigations of cerebral structure in humans are rare** (Brody et al., 2004; Gazdzinski. 2005)

In vivo- Bestimmung der cerebralen Integrität und Morphologie

- Magnetresonananzspektroskopie (MRS)**
- MR-Volumetrie**

Protonen Magnetresonanz Spektroskopie (1H-MRS)

In vivo Bestimmung zerebraler Metabolite



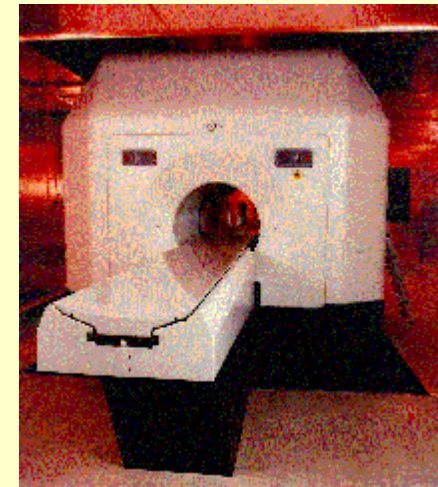
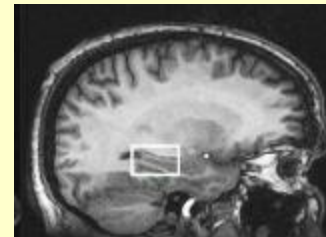
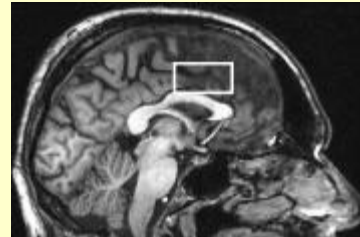
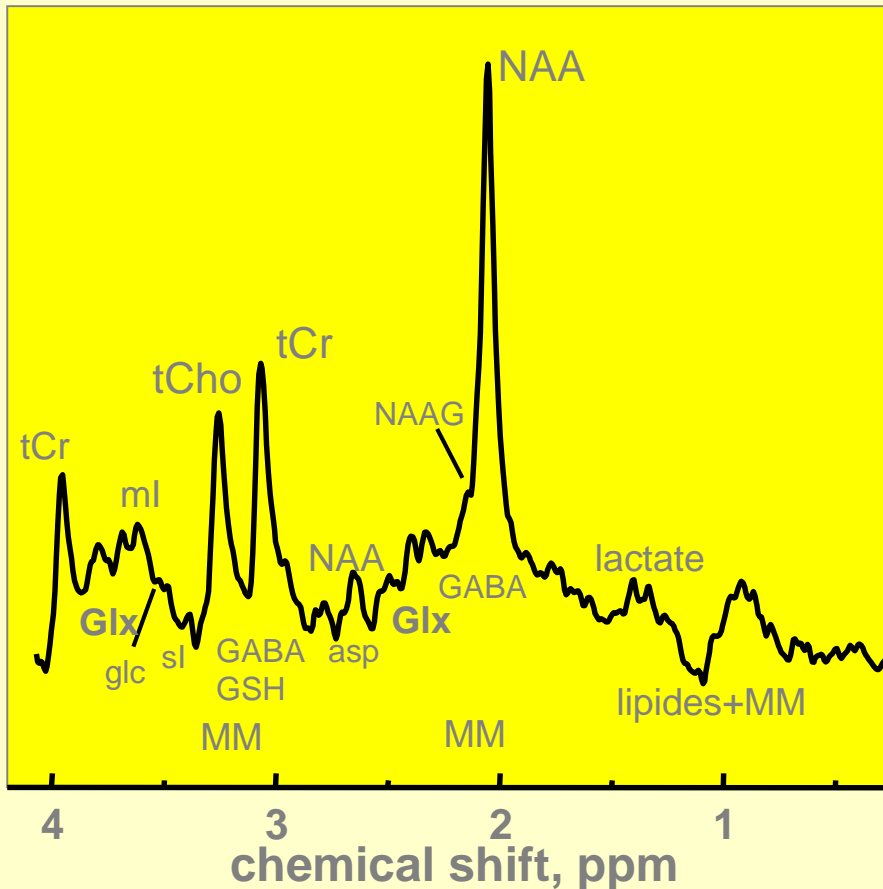
**MEDSPEC 30/100, 3 tesla
Bruker Medical, Ettlingen**

NAA - N-acetylaspartate; tCr - Creatine + Creatinphosphate; tCho – Choline; Glx - glutamate + glutamine; ml - *myo*-Inositol; GSH - red. glutathion; sl - *scyllo*-Inositol; glc – glucose; asp – aspartate; NAAG - NAA-glutamate; MM - macromolekules

Gallinat et al. 2005; Neuroimage
Schubert et al. 2004; Neuroimage

Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS)

In vivo determination of cerebral metabolites



**MEDSPEC 30/100, 3 tesla
Bruker Medical, Ettlingen**

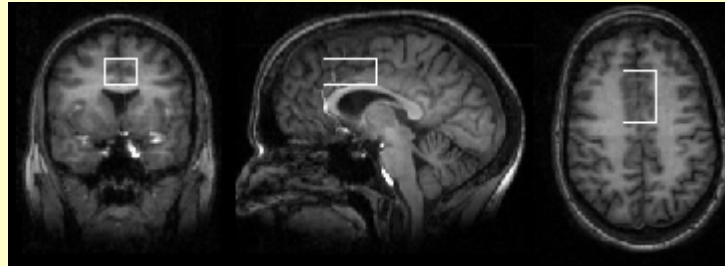
NAA - N-acetylaspartate; tCr - Creatine + Creatinphosphate; tCho – Choline; Glx - glutamate + glutamine; ml - *myo*-Inositol; GSH - red. glutathion; sl - *scyllo*-Inositol; glc – glucose; asp – aspartate; NAAG - NAA-glutamate; MM - macromolekules

Gallinat et al. 2005; Neuroimage
Schubert et al. 2004; Neuroimage

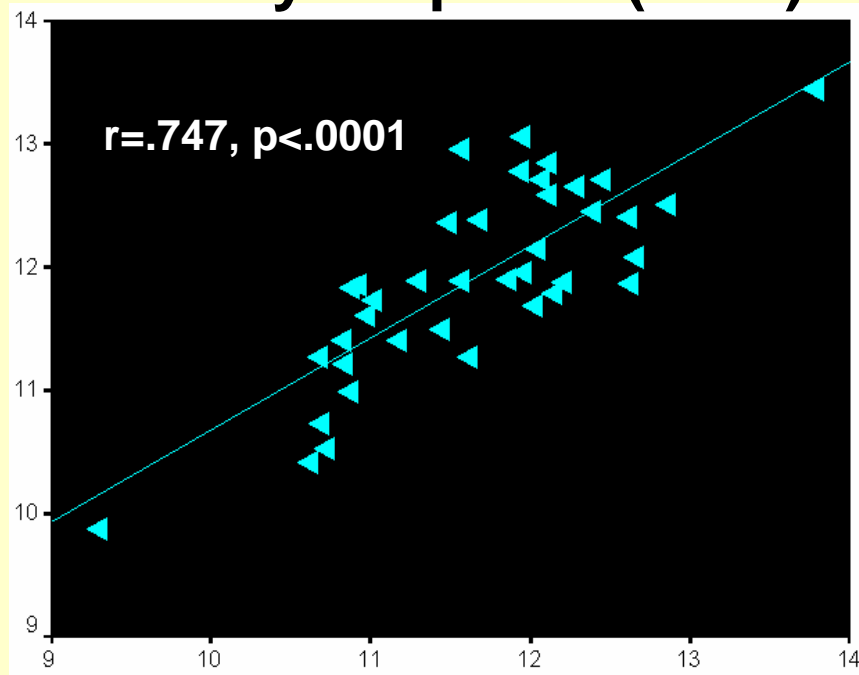
NAA as a surrogate parameter of cerebral integrity

- cerebral N-acetylaspartate (NAA) can be measured in vivo with a MR tomograph (magnetic resonance spectroscopy; MRS)
- **NAA is localized in:**
 - neurons,
 - axons,
 - dendrites („neuro-axonal marker“) (eg Li et al., 1999; Ross & Bluml, 2001)
- **NAA is reduced in:**
 - ischemic tissue, tumors, epileptic foci, MS plaques
 - Parkinson`s disease, M. Alzheimer, Schizophrenia

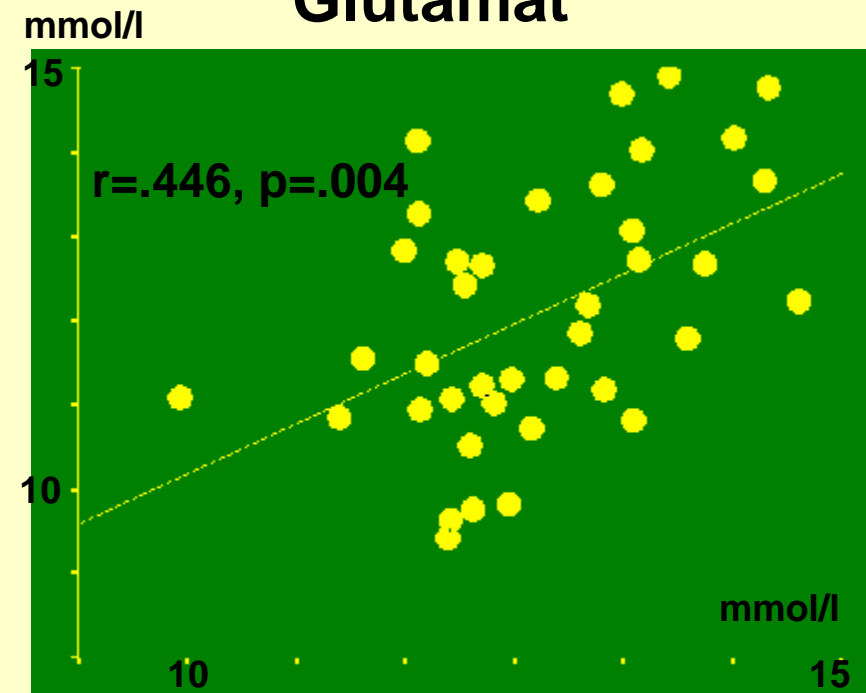
Magnetresonananzspektroskopie (MRS): 4-Wochen Retest-Stabilität zerebraler Metabolitenkonzentrationen



N-acetyl-Aspartat (NAA)



Glutamat

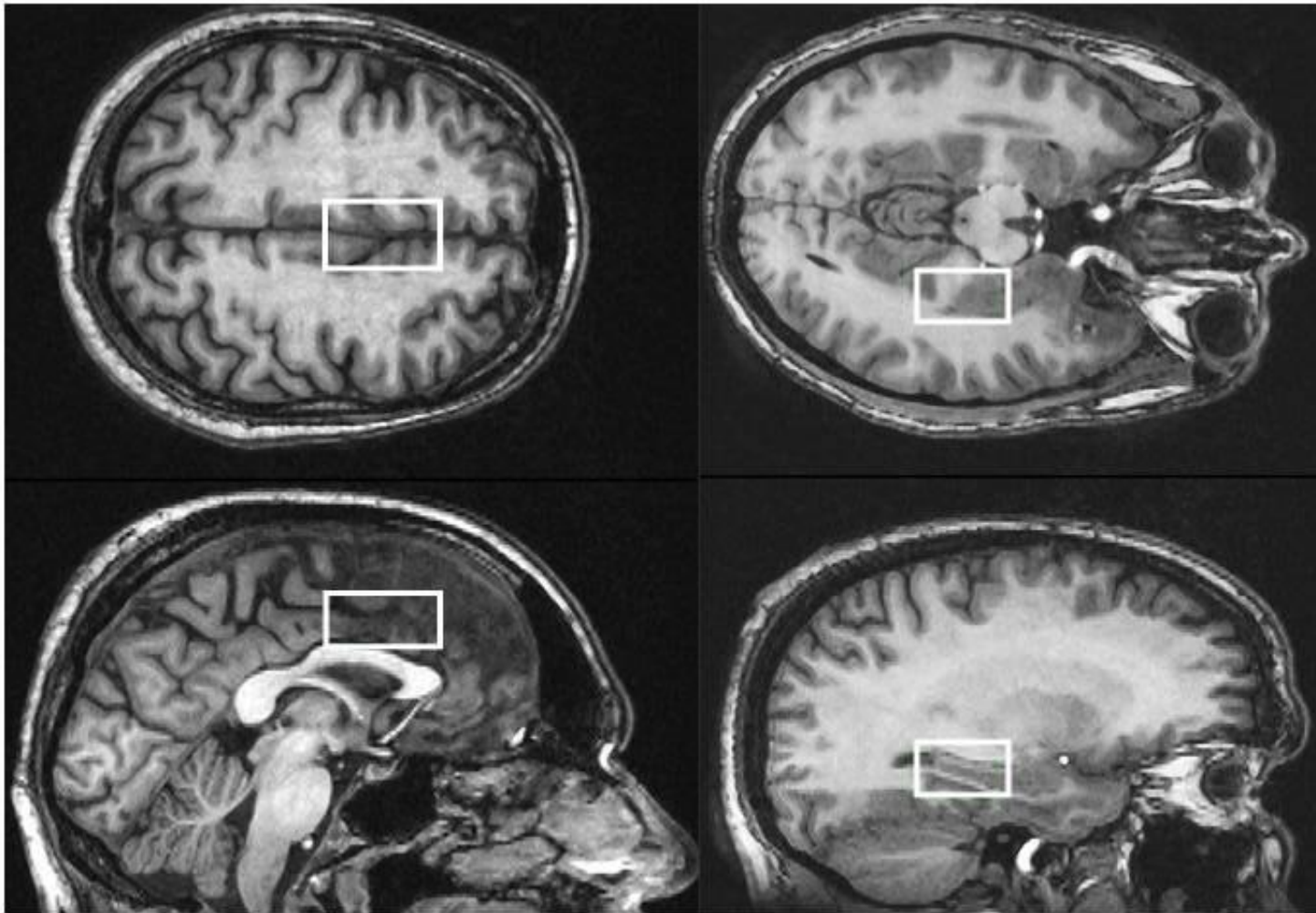


1H-MRS in smokers

	Total	Non smokers	smokers	test result
N	26	13	13	
age (y)	36.1 (10.1)	36.2 (11.3)	36.0 (9.3)	n.s. ¹
Gender (m/f)	12/14	6/7	6/7	n.s. ²
handedness (r/l)	22/4	11/2	11/2	n.s. ²
education years	13.4 (2.6)	14.3 (2.8)	12.5 (2.1)	n.s. ¹
Smoking begin (age, y)		-	19.1 (4.2)	
years of smoking		0.0	16.9 (8.4)	
pack-years		0.0	15.3 (11.0)	
cigarettes/day		0.0	16.8 (7.2)	
# of first degree relatives smoking		6	7	n.s. ²

1) independent t-test;
2) Chi-square test.
SD in parentheses.

MR-Spektroskopie und Rauchen



The anterior cingulate cortex *

- mediation of motivated behavior
- sensorimotor-cognitive-emotional integration
- executive processes
- conflict monitoring
- willed acts
- attention
- social interaction

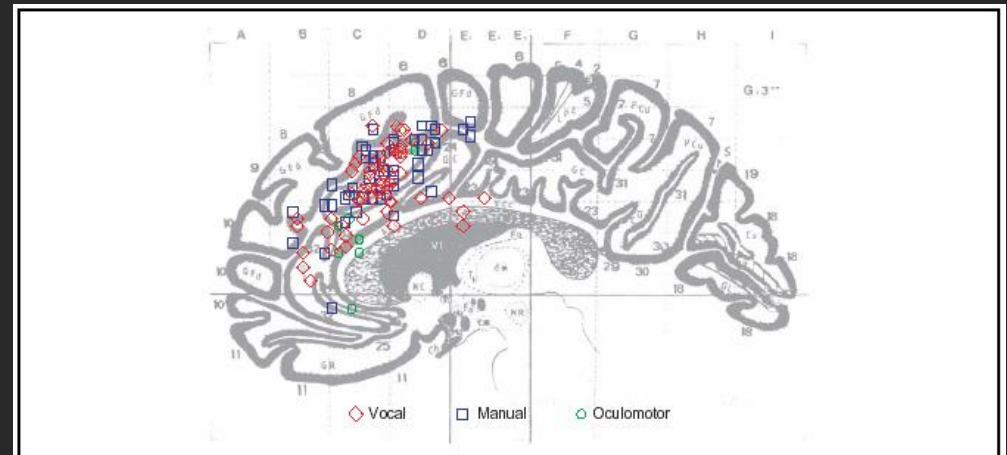
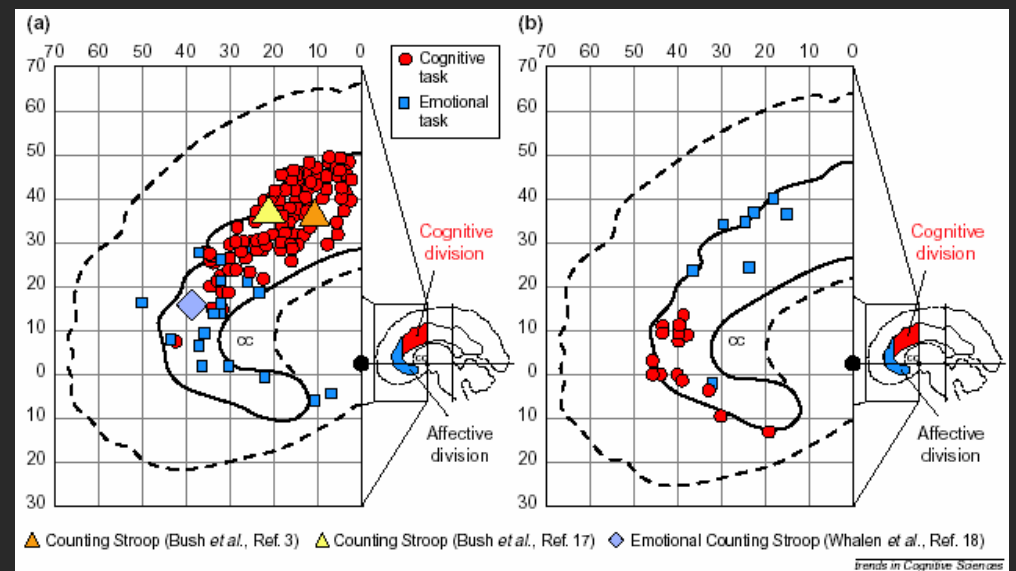
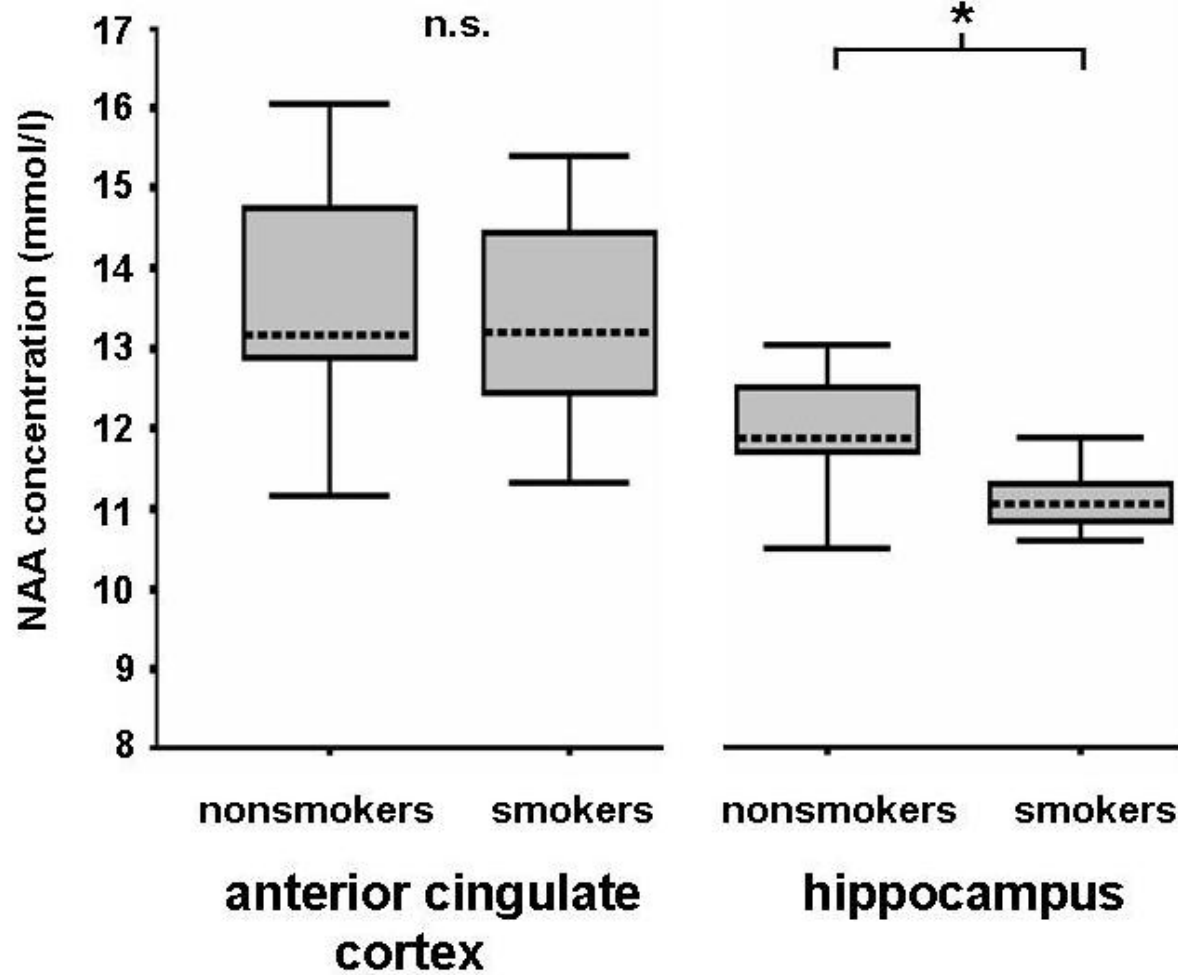
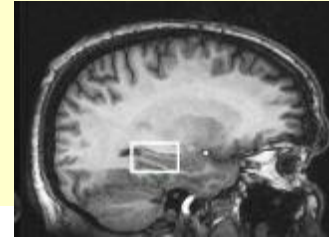
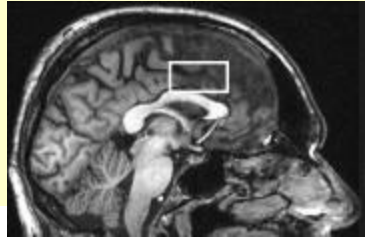


Figure 1. Activation maxima from imaging studies involving conflict (i.e. tasks involving response override, undetermined responding or error commission), as reviewed by Barch and colleagues [5]. Color coding refers to response modality (red, vocal; blue, manual; green, oculomotor). Modified with permission from [5].



- Bush et al. 2000; TiCS
- Paus 2001; Nat Rev Neurosci
- Botvinick et al. 2004; TiCS



* $t=2.435$; $p=0.023$

MR-Spektroskopie und Rauchen

	pack-years	current # cigarettes/day
Hippocampus		
NAA	r=0.126, p=0.683	r=0.209, p=0.493
tCho	r=0.167, p=0.586	r=0.300, p=0.319
tCr	r=0.086, p=0.779	r=0.158, p=0.606
Glu	r=-0.040, p=0.902	r=0.087, p=0.789
anterior cingulate		
NAA	r=-0.060, p=0.847	r=0.151, p=0.621
tCho	r=0.770, p=0.002 *	r=0.717, p=0.006
tCr	r=0.341, p=0.255	r=0.495, p=0.086
Glu	r=-0.094, p=0.759	r=0.204, p=0.503

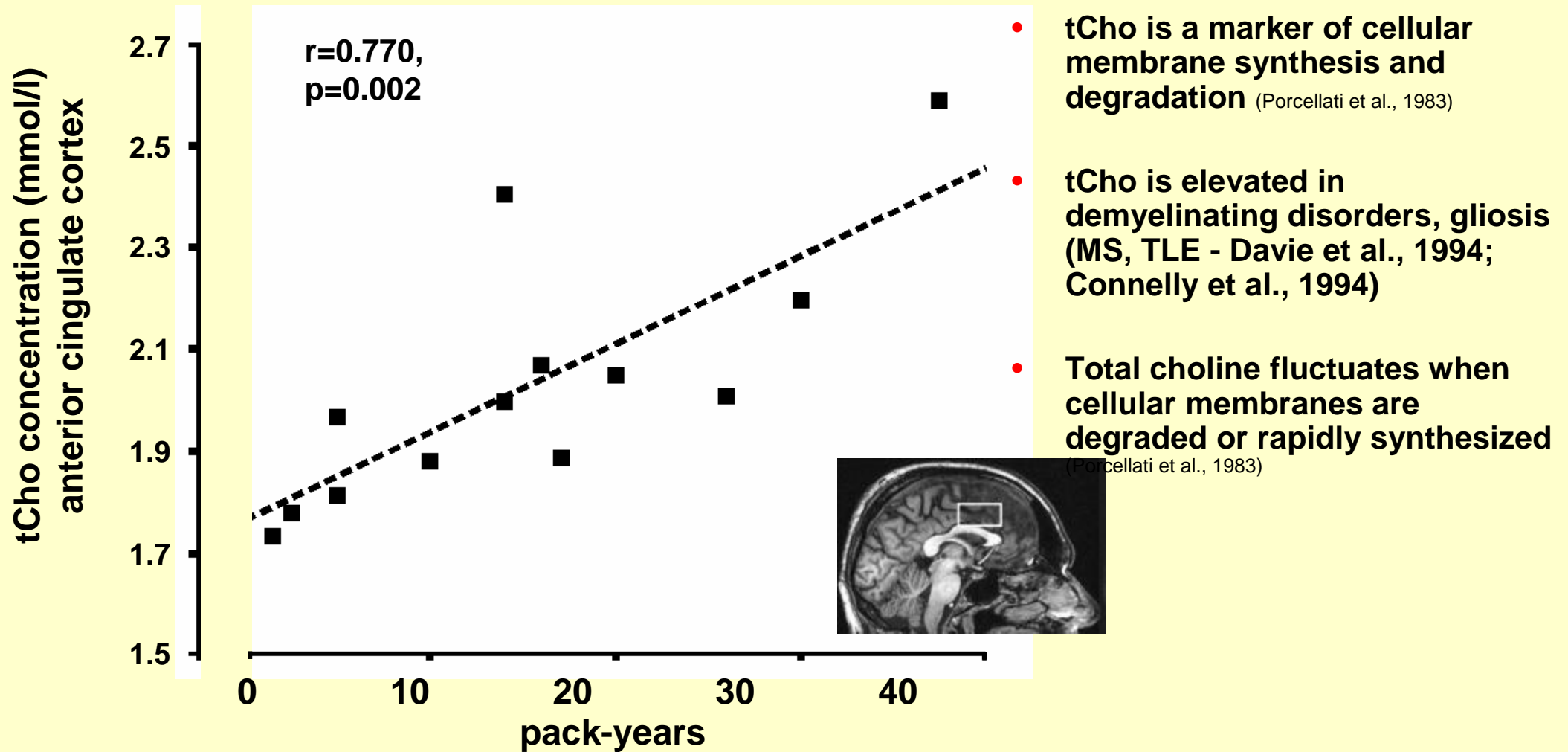
Pearson correlations; *) significant after Bonferroni correction ($p=0.05/16=0.003125$)

1H-MRS in smokers

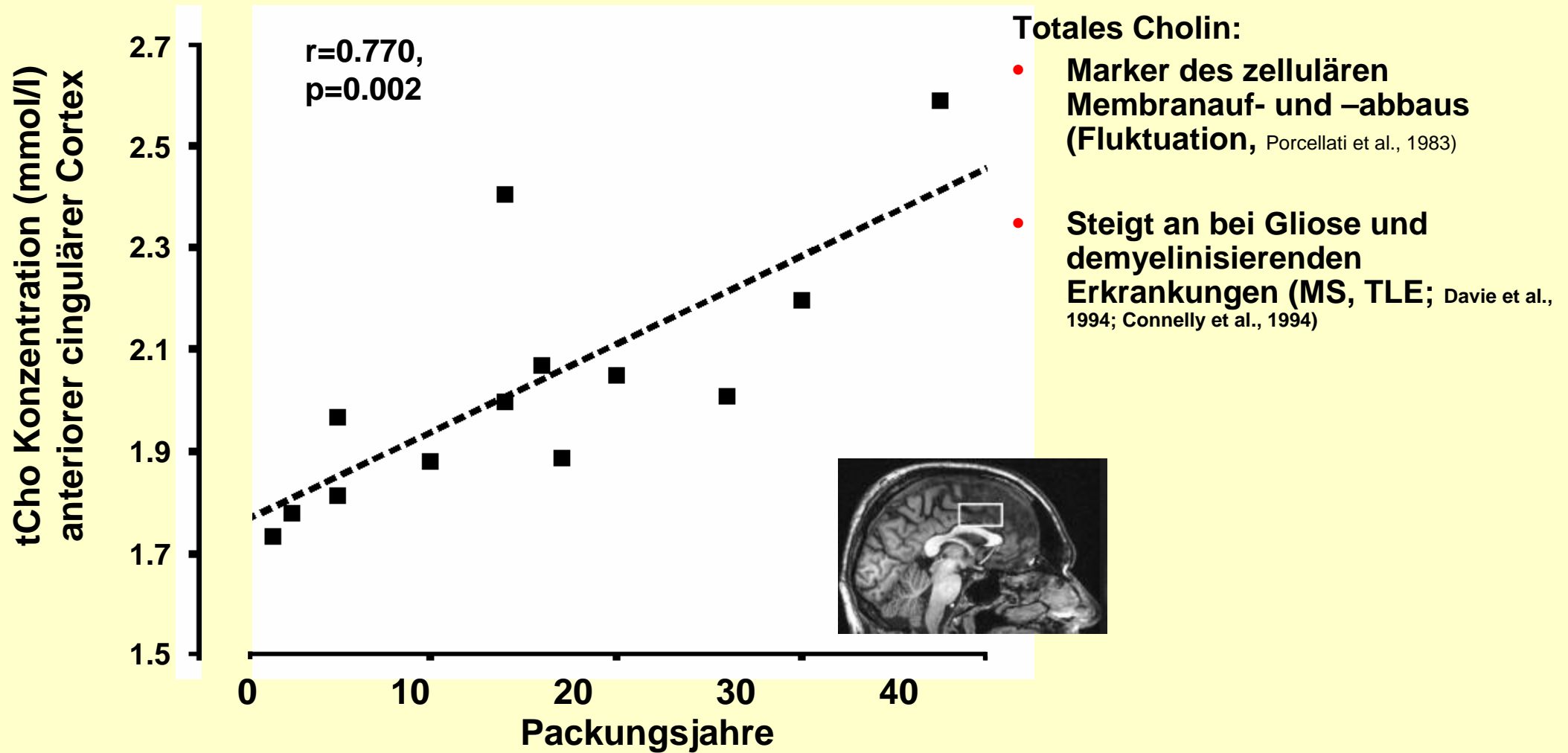
	pack-years	current # cigarettes/day
Hippocampus		
NAA	r=0.126, p=0.683	r=0.209, p=0.493
tCho	r=0.167, p=0.586	r=0.300, p=0.319
tCr	r=0.086, p=0.779	r=0.158, p=0.606
Glu	r=-0.040, p=0.902	r=0.087, p=0.789
anterior cingulate		
NAA	r=-0.060, p=0.847	r=0.151, p=0.621
tCho	r=0.770, p=0.002 *	r=0.717, p=0.006
tCr	r=0.341, p=0.255	r=0.495, p=0.086
Glu	r=-0.094, p=0.759	r=0.204, p=0.503

Pearson correlations; *) significant after Bonferroni correction ($p=0.05/16=0.003125$)

1H-MRS in smokers



1H-MRS bei Rauchern



- tCho as a surrogate cell membrane parameter-

- **tCho is a marker of cellular membrane synthesis and degradation** (Porcellati et al., 1983)
- **tCho is elevated in demyelinating disorders, gliosis (MS, TLE - Davie et al., 1994; Connelly et al., 1994)**
- **Total choline fluctuates when cellular membranes are degraded or rapidly synthesized** (Porcellati et al., 1983)

Reduced NAA-level or concentration in schizophrenia

- frontal lobe
 - **Frontal and prefrontal lobe** (Buckley et al. 1994; Deicken et al. 1997; Block et al. 2000; Bertolino et al. 1996; Bertolino et al. 1998a,b; Bertolino et al. 2000; Callicott et al. 2000; Cecil et al. 1999) jedoch 69 Patienten Omori et al. 2000; Fukuzako et al. 1995; Heimberg et al. 1998; Stanley et al. 1996)
 - **anterior cingulate gyrus** (Deicken et al. 1997; Ende et al. 2000)
- Temporal lobe
 - **temporal neocortex** (Renshaw et al. 1995; Fukuzako et al. 1995; Yurgelun-Todd et al. 1996; Cecil et al. 1999; Fukuzako et al. 1999) jedoch 59 Patienten Buckley et al. 1994; Bartha et al. 1999; Heimberg et al. 1998; Kegeles et al. 2000
 - **hippocampus** (Nasrallah et al. 1994; Maier et al. 1995; Bertolino et al. 1996; Bertolino et al. 1998; Bertolino et al. 1998; Deicken et al. 1998; Deicken et al. 1999; Callicott et al. 2000; Maier et al. 2000)
- Basal ganglia, thalamus

Zusammenfassung MRS

- **Verminderte neuronale Integrität des Hippokampus bei Rauchern (NAA)**
- **Hinweise auf erhöhten kortikalen Membranumbau (tCho) im ACC bei hohem Lebenszeit-Konsum**

In vivo- Bestimmung der cerebralen **Integrität**

- Magnetresonananzspektroskopie (MRS)**
- MR-Volumetrie**

Zerebrales Volumen

(voxel based morphometry; VBM; mittels SPM2/5)

(Good et al., 2001; Friston et al., 1994; <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html> [C.Gaser])

- **Bestimmung von Dichte und Volumen der Grauen Substanz**
- **Bestimmung des Volumens der Weißen Substanz**

T1-3D structural MRI; 128 transverse slices, d=1.5 mm, 1x1 mm² in-plane resolution

MDEFT – TR=19.3 ms, TE=4 ms, inversion time 550 ms, flip angle 30°, matrix size 192x256x128

Cerebral volume in smokers

(voxel based morphometry; VBM with SPM2)

(Good et al., 2001; Friston et al., 1994; <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html> [C.Gaser])

- **Determination of density (concentration) and volume of gray matter**
- **Determination of white matter volume**

T1-3D structural MRI; 128 transverse slices, d=1.5 mm, 1x1 mm² in-plane resolution

MDEFT – TR=19.3 ms, TE=4 ms, inversion time 550 ms, flip angle 30°, matrix size 192x256x128

Hirnvolumen und Rauchen

	Smokers	Nonsmokers	Test results
N	22	23	
Age (SD)	30.8 (7.5)	30.3 (7.9)	F=0.179; n.s.
Sex (female/male)	10/12	11/12	X ² =0.025; n.s.
Handedness (r/l)	21/1	23/0	X ² =1.7; n.s.
Alcoholic drinks/week (SD)	3.1 (3.5)	2.6 (2.5)	F=0.291; n.s.
Fagerström Test for Nicotine Dependence (SD)	2.9 (1.7)		
Pack-years (SD)	13.5 (13.0)		
Cigarettes per day (SD)	14.5 (9.2)		
Age at start of smoking (SD)	16.2 (1.8)		
Years of smoking (SD)	13.9 (7.3)		

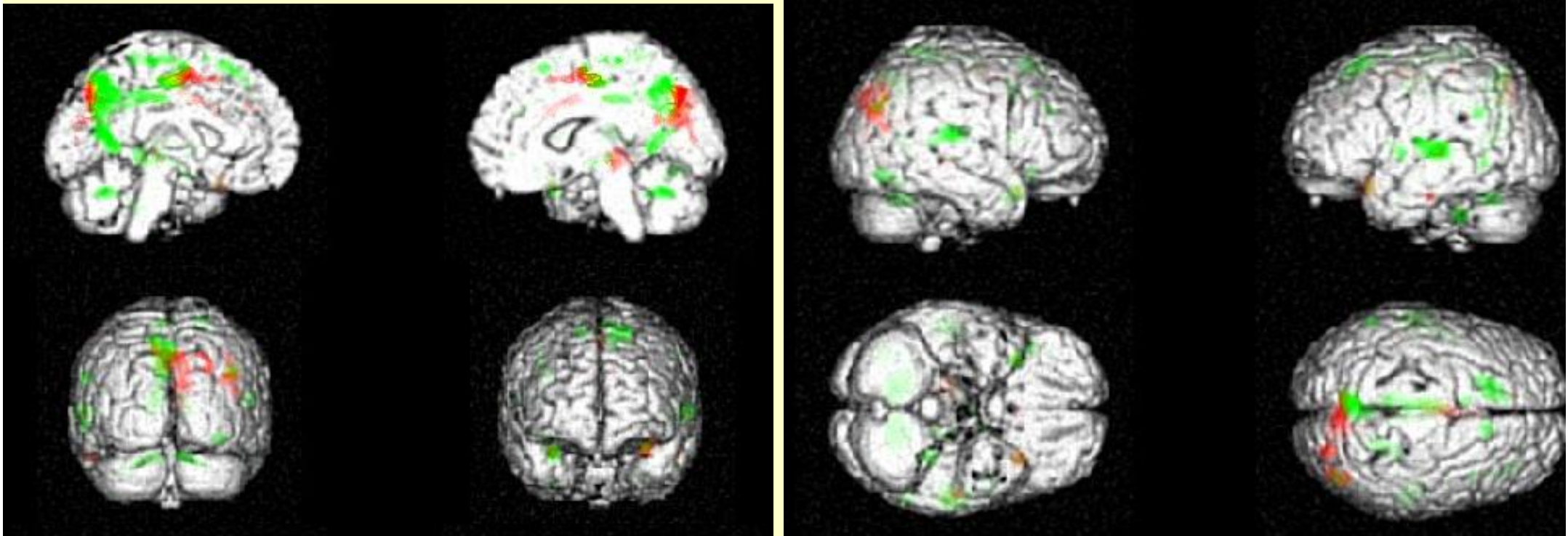
Cerebral volume in smokers

	Smokers	Never-smokers	Test results
<i>N</i>	22	23	
Age	30.8 ± 7.5	30.3 ± 7.9	$F = 0.179$; n.s.
Sex (female/male)	10/12	11/12	$\chi^2 = 0.025$; n.s.
Handedness (R/L)	21/1	23/0	$\chi^2 = 1.069$; n.s.
Alcoholic drinks/week	3.1 ± 3.5	2.6 ± 2.5	$F = 0.291$; n.s.
Fagerström test for nicotine dependence	2.9 ± 1.7		
Pack-years	13.5 ± 13.0		
Cigarettes per day	14.5 ± 9.2		
Age at start of smoking	16.2 ± 1.8		
Years of smoking	13.9 ± 7.3		

Mean values are ±SD.

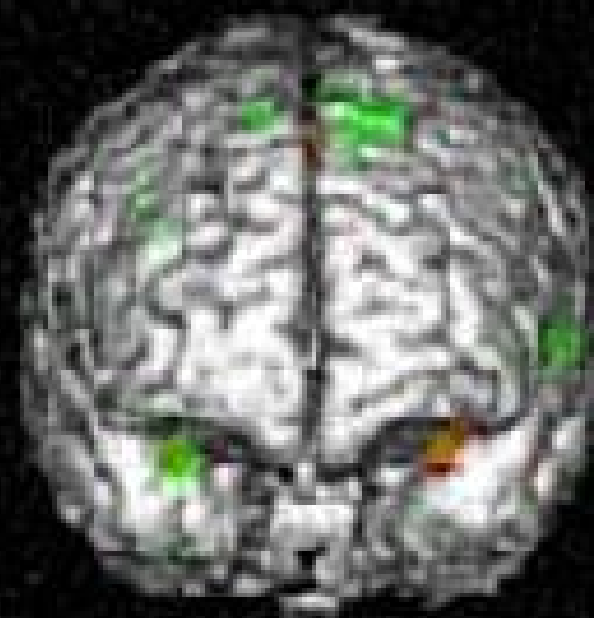
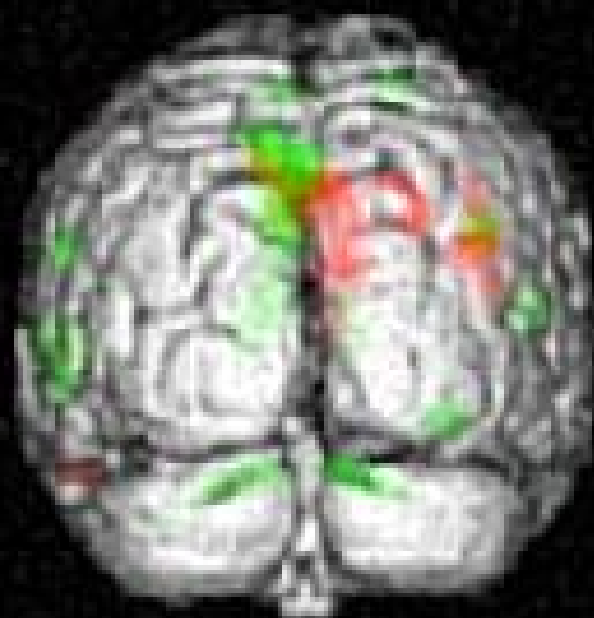
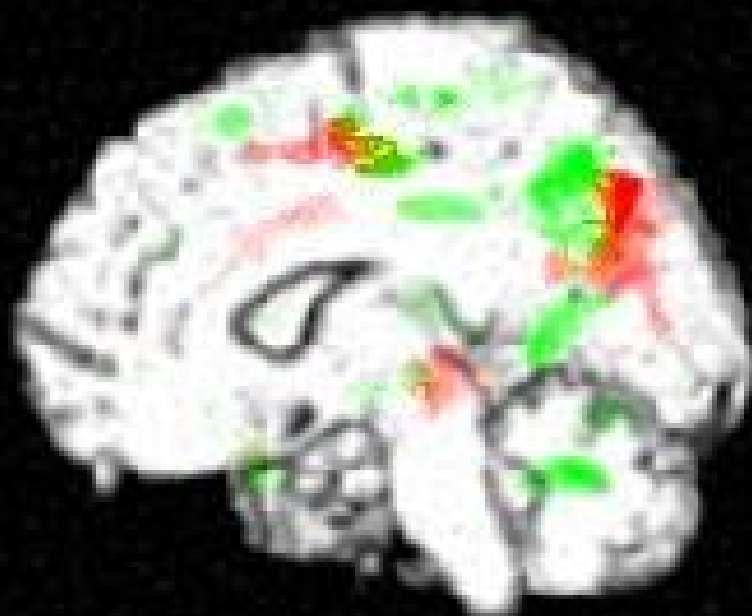
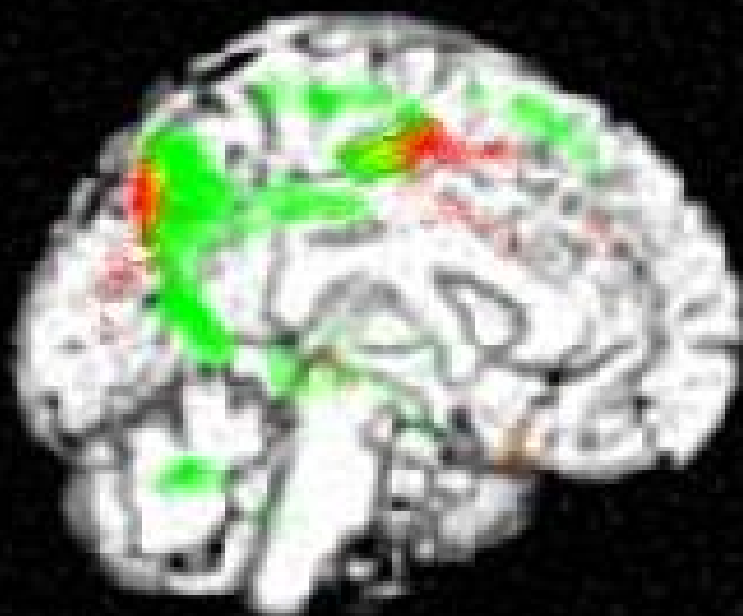
Raucher < Nichtraucher

(n=22/23)



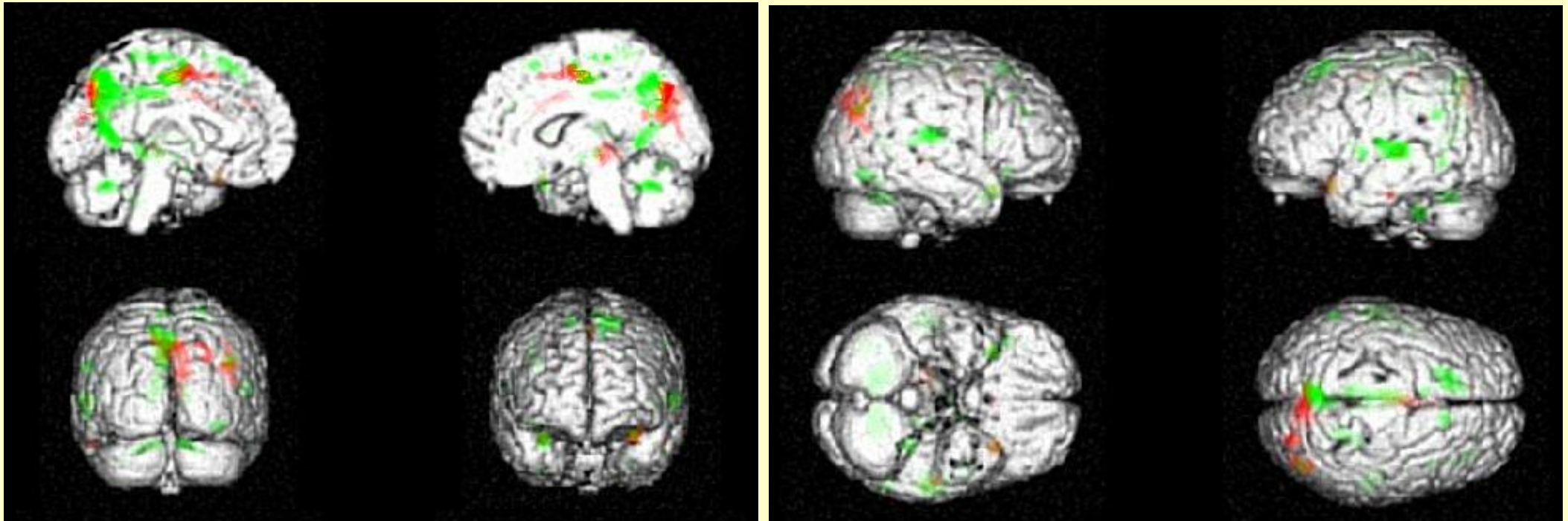
Rot: Hirnregionen mit vermindertem **Volumen** der grauen Substanz
Grün: Hirnregionen mit verminderter **Dichte** der grauen Substanz

$p < 0.05$; FDR-korrigiert



smokers vs. nonsmokers

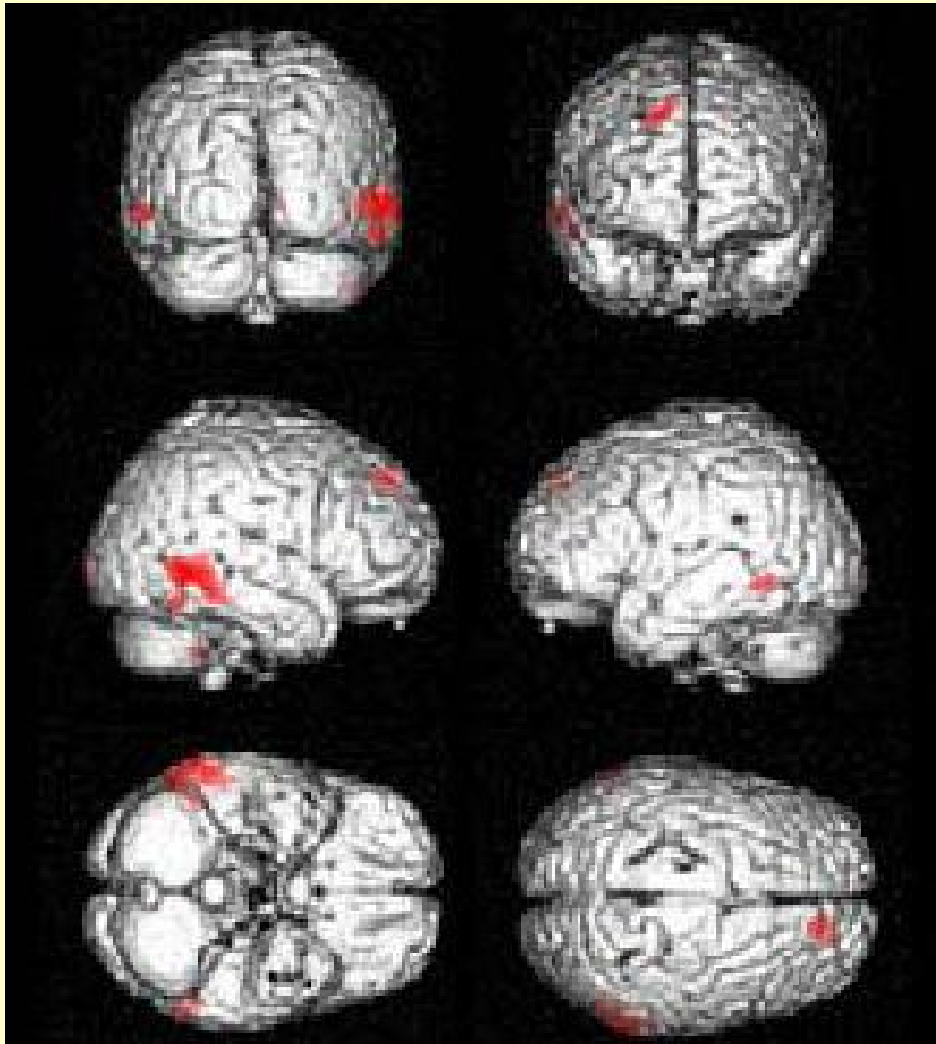
(n=22/23 healthy subjects)



Brain regions for which **smaller gray matter volume** (modulated data, **red**) and **lower gray matter density** (unmodulated data, **green**) in smokers compared to nonsmokers.

$p < 0.05$; FDR-korrigiert

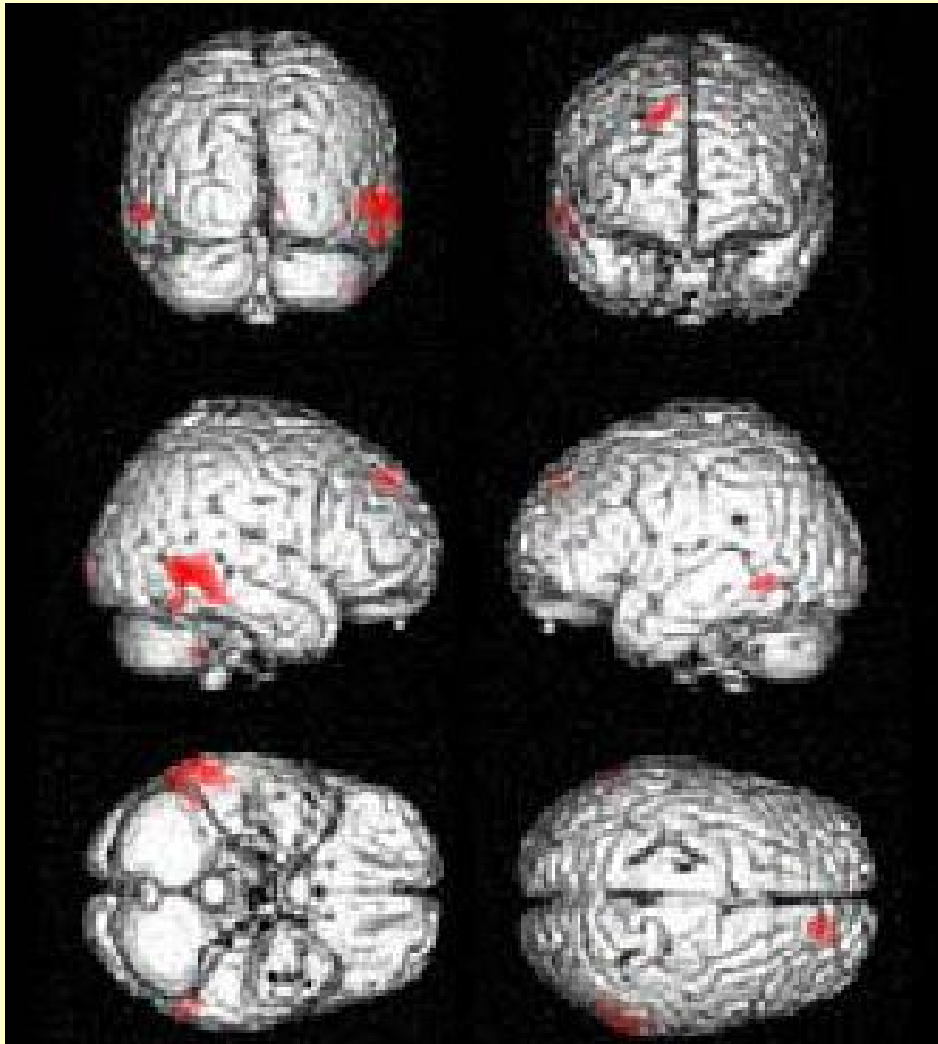
Korrelation zwischen Volumen und Packungsjahren



Rot: sign. Korrelation zwischen Volumen der grauen Substanz und Packungsjahren.

$p < 0.001$, unkorrigiert

Correlation between cerebral volume and pack-years



Regions (red) in the brains of smokers for which negative correlation of gray matter volume with lifetime exposure to tobacco smoke (pack-years) was found. $p < 0.001$

Kognition

Persönlichkeitstraits

- Sensation Seeking

Psychiatrische Störungen

- Schizophrenie

Psychosoziale Begebenheiten

- Erziehung
- Traumata ...

Life style

- Rauchen
- Alkohol

Medikation

Zerebrale Aktivität

- fMRI
- Elektrophysiologie
- PET/SPECT/MRS

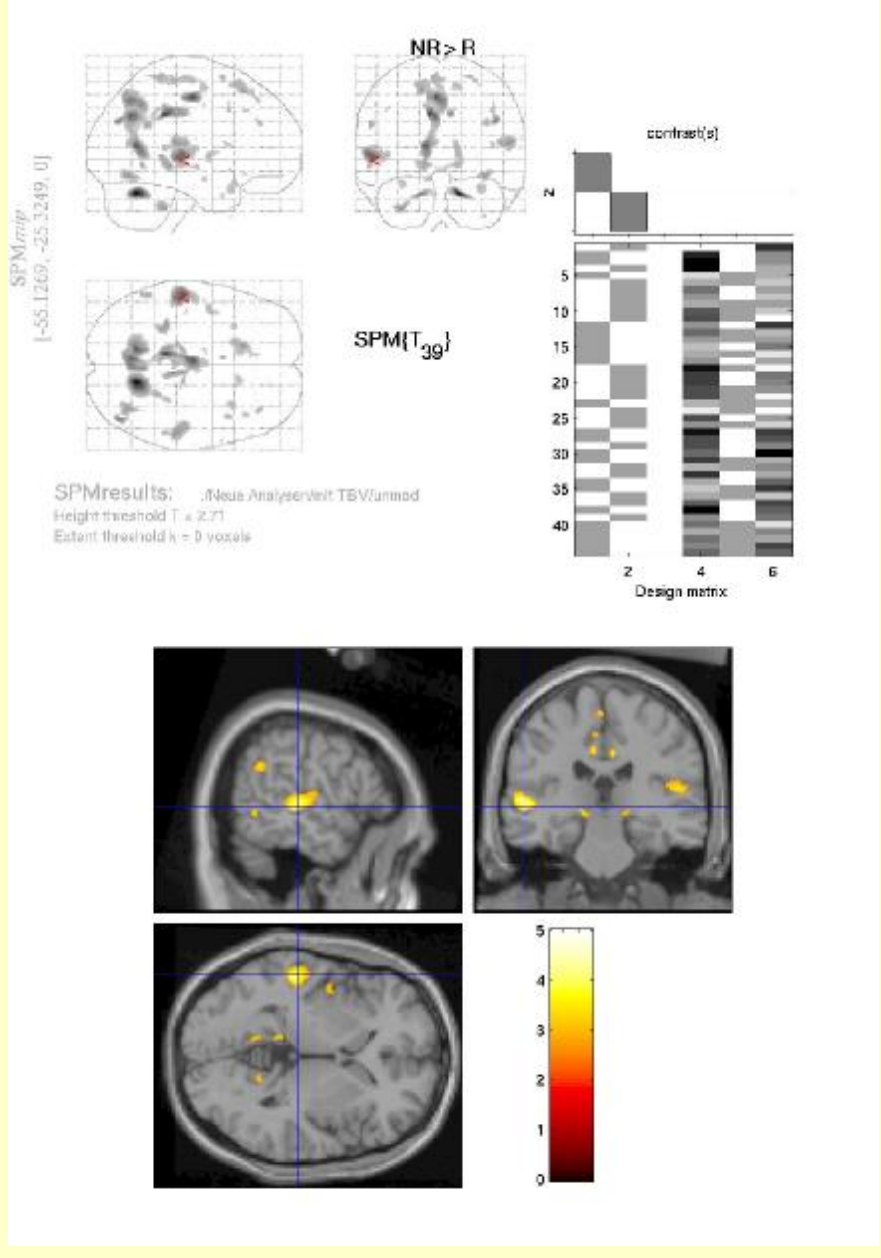
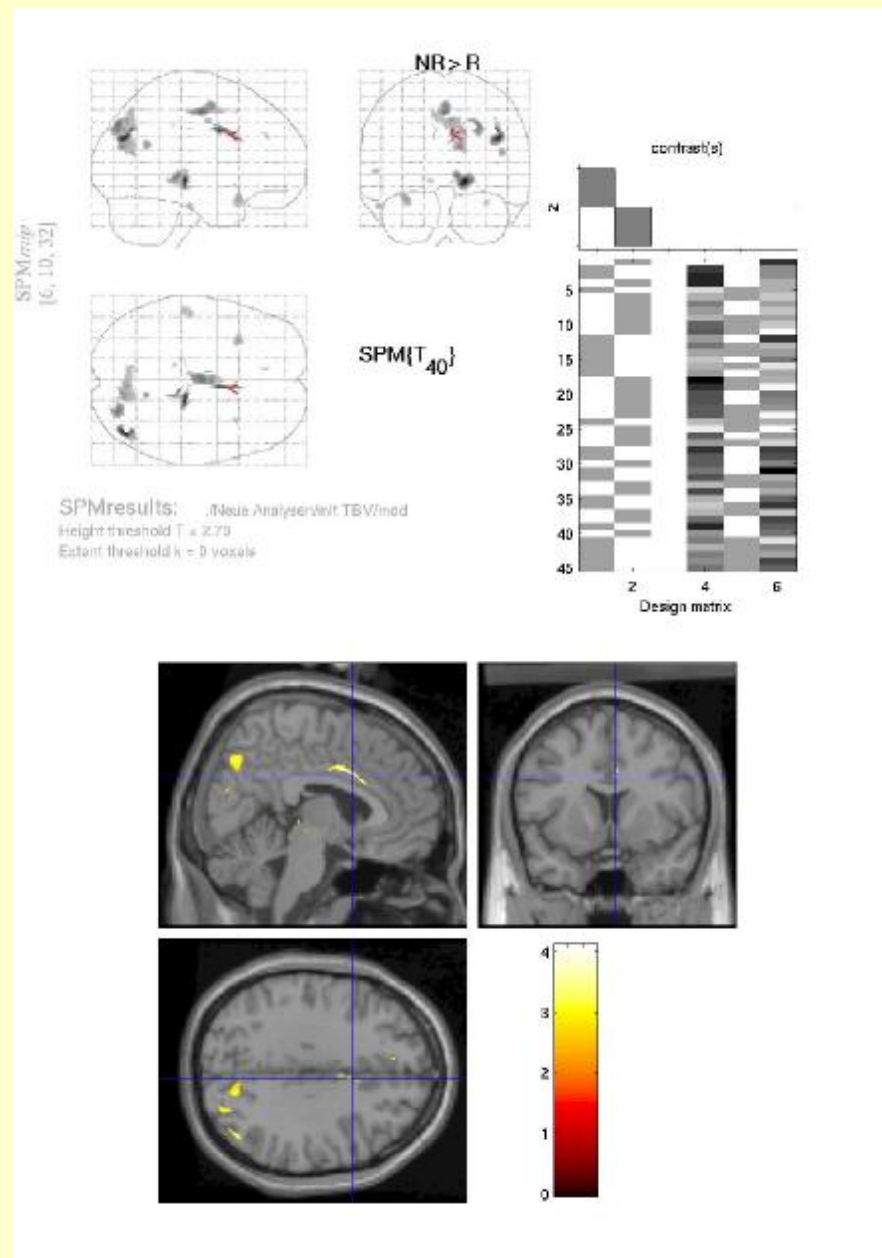
Zerebrale Struktur

- Volumen
- Gyrfizierung

Genetik

- alpha4β2 Ach
- COMT





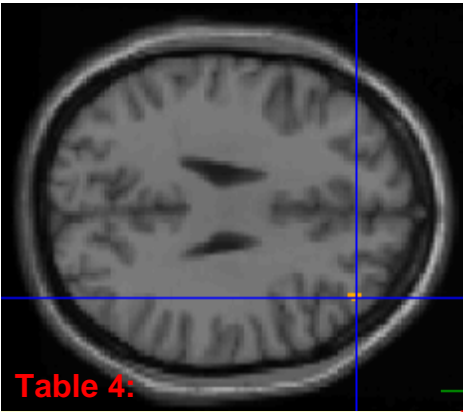
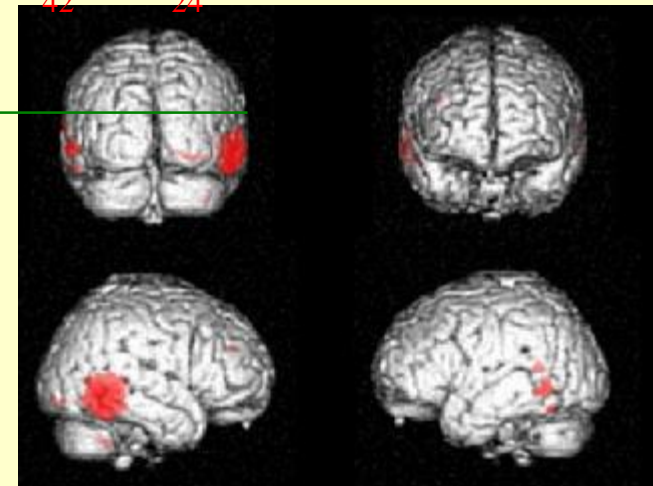
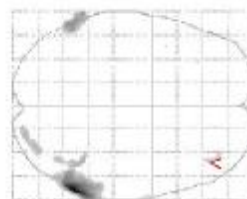
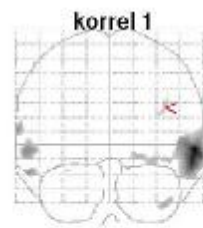
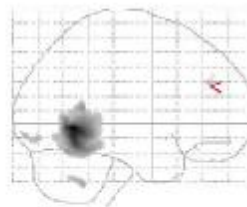


Table 4:

Location	Side	T	Cluster size	x_{tal}	y_{tal}	z_{tal}
Middle Temporal Gyrus (BA37)	R	5.16	9412	60	-53	-1
Superior Temporal Gyrus (BA22)	L	3.72	230	-65	-48	13
Inferior Temporal Gyrus (BA37)	L	3.66	1030	-59	-54	-3
Inferior Temporal Gyrus (BA20)	L	3.66	199	-57	-59	-14
Cerebellum	R	3.22	276	41	-51	-33
Lingual Gyrus (BA17)	R	3.11	447	22	-89	-3
Middle Frontal Gyrus (BA10)	R	2.88	118	40	42	24

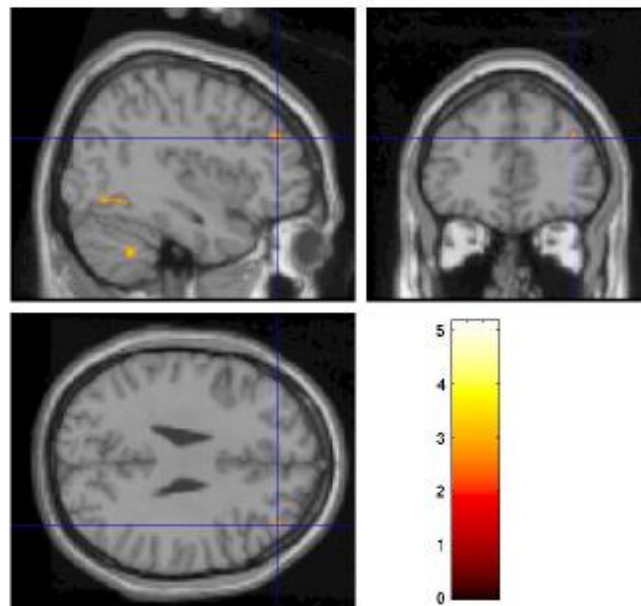
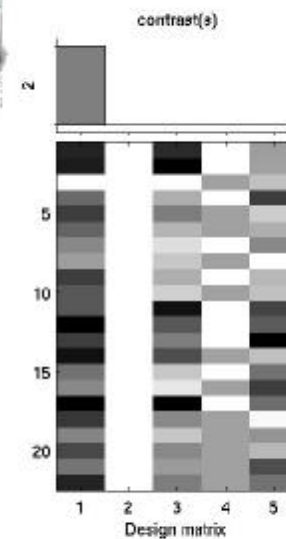


SPM map
[40, 42, 28]



SPM(T₁₇)

SPMresults: _Korrelation/modul
Height threshold T = 2.57
Extent threshold k = 0 voxels



Genetik und Phänotypen des Rauchens

- **Common genetic background for smoking habits in healthy subjects and diagnosis schizophrenia?**

Candidate gene **alpha4-beta2 nAch** (20q13.3; rs1044396)

- **Biological plausibility**
- **Association with**
 - smoking status (Breitling et al. 2009; Feng et al. 2004), smoking quantity and grade of dependence (Li et al. 2005; Feng et al. 2004) in healthy subjects
 - Heavy smoking in Schizophrenia (rs3746372, Voineskos et al. 2007)
 - Attention network activation (Winterer et al. 2008; Greenwood et al. 2009)
 - the diagnosis schizophrenia? (Kishi et al. 2008); possibly interaction between CHRNA4 and CHRNB2 receptor gene (De Luca et al. 2006)

Assoziation von alpha4-beta2 nACh (rs1044396) mit Sensation Seeking (n=412)

Zwischensubjektfaktoren

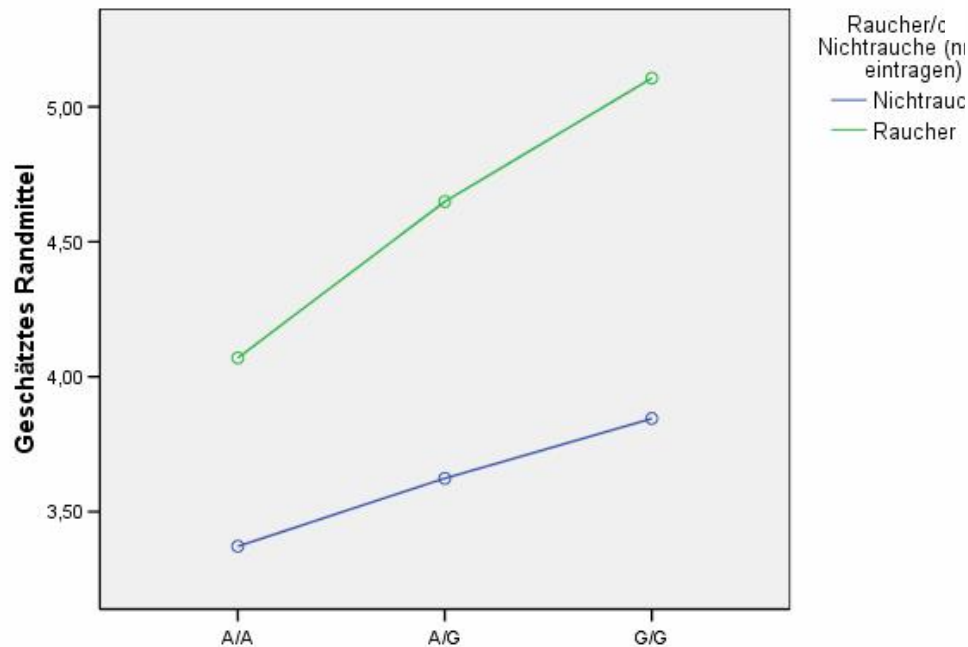
	Wertelabel	N
chrna4b rs1044396	,00 A/A	133
	1,00 A/G	188
	2,00 G/G	91
ra_a	,00 Nichtraucher	265
Raucher/curr-Nichtraucher (nichts eintragen)	1,00 Raucher	147

Tests der Zwischensubjekteffekte

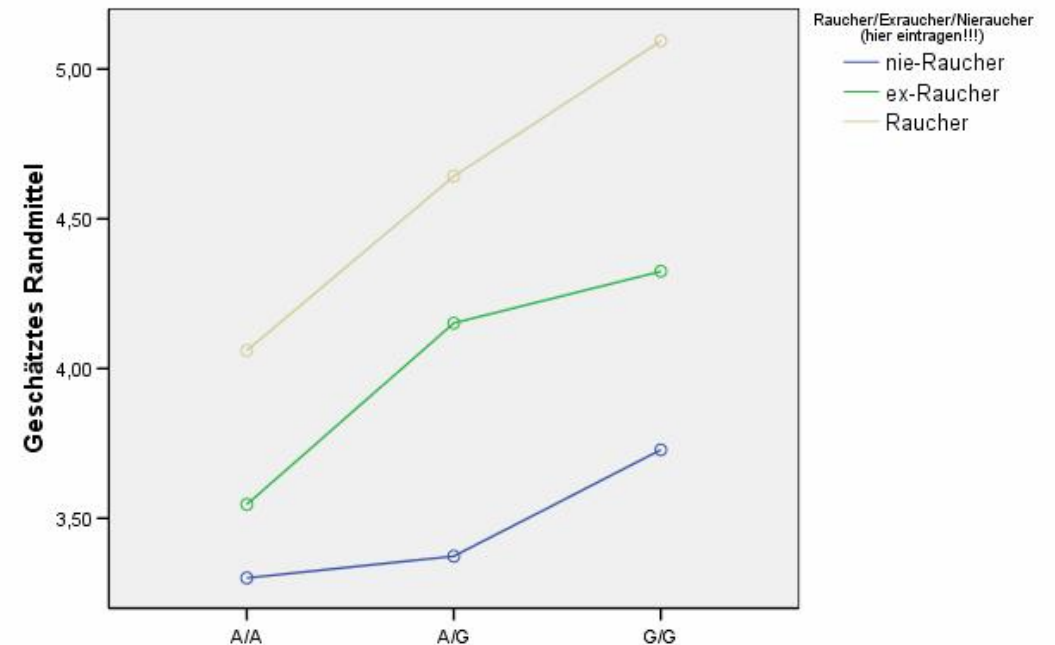
Abhängige Variable: ss_dis Disinhibition

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	474,934 ^a	7	67,848	15,527	,000
Konstanter Term	1707,729	1	1707,729	390,822	,000
age	229,032	1	229,032	52,415	,000
sex_nr	74,146	1	74,146	16,969	,000
chrna4b	28,423	2	14,211	3,252	,040
ra_a	83,531	1	83,531	19,116	,000
chrna4b * ra_a	4,009	2	2,004	,459	,632

Geschätztes Randmittel von Disinhibition



Geschätztes Randmittel von Disinhibition



association of alpha4-beta2 nACh (rs1044396) with Sensation Seeking (n=412)

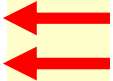
Zwischensubjektfaktoren

	Wertelabel	N
chrna4b rs1044396	,00 A/A	133
	1,00 A/G	188
	2,00 G/G	91
ra_a	,00 Nichtraucher	265
Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	1,00 Raucher	147

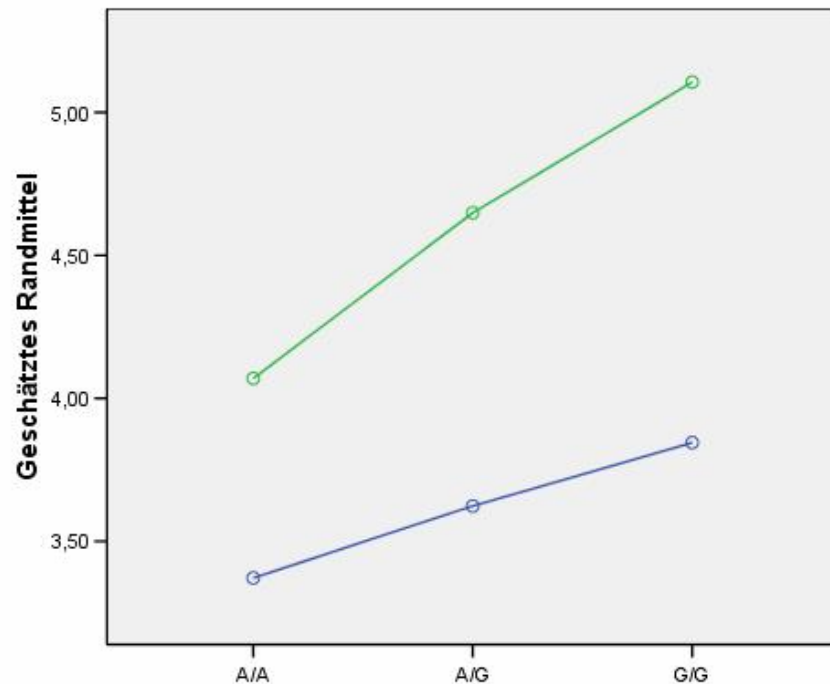
Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: ss_dis Disinhibition

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	474,934 ^a	7	67,848	15,527	,000
Konstanter Term	1707,729	1	1707,729	390,822	,000
age	229,032	1	229,032	52,415	,000
sex_nr	74,146	1	74,146	16,969	,000
chrna4b	28,423	2	14,211	3,252	,040
ra_a	83,531	1	83,531	19,116	,000
chrna4b * ra_a	4,009	2	2,004	,459	,632
Fehler	1765,313	404	4,370		
Gesamt	8659,107	412			
Korrigierte Gesamtvariation	2240,247	411			

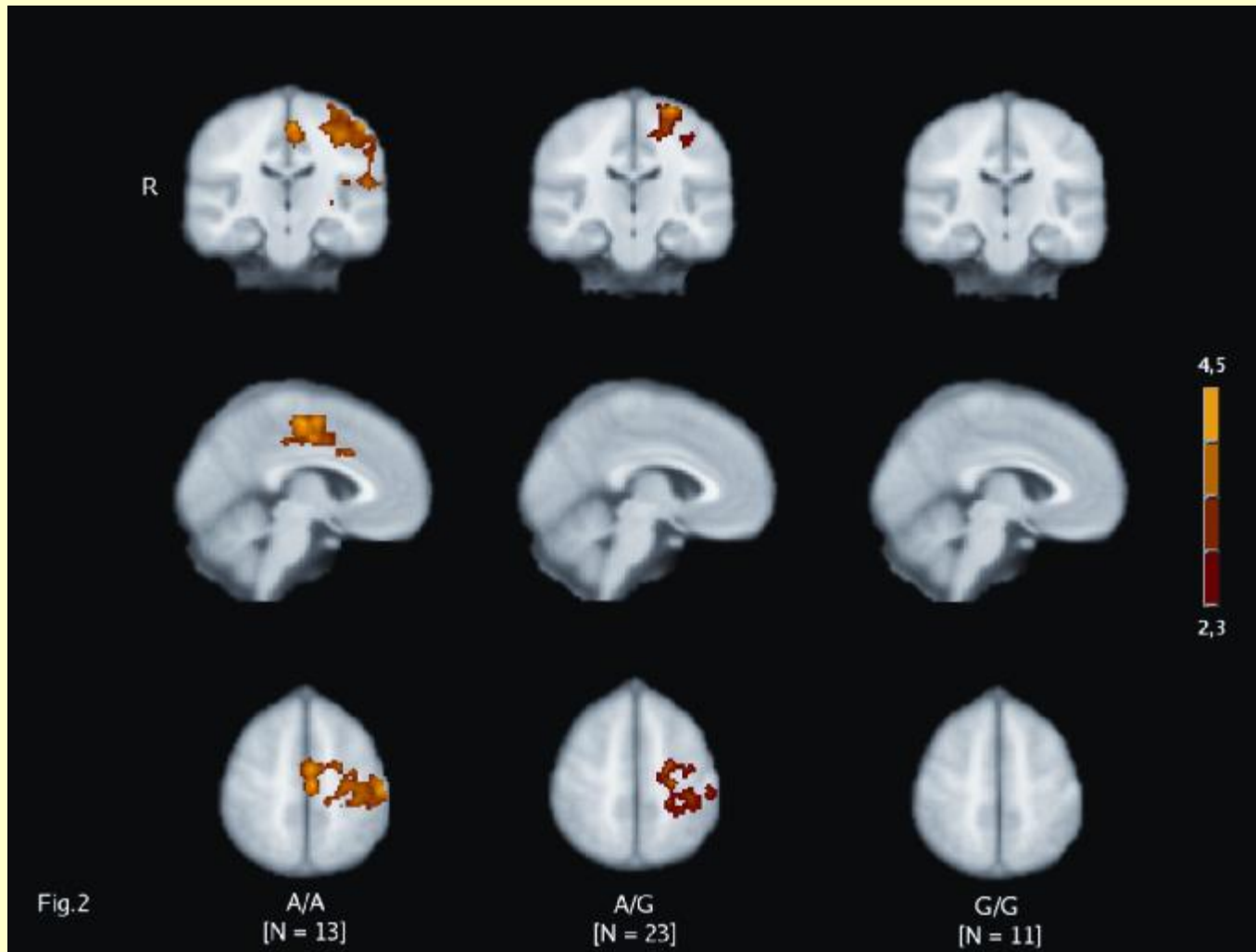


Geschätztes Randmittel von Disinhibition



Ni a. R-Quadrat = ,212 (korrigiertes R-Quadrat = ,198)

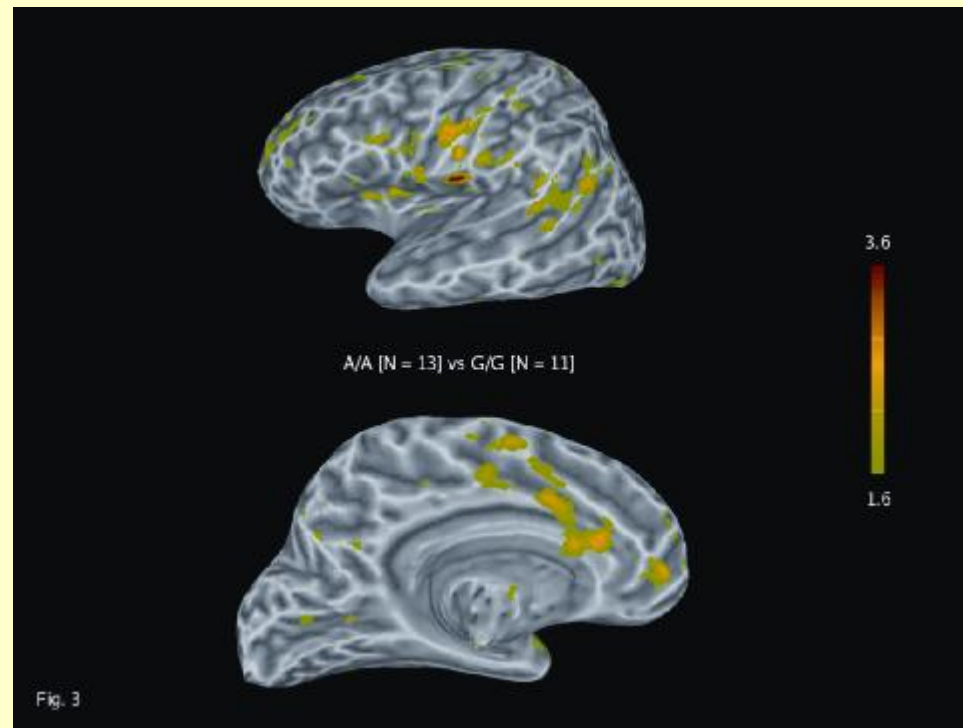
— Nichtraucher
— Raucher



Kein between genotype Analyse sondern nur die Aktivierung innerhalb einer Genotyp Gruppe (3)

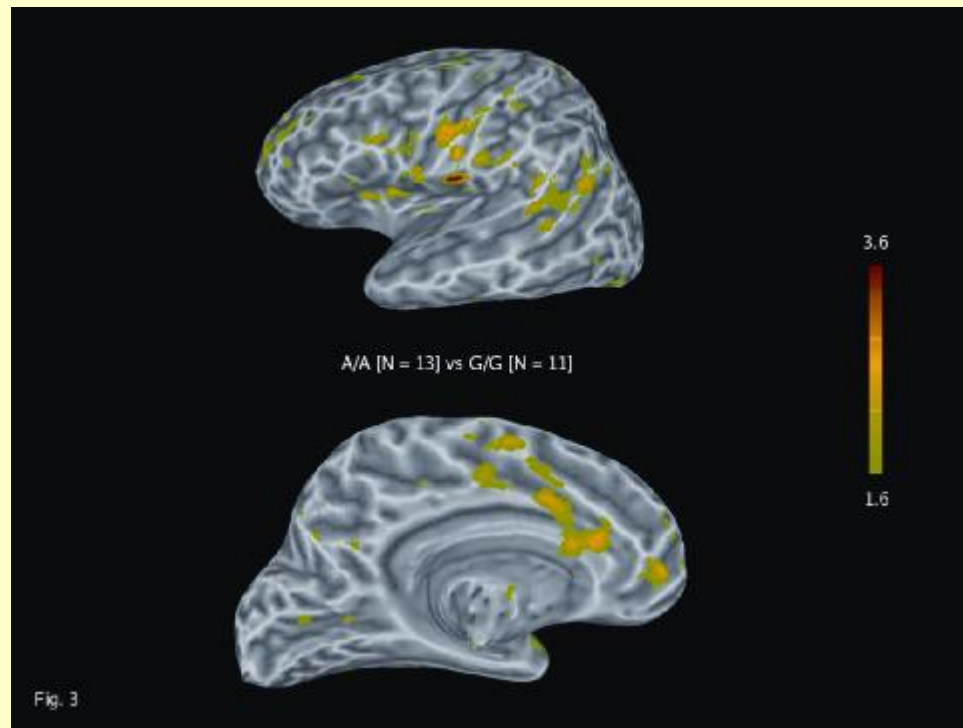
Separate voxel-by-voxel analyses of event-related BOLD-response (coronal, sagittal and axial view) across genotype (rs1044396) groups [*left*: G/G (N = 13), *middle*: A/G (N = 23), *right*: A/A (N = 11)]. Voxel cluster omnibus statistical threshold (corrected): $Z = 2.3$, $P = 0.01$, 1-sided; FWHM = 6mm; Talairach-transformed, $x = 47$, $y = 53$, $z = 63$.

Assoziation von alpha4-beta2 nACh (20q13.3; rs1044396) mit dem Aufmerksamkeitsnetzwerk (visuelles oddball Paradigma)



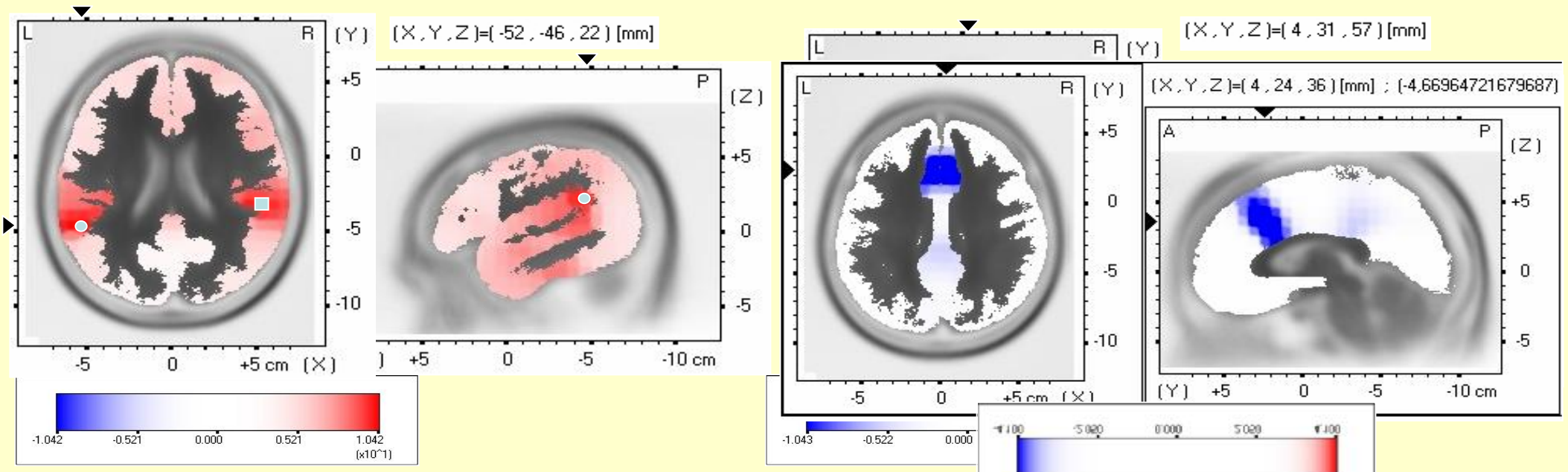
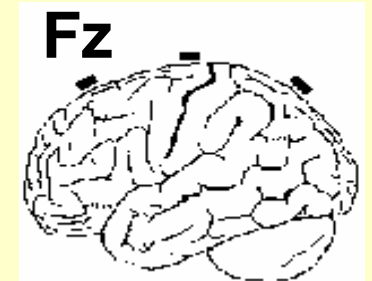
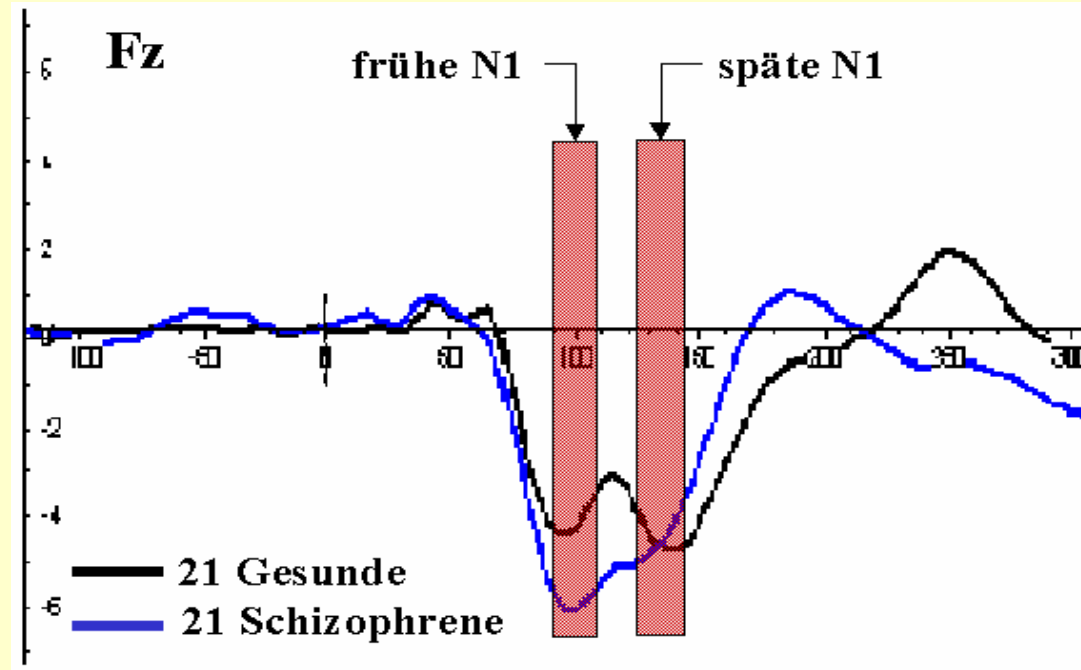
BOLD-Kontrast A/A (N = 11) > G/G (N = 13) Omnibus statistical threshold: $Z = 1.6$, $P < 0.05$, voxel-wise, uncorrected; Talairach-transformed, FWHM = 6mm). Visual oddball task.

Association of alpha4-beta2 nACh (20q13.3; rs1044396) with attention network (visual oddball paradigm)



BOLD-contrast A/A (N = 11) > G/G (N = 13) Omnibus statistical threshold: $Z = 1.6$, $P < 0.05$, voxel-wise, uncorrected; Talairach-transformed, FWHM = 6mm). Visual oddball task.

Gallinat et al. (2002), Neuroimage



Kognition

Persönlichkeitstraits

- Sensation Seeking

Psychiatrische Störungen

- Schizophrenie

Psychosoziale Begebenheiten

- Erziehung
- Traumata ...

Life style

- Rauchen
- Alkohol

Medikation

Zerebrale Aktivität

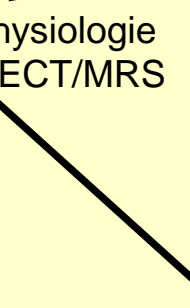
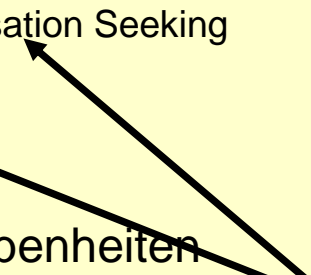
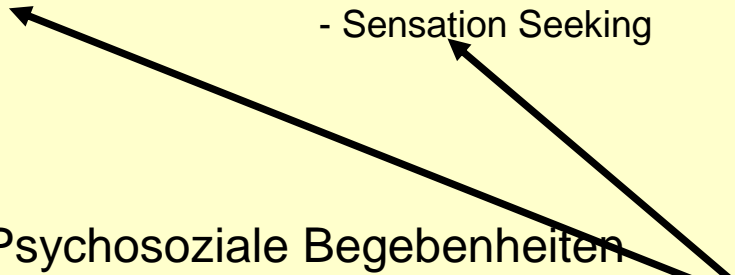
- fMRI
- Elektrophysiologie
- PET/SPECT/MRS

Zerebrale Struktur

- Volumen
- Gyrfizierung

Genetik

- alpha4β2 Ach
- COMT



N100 amplitude and rs1044396

– schizophrenic patients and healthy controls –

- **184 Schizophrenic patients (F20.x)**
 - 55 nonsmokers
 - 129 smokers (70.1%)
- **377 Healthy controls**
 - 243 nonsmokers
 - 134 smokers (35.5%)

diagnosis
rs1044396
Smoking status

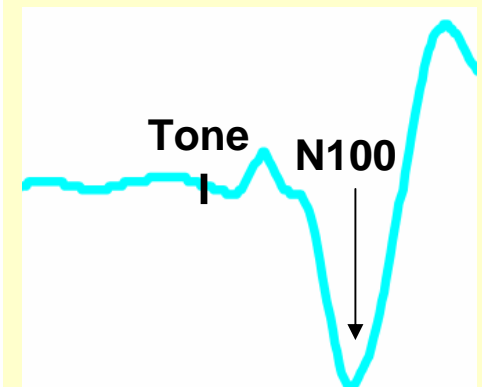
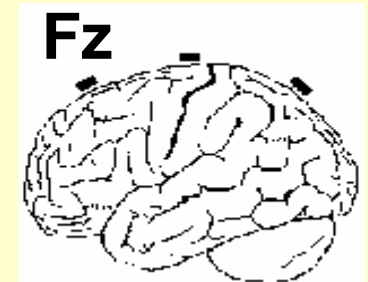
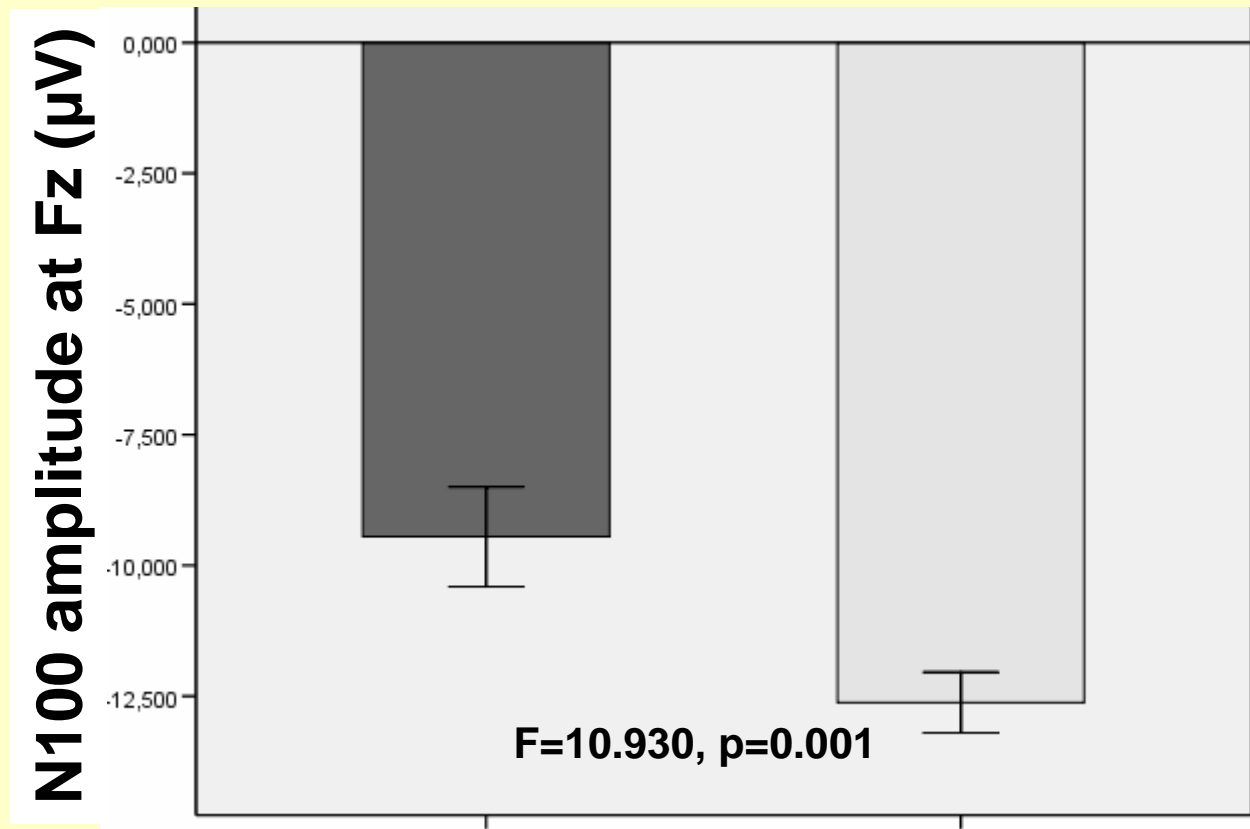
Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: p3n1fzp P3 Paradigma, N1 bei Fz, PEAK

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	2546,455 ^a	13	195,881	5,861	,000
Konstanter Term	8601,555	1	8601,555	257,358	,000
sex_nr	178,368	1	178,368	5,337	,021
age	197,580	1	197,580	5,912	,015
gruppe	365,302	1	365,302	10,930	,001
chrna4b	428,316	2	214,158	6,408	,002
ra_a	324,295	1	324,295	9,703	,002
gruppe * chrna4b	237,754	2	118,877	3,557	,029
gruppe * ra_a	175,175	1	175,175	5,241	,022
chrna4b * ra_a	363,223	2	181,611	5,434	,005
gruppe * chrna4b * ra_a	235,546	2	117,773	3,524	,030
Fehler	18282,130	547	33,423		
Gesamt	96095,023	561			
Korrigierte Gesamtvariation	20828,585	560			

^a. R-Quadrat = ,122 (korrigiertes R-Quadrat = ,101)

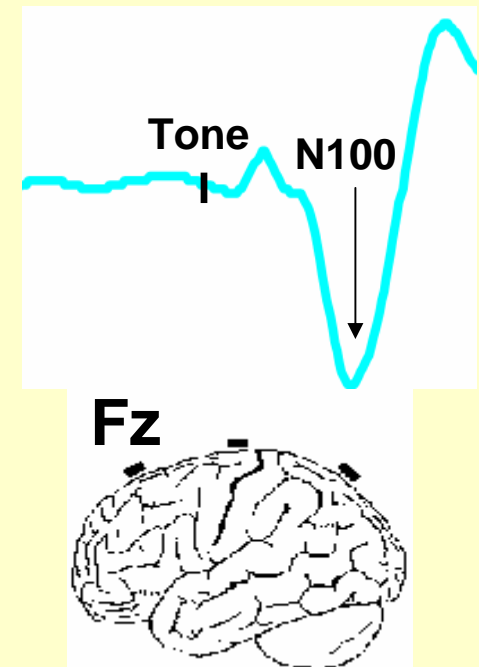
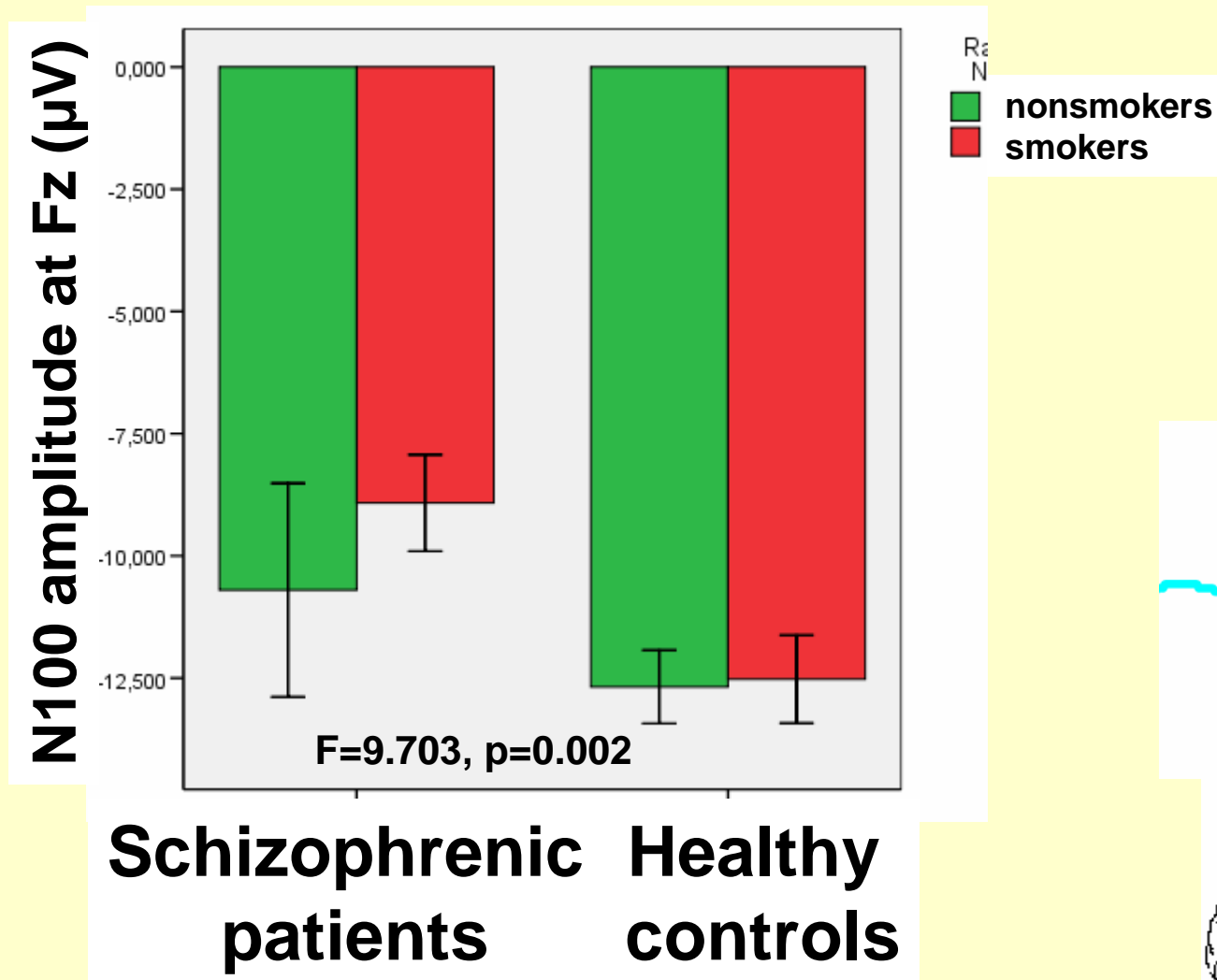
Smaller N100 amplitudes in patients



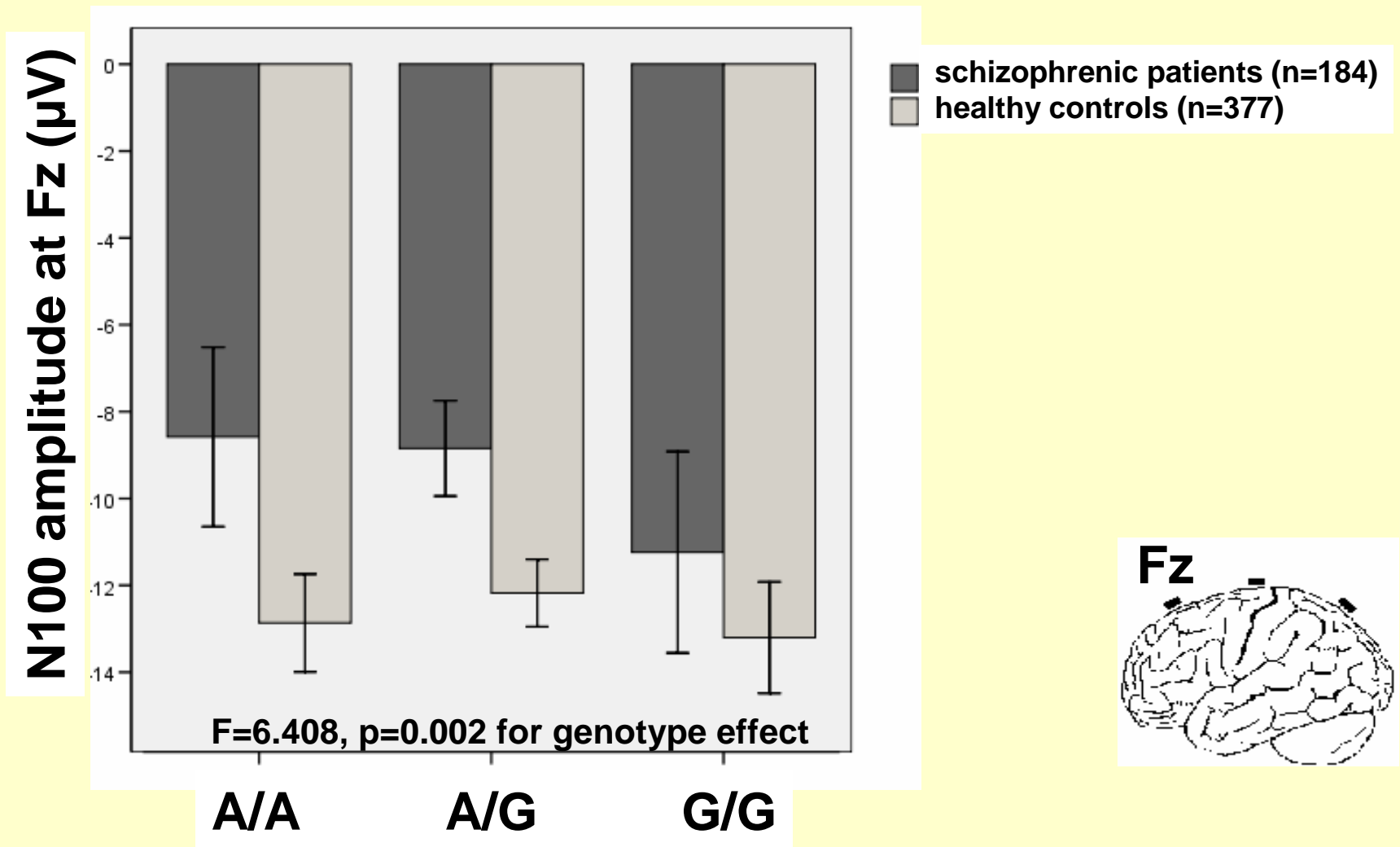
**Schizophrenic
Patients**
(N=184)

**Healthy
Controls**
(N=377)

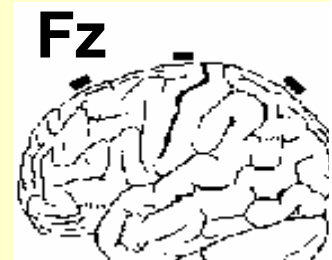
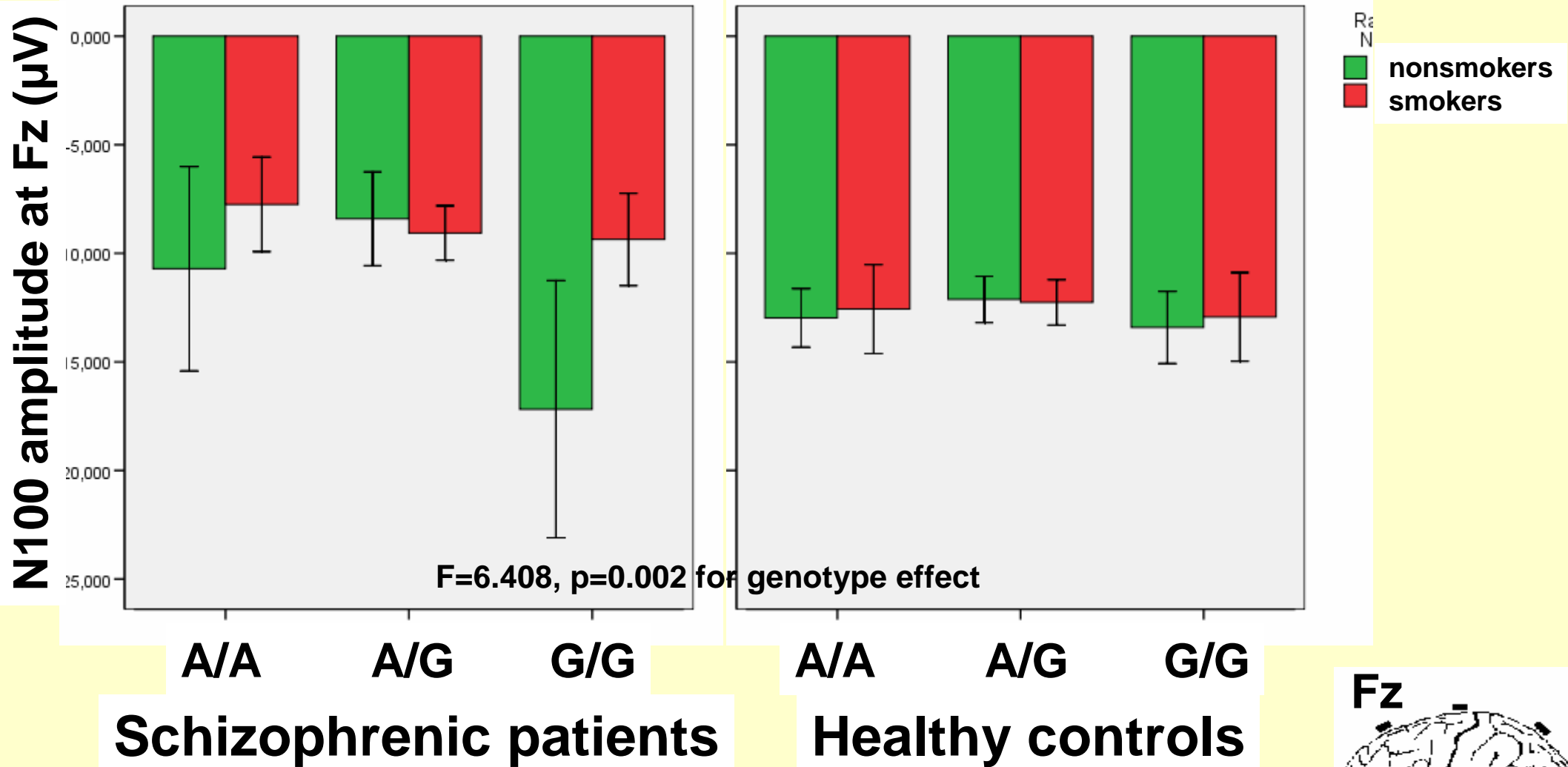
Smaller amplitudes in smokers (schizophrenia)



alpha4-beta2 nACh (rs1044396) and N100 amplitude (Fz)



High N100-amplitude: 1) G/G-genotype, 2) nonsmoker, 3) diagnosis schizophrenia



Zwischensubjektfaktoren

		Wertelabel	N
chrna4b rs1044396	,00	A/A	143
	1,00	A/G	201
	2,00	G/G	96
sex_nr Sex	0	male	220
	1	female	220

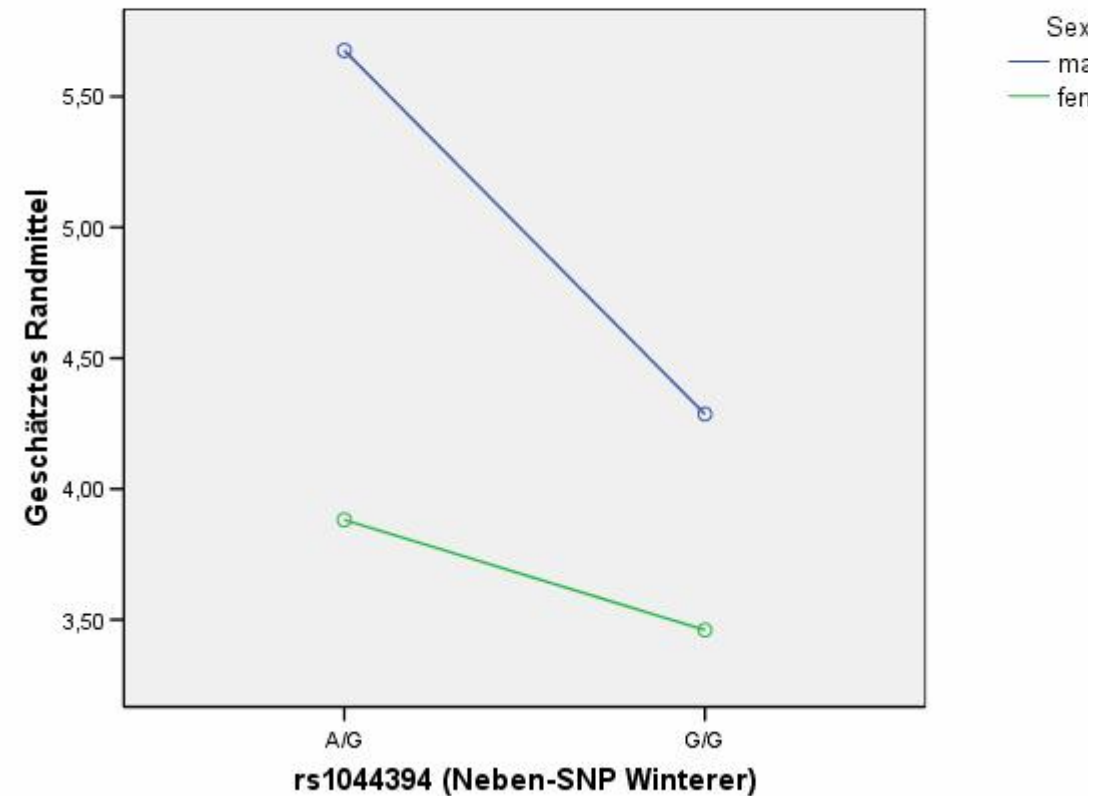
Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: ss_dis Disinhibition

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	417,200 ^a	6	69,533	15,288	,000
Konstanter Term	1989,859	1	1989,859	437,514	,000
age	310,405	1	310,405	68,249	,000
chrna4b	35,692	2	17,846	3,924	,020
sex_nr	76,802	1	76,802	16,887	,000
chrna4b * sex_nr	,178	2	,089	,020	,981
Fehler	1969,329	433	4,548		
Gesamt	9368,357	440			
Korrigierte Gesamtvariation	2386,529	439			

a. R-Quadrat = ,175 (korrigiertes R-Quadrat = ,163)

Geschätztes Randmittel von Disinhibition



Zwischensubjektfaktoren

	Wertelabel	N	
sex_nr	0	male	218
Sex	1	female	223
chrna4e	,00	A/A	153
rs755203	1,00	A/G	202
	2,00	G/G	86

BDNF !

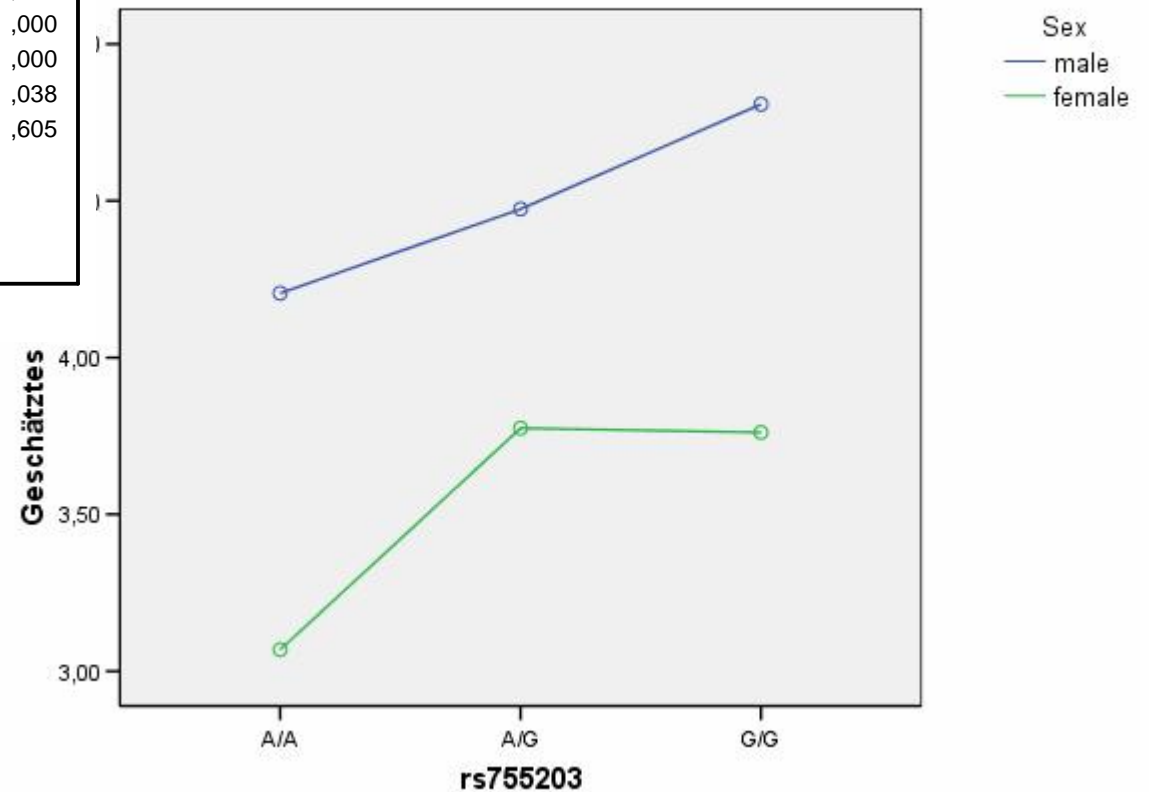
Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: ss_dis Disinhibition

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	419,902 ^a	6	69,984	15,336	,000
Konstanter Term	2013,914	1	2013,914	441,331	,000
age	316,680	1	316,680	69,398	,000
sex_nr	88,909	1	88,909	19,484	,000
chrna4e	30,024	2	15,012	3,290	,038
sex_nr * chrna4e	4,589	2	2,295	,503	,605
Fehler	1980,459	434	4,563		
Gesamt	9366,357	441			
Korrigierte Gesamtvariation	2400,361	440			

a. R-Quadrat = ,175 (korrigiertes R-Quadrat = ,164)

Geschätztes Randmittel von Disinhibition



Kognition

Persönlichkeitstraits

- Sensation Seeking

Psychiatrische Störungen

- Schizophrenie

Psychosoziale Begebenheiten

- Erziehung
- Traumata ...

Life style

- Rauchen
- Alkohol

Medikation

Zerebrale Aktivität

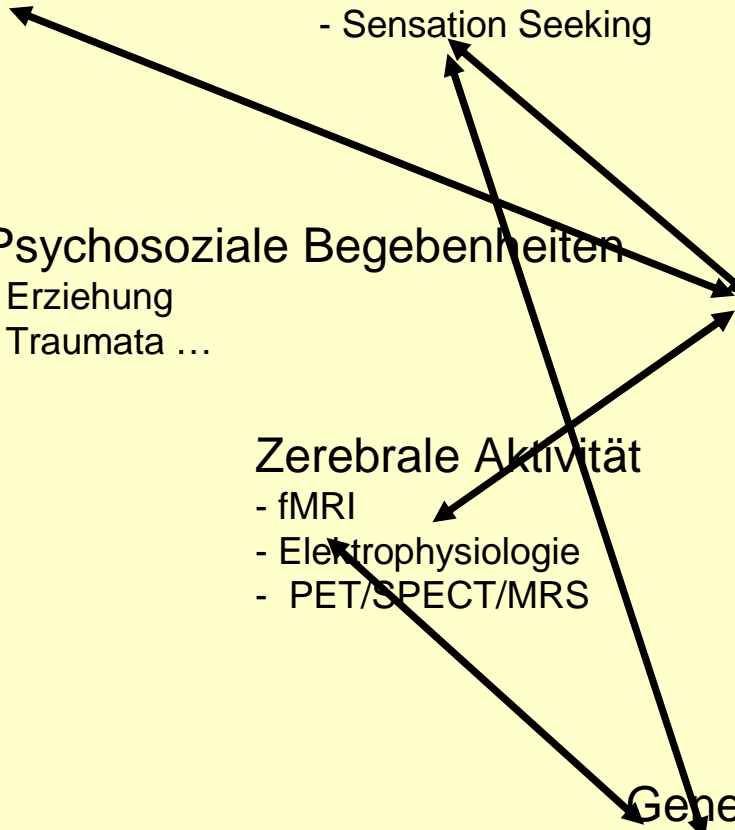
- fMRI
- Elektrophysiologie
- PET/SPECT/MRS

Zerebrale Struktur

- Volumen
- Gyrfizierung

Genetik

- alpha4 β 2 Ach
- COMT



Healthy subjects Assoziation von alpha4-beta2 nACh (rs1044396) mit Rauchverhalten (n=505)

Kreuztabelle

			ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)		Gesamt
			,00 Nichtraucher	1,00 Raucher	
chrna4b rs1044396	,00 A/A	Anzahl % von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	112 34,5%	49 27,2%	161 31,9%
	1,00 A/G	Anzahl % von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	144 44,3%	87 48,3%	231 45,7%
	2,00 G/G	Anzahl % von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	69 21,2%	44 24,4%	113 22,4%
Gesamt		Anzahl % von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	325 100,0%	180 100,0%	505 100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,849 ^a	2	,241
Likelihood-Quotient	2,886	2	,236
Zusammenhang linear-mit-linear	2,368	1	,124
Anzahl der gültigen Fälle	505		

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 40,28.

Healthy subjects: no assoziation of rs1044396 with smoking habits (n=505)

Kreuztabelle

			ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)		Gesamt
			,00 Nichtraucher	1,00 Raucher	
chrna4b rs1044396	,00 A/A	Anzahl % von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	112 34,5%	49 27,2%	161 31,9%
	1,00 A/G	Anzahl % von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	144 44,3%	87 48,3%	231 45,7%
	2,00 G/G	Anzahl % von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	69 21,2%	44 24,4%	113 22,4%
Gesamt		Anzahl % von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	325 100,0%	180 100,0%	505 100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,849 ^a	2	,241
Likelihood-Quotient	2,886	2	,236
Zusammenhang linear-mit-linear	2,368	1	,124
Anzahl der gültigen Fälle	505		

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 40,28.

**Schizophrenic patients: Association of rs1044396
with smoking habits (n=)**

All subjects: Assoziation of rs1044396 with smoking habits (n=963)

ra_a Raucher/curr-Nichtrauche * chrna4b rs1044396 tagging-SNP Kreuztabelle

			chrna4b rs1044396 tagging-SNP			Gesamt
			,00 A/A	1,00 A/G	2,00 G/G	
ra_a Raucher/curr-Nichtrauche	,00 Nichtraucher	Anzahl	160	250	120	530
		% von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche	30,2%	47,2%	22,6%	100,0%
	1,00 Raucher	Anzahl	94	218	121	433
		% von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche	21,7%	50,3%	27,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	254	468	241	963
		% von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche	26,4%	48,6%	25,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	9,669 ^a	2	,008
Likelihood-Quotient	9,755	2	,008
Zusammenhang linear-mit-linear	8,801	1	,003
Anzahl der gültigen Fälle	963		

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 108,36.

Assoziation von alpha4-beta2 nAch (rs4522666 und rs1044396) mit Rauchverhalten (n=505)

Kreuztabelle

	ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)		Gesamt		
	,00 Nichtraucher	1,00 Raucher			
chrna4a rs4522666	,00 A/A	Anzahl	152	63	215
		% von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	46,8%	35,0%	42,6%
		1,00 A/G	Anzahl	136	88
		% von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	41,8%	48,9%	44,4%
	2,00 G/G	Anzahl	37	29	66
		% von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	11,4%	16,1%	13,1%
Gesamt		Anzahl	325	180	505
		% von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	100,0%	100,0%	100,0%

Kreuztabelle

	ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)		Gesamt		
	,00 Nichtraucher	1,00 Raucher			
chrna4b <u>rs1044396</u>	,00 A/A	Anzahl	112	49	161
		% von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	34,5%	27,2%	31,9%
		1,00 A/G	Anzahl	144	87
		% von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	44,3%	48,3%	45,7%
	2,00 G/G	Anzahl	69	44	113
		% von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	21,2%	24,4%	22,4%
Gesamt		Anzahl	325	180	505
		% von ra_a Raucher/curr-Nichtrauche (nichts eintragen)	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,044 ^a	2	,030
Likelihood-Quotient	7,086	2	,029
Zusammenhang linear-mit-linear	6,702	1	,010
Anzahl der gültigen Fälle	505		

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 23,52.

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,849 ^a	2	,241
Likelihood-Quotient	2,886	2	,236
Zusammenhang linear-mit-linear	2,368	1	,124
Anzahl der gültigen Fälle	505		

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 40,28.

Kognition

Persönlichkeitstraits

- Sensation Seeking

Psychiatrische Störungen

- Schizophrenie

Psychosoziale Begebenheiten

- Erziehung
- Traumata ...

Life style

- Rauchen
- Alkohol

Medikation

Zerebrale Aktivität

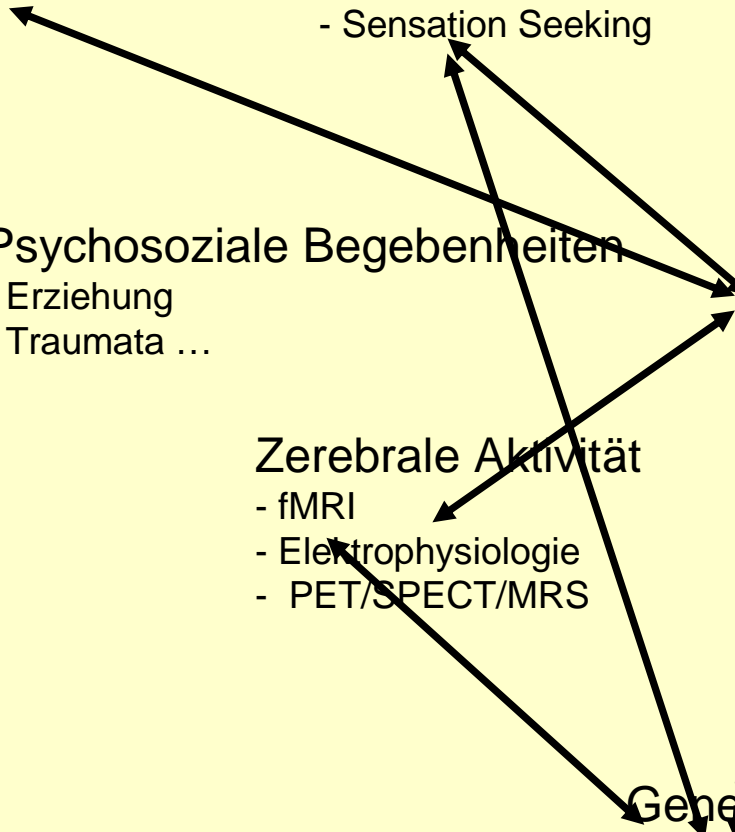
- fMRI
- Elektrophysiologie
- PET/SPECT/MRS

Zerebrale Struktur

- Volumen
- Gyrfizierung

Genetik

- alpha4β2 Ach
- COMT



Assoziation von rs1044396 mit Kognition

Zwischensubjektfaktoren

	Wertelabel	N
sex_nr Sex	0 male	45
	1 female	47
chrna4b rs1044396	,00 A/A	38
	1,00 A/G	37
	2,00 G/G	17

Zwischensubjektfaktoren

	Wertelabel	N
sex_nr Sex	0 male	66
	1 female	65
chrna4b rs1044396	,00 A/A	49
	1,00 A/G	56
	2,00 G/G	26

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	45,788 ^a	6	7,631	3,541	,004
Konstanter Term	1322,579	1	1322,579	613,743	,000
age	31,273	1	31,273	14,512	,000
sex_nr	5,679	1	5,679	2,635	,108
chrna4b	,525	2	,262	,122	,885
sex_nr * chrna4b	,468	2	,234	,109	,897
Fehler	183,170	85	2,155		
Gesamt	10171,360	92			
Korrigierte Gesamtvariation	228,958	91			

a. R-Quadrat = ,200 (korrigiertes R-Quadrat = ,144)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	153,083 ^a	6	25,514	2,164	,051
Konstanter Term	1694,935	1	1694,935	143,777	,000
age	67,826	1	67,826	5,754	,018
sex_nr	2,636	1	2,636	,224	,637
chrna4b	27,887	2	13,943	1,183	,310
sex_nr * chrna4b	47,132	2	23,566	1,999	,140
Fehler	1461,794	124	11,789		
Gesamt	13361,750	131			
Korrigierte Gesamtvariation	1614,878	130			

a. R-Quadrat = ,095 (korrigiertes R-Quadrat = ,051)

Auditory verbal learning test (AVLT)

Geschichten nacherzählen

Assoziation von rs1044396 und zerebraler Aktivität

Zwischensubjektfaktoren

	Wertelabel	N	
ra_a	,00	Nichtraucher	273
Raucher/curr-Nichtraucher	1,00	Raucher	248
gruppe	1,00	Schizophrenie	182
Gruppenzugehörigkeit	11,00	Gesunde	339
chrna4b rs1044396	,00	A/A	143
(Haupt-SNP Winterer)	1,00	A/G	254
	2,00	G/G	124

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: p3p3fzp_P3 Parada., P3-Ampl. Fz

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	2129,049 ^a	13	163,773	4,126	,000
Konstanter Term	499,699	1	499,699	12,589	,000
age	556,046	1	556,046	14,009	,000
sex_nr	394,832	1	394,832	9,947	,002
ra_a	181,863	1	181,863	4,582	,033
gruppe	63,234	1	63,234	1,593	,207
chrna4b	20,819	2	10,409	,262	,769
ra_a * gruppe	,562	1	,562	,014	,905
ra_a * chrna4b	74,548	2	37,274	,939	,392
gruppe * chrna4b	45,728	2	22,864	,576	,562
ra_a * gruppe * chrna4b	67,337	2	33,668	,848	,429
Fehler	20124,500	507	39,693		
Gesamt	49370,917	521			
Korrigierte Gesamtvariation	22253,549	520			

a. R-Quadrat = ,096 (korrigiertes R-Quadrat = ,072)

Assoziation von rs1044396 mit Schizophrenie (n=805)

Kreuztabelle

			gruppe Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			1,00 Schizophrenie	11,00 Gesunde	
chrna4b rs1044396	,00 A/A	Anzahl	55	176	231
		% von gruppe Gruppenzugehörigkeit	22,5%	31,4%	28,7%
	1,00 A/G	Anzahl	127	258	385
		% von gruppe Gruppenzugehörigkeit	52,0%	46,0%	47,8%
	2,00 G/G	Anzahl	62	127	189
		% von gruppe Gruppenzugehörigkeit	25,4%	22,6%	23,5%
Gesamt		Anzahl	244	561	805
		% von gruppe Gruppenzugehörigkeit	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,484 ^a	2	,039
Likelihood-Quotient	6,672	2	,036
Zusammenhang linear-mit-linear	4,405	1	,036
Anzahl der gültigen Fälle	805		

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 57,29.

Association of rs1044396 with diagnosis schizophrenia

Kreuztabelle

			gruppe Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			1,00 Schizophrenie	11,00 Gesunde	
chrna4b rs1044396	,00 A/A	Anzahl	55	176	231
		% von gruppe Gruppenzugehörigkeit	22,5%	31,4%	28,7%
	1,00 A/G	Anzahl	127	258	385
		% von gruppe Gruppenzugehörigkeit	52,0%	46,0%	47,8%
	2,00 G/G	Anzahl	62	127	189
		% von gruppe Gruppenzugehörigkeit	25,4%	22,6%	23,5%
Gesamt		Anzahl	244	561	805
		% von gruppe Gruppenzugehörigkeit	100,0%	100,0%	100,0%

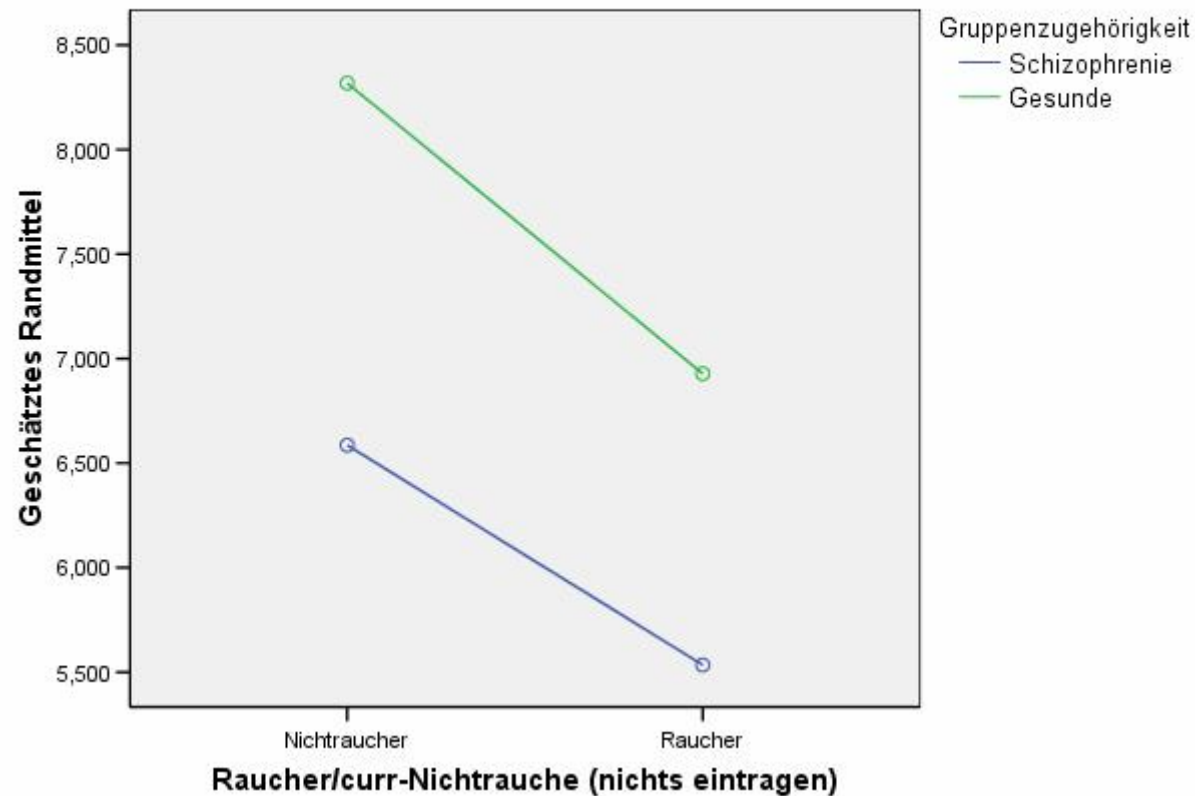
Chi-Quadrat-Tests

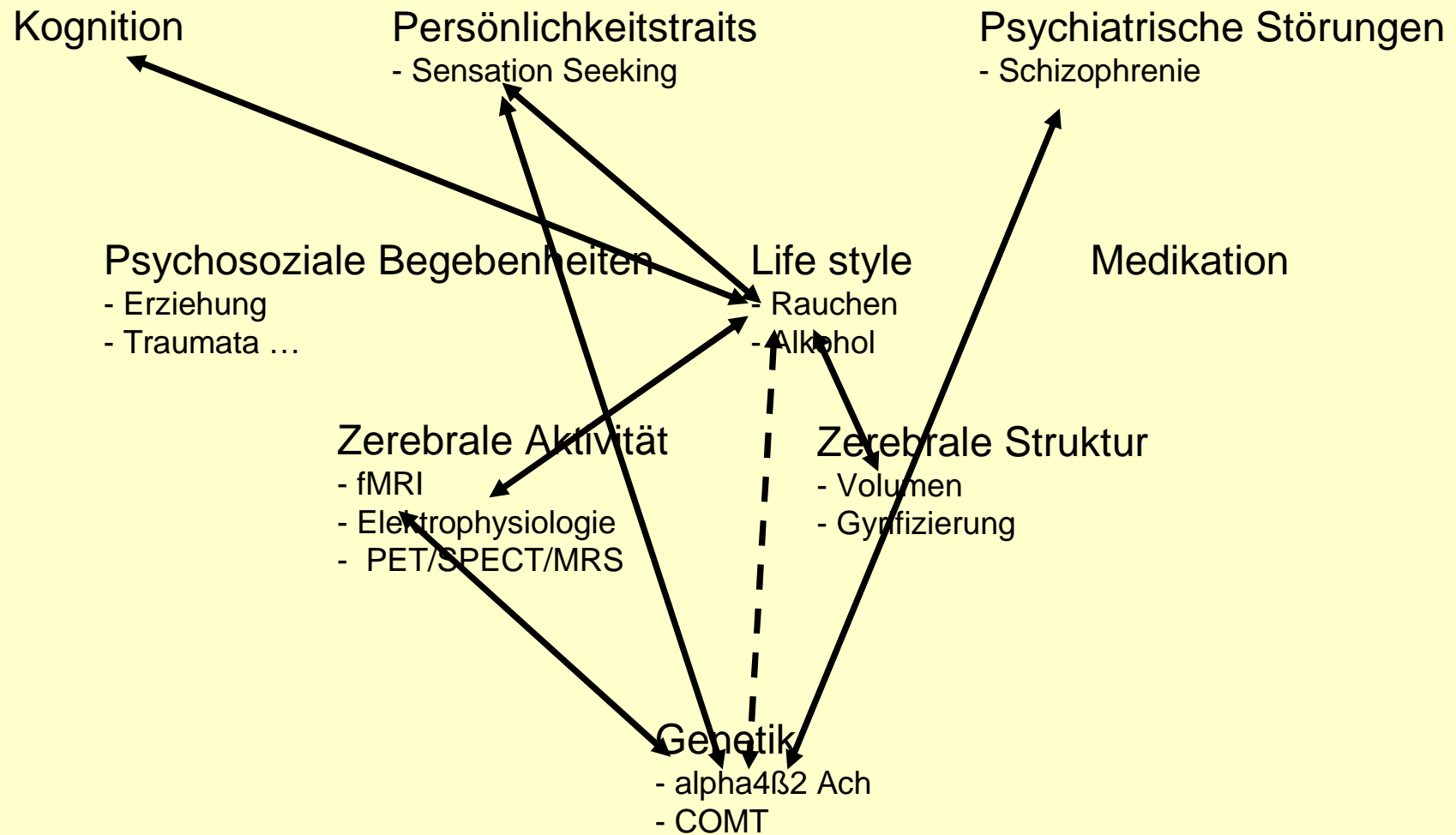
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,484 ^a	2	,039
Likelihood-Quotient	6,672	2	,036
Zusammenhang linear-mit-linear	4,405	1	,036
Anzahl der gültigen Fälle	805		

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 57,29.

Kleinere P300 bei Rauchern (Gesunde oder Schizophrenie)

Geschätztes Randmittel von P3 Parad., P3-Ampl. Fz





Zusammenfassung

- **strukturelle** und **funktionelle** Defizite bei Rauchern -

- **Verminderte Dichte/Volumen grauer Substanz in:**

- Netzwerken für Aufmerksamkeit/Gedächtnis sowie Motivation (**ACC, PFC, Thalamus**)
(Goldstein & Volkow, 2002; Brody et al., 2002; Wang et al., 1999, McClure et al., 2004)
- Netzwerken für visuelle Prozessierung und Aufmerksamkeit (**visueller Kortex, Cuneus, Precuneus**) (Vanni et al., 2001; Lawrence et al., 2002; Posner & Dehaene, 1994)

- **Verminderte neuronale Integrität (NAA) in Arealen:**

- die für Arbeitsgedächtnis und episodisches Gedächtnis bedeutsam sind (**Hippokampus; ACC**) (Abrous et al., 2002; Trauth et al., 2000)

- **Verminderte zerebrale Aktivität (P300):**

- in Arealen mit Bedeutung für Impulsivität, Konditionierung, Aufmerksamkeit und Gedächtnis (**ACC, OFC**)
- persistierender Befund (>11 Jahre Abstinenz)

Conclusion

- **Reduced gray matter density and volume in otherwise healthy smokers:**
 - Comprising attention networks (**ACC, PFC, Thalamus**)
 - And areas involved in visual processing and attention (**vis. cortex, cuneus, precuneus**)
- **Decreased neuronal integrity (NAA) in otherwise healthy smokers in the hippocampus**
- **Decreased neuronal activity (P300) in otherwise healthy smokers:**
 - in areas important for selfmonitoring, impulsivity, attention and working memory (**ACC, OFC, PFC**)
 - Persisting after quit smoking (>11 y abstinence)

Zusammenfassung

- Rauchen, Persönlichkeitstraits und Genetik -

- **Assoziation von Alpha4 beta2 nACh (GG Genotyp) mit:**
 - Verminderter Aktivierung im **Aufmerksamkeitsnetzwerk** (oddball, fMRI)
 - Häufigkeit des Rauchens (nicht signifikant)
 - **High Sensation Seeking** im Verhalten
 - Diagnose **Schizophrenie**

Conclusion

- **association of Alpha4 beta2 nACh (GG Genotyp) with:**
 - Reduced activation in the **attention network** (oddball, fMRI)
 - **Increased N100** amplitude (oddball, EEG) in schizophrenic patients
 - More frequent **smoking status** (controls and patients pooled)
 - **High Sensation Seeking** personality trait
 - Diagnosis **Schizophrenia**

Zusammenfassung

- Assoziation zu genetischen Varianten -

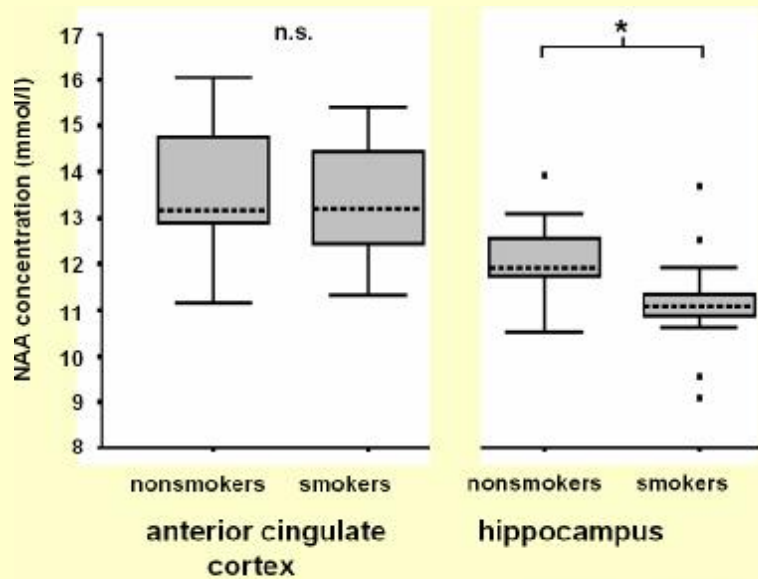
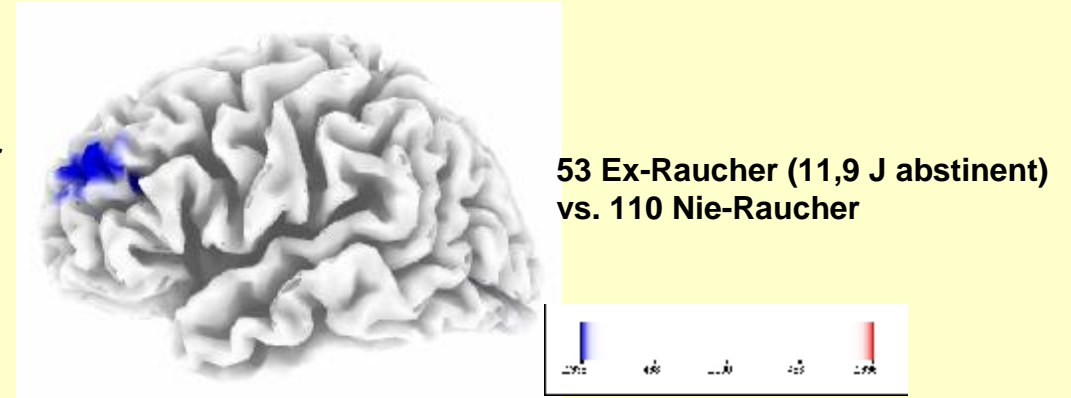
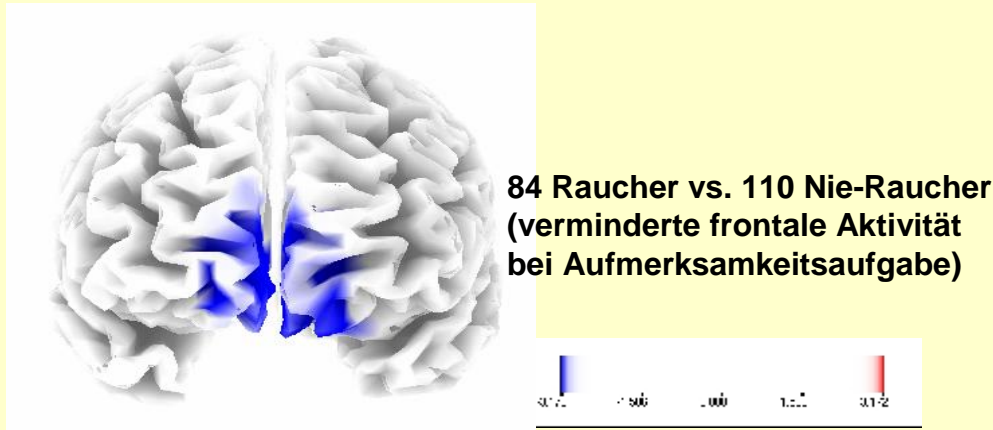
- **Catechol-O-Methyltransferase (COMT):**

- Assoziation mit **präfrontaler Aktivität** (P300 Fz) bei Schizophrenen und (geringer) bei Gesunden; keine Interaktion COMT*Rauchen bez. präfrontaler Aktivität
- Keine Assoziation zur Häufigkeit des Rauchens
- Assoziation mit **Sensation Seeking** Verhalten (Frauen); Keine Interaktion von COMT*Rauchen bez. Sensation Seeking

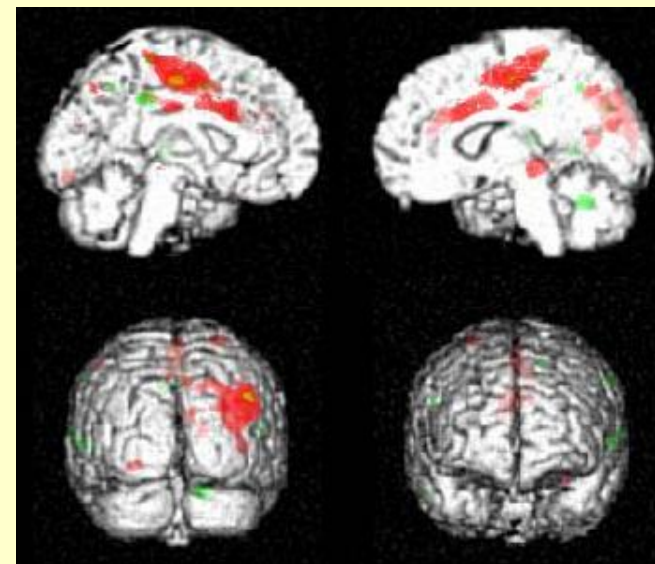
- **Alpha4 beta2 nACh:**

- Assoziation zu **Aufmerksamkeitsnetzwerken** (fMRI; EEG unklar)
- Mögliche Assoziation zur **Häufigkeit des Rauchens**
- Mögliche Assoziation zu **Sensation Seeking** Verhalten
- Keine Assoziation zu kognitiven Tests (geringe Fallzahl)
- Mögliche Assoziation zur Diagnose **Schizophrenie**

Nikotin: Bedeutung für psychiatrische Störungen und Hirnfunktion/struktur

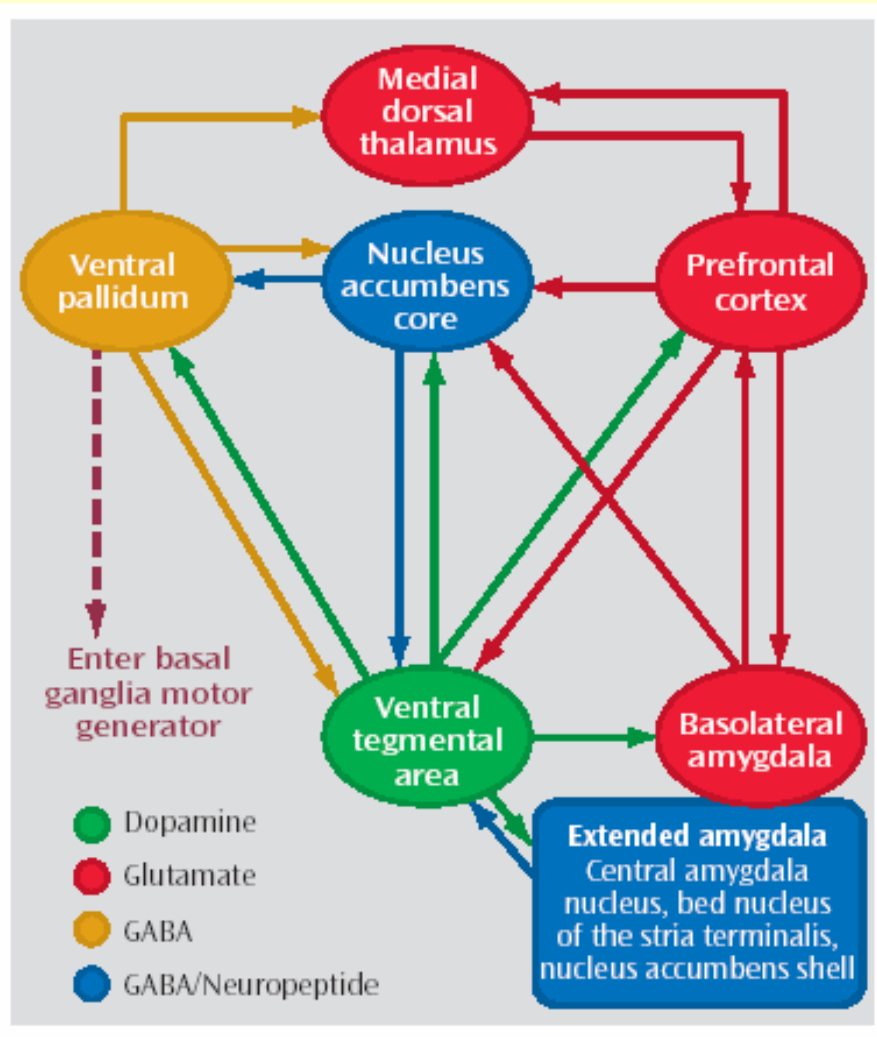


13 Raucher vs. 13 nie-Raucher
(3-tesla 1H-MRS) *t=2.435; p=0.023

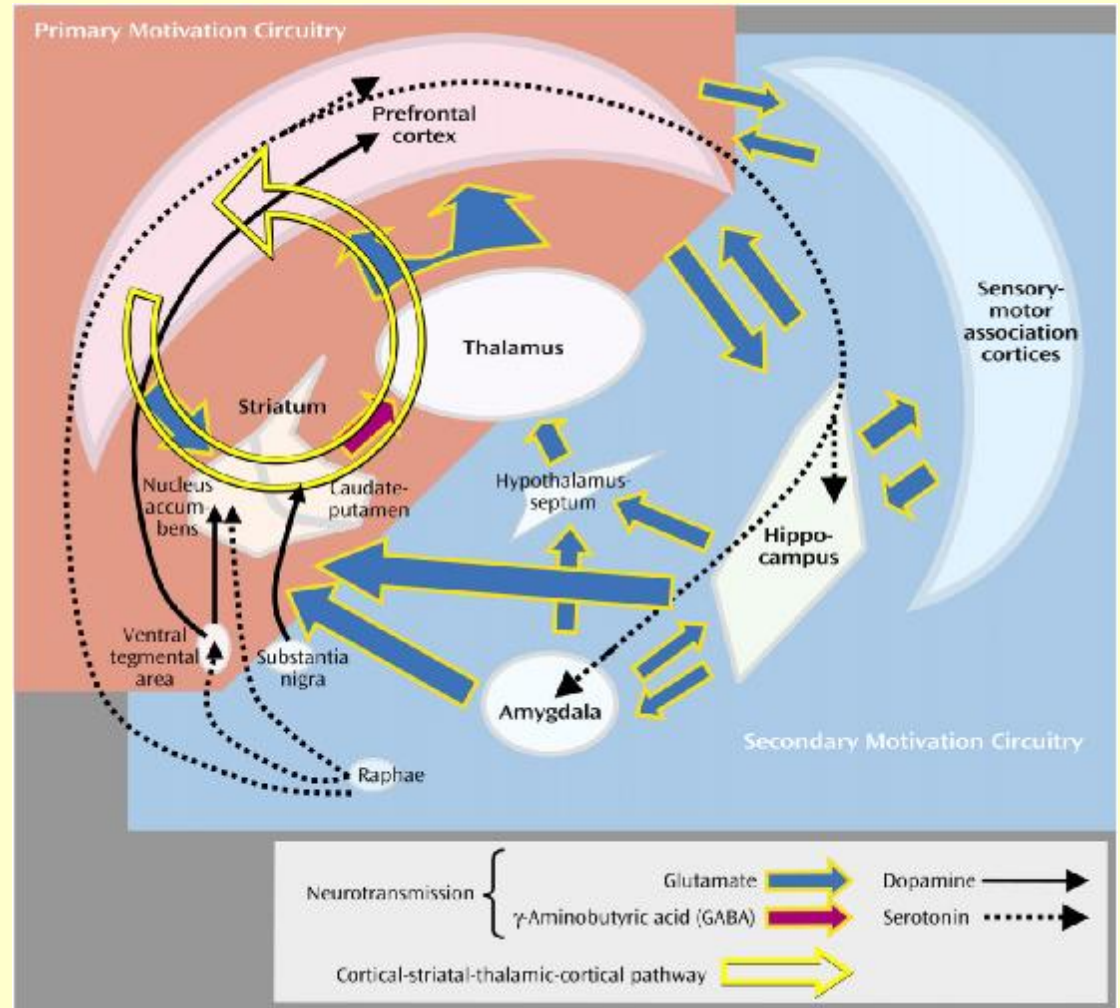


17 Raucher vs. 23 Nie-Raucher
(3-tesla voxel based morphometry)

Rot: Volumen graue S.
Grün: Dichte graue S.



Kalivas & Volkow, 2005



Chambers et al., 2003

Fragen und Perspektiven

- § **kausaler Zusammenhang (a priori vs. a posteriori)**
- § **Einflüsse durch die Umwelt (Alkohol, Kaffee,...)**
- § **Einflüsse durch die Genetik (Nikotinrezeptoren, ...)**
- § **akute vs. chronische Effekte des Rauchens**
- § **Nikotin vs. andere Inhaltsstoffe des Zigarettenrauches**
- § **...**



Fragen und Perspektiven

- § **kausaler Zusammenhang (a priori vs. a posteriori)**
- § **Einflüsse durch die Umwelt (Alkohol, Kaffee,...)**
- § **Einflüsse durch die Genetik (Nikotinrezeptoren, ...)**
- § **akute vs. chronische Effekte des Rauchens**
- § **Nikotin vs. andere Inhaltsstoffe des Zigarettenrauches**
- § ...



- **Nach Alkoholentgiftung: Anstieg von Kaffee- und Süßigkeitenkonsum; Rauchverhalten gleichbleibend**





**Daniel Senkowski
Lothar Müller
Damaris Opitz
Robert Sarrazin
Jeff Bierbrauer
Katrin Charlet
Irina Reimann
Burkhard Fragl
Katrin Harms
Axel Köhler
Daniela Kronfeldt
Monica Martinez Diaz
Christian Mai
Renata Muchtiewa**

**Susanne Prinz
Andres Neuhaus
Johannes Rentzsch
Johannes Rahm
Patrik Roser
Susanne Schubert
Jürgen Schunter
Annika Seifner
Katharina Soppa
Isabell Becker
Henriette Hassloff**

**A. Heinz
J. Reuter
B. Schott
C. Montag
M. Voss
T. Götz
J. Würfel
P. Schlattmann
H. Dorn
M. Bajbouj
R. Hellweg
P. Kalus
T. Kienast**

**G. Winterer
J. Wrase
U. Lang
T. Sander
M. Staedtgen**

**PTB
F. Schubert
R. Brühl
F. Seifert
B. Ittermann
L. Trahms
M. Burghoff**

Lang UE, Gallinat J, Kuhn S, Jockers-Scherübl MC, Hellweg R (2002): Nerve Growth Factor and Smoking Cessation. *Am J Psychiatry* 159(4): 674-675

Gallinat J, Kunz D, Lang UE, Kalus P, Juckel G, Eggers J, Mahlberg R, Staedtgen M, Wernicke C, Rommelspacher H, Smolka MN (2005): Serotonergic effects of smoking are independent from the human serotonin transporter gene promoter polymorphism: Evidence from auditory cortical stimulus processing *Pharmacopsychiatry* 38: 158-160

Neuhaus AH, Bajbouj M, Kienast T, Kalus P, von Haebler D, **Winterer G, Gallinat J (2006):** Persistent dysfunctional frontal lobe activation in former smokers. *Psychopharmacology* 186(2): 191-200

Gallinat J, Meisenzahl E, Jacobsen, LK, Kalus P, Bierbrauer J, Kienast T, Witthaus H, Leopold K, Seifert F, Schubert F, Staedtgen M (2006): Smoking and structural brain deficits: A volumetric MR investigation. *Eur J Neurosci* 24: 1744-1750

Gallinat J, Lang UE, Jacobsen LL, Bajbouj M, Kalus P, von Haebler D, Seifert F, Schubert F (2007): Abnormal hippocampal neurochemistry in smokers: Evidence from proton magnetic resonance spectroscopy at 3 tesla. *J Clin Psychopharmacol* 27(1): 80-84

Lang UE, Sander T, Lohoff F, Hellweg R, Bajbouj M, Winterer G, Gallinat J (2007): Association of the met66 allele of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) with smoking *Psychopharmacology* 190(4): 433-439

Gallinat J, Schubert F (2007): Regional cerebral glutamate concentrations and chronic tobacco consumption. *Pharmacopsychiatry* 40(2): 64-67

Winterer G, Musso F, Konrad A, Vucurevic G, Stoeter P, Sander T, Gallinat J (2007): Association of attentional network function with exon 5 variations of the CHRNA4 gene *Hum Mol Genet* 16(18):2165-2174

Gallinat J (2009): Nicotine dependence. Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease. Springer, New York, in press