



Ein neues nationales Schwerpunktprogramm der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)



Nikotin: Molekulare und Physiologische Mechanismen im Zentralen Nervensystem

Georg Winterer

Zusammenfassung

Der Senat der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) hat 2005 die Einrichtung des nationalen Schwerpunktprogramms „Nikotin: Molekulare und physiologische Mechanismen im zentralen Nervensystem“ (SPP1226) beschlossen. Als Laufzeit sind sechs Jahre vorgesehen. Mittlerweile wurden von 50 zur Förderung eingereichten Teilprojekte insgesamt 16 durch ein internationales Expertengremium im „Peer-Review“-Verfahren für eine Förderung – in Höhe von 5 Millionen für die erste Förderperiode von drei Jahren – ausgewählt. Das Schwerpunktprogramm beinhaltet grundlagenwissenschaftliche sowie klinische Projekte (Translational Neuroscience). Tier- und Zellmodelle sind dabei ebenso relevant wie genetische Untersuchungen zur Identifikation erblicher Risikofaktoren, Projekte zur Erstellung und Ergänzung einer großen Multi-Zenter-Datenbank mit standardisierter Datenerhebung in der Allgemeinbevölkerung und in relevanten Patientengruppen, statistische Projekte zur Methodenentwicklung für die Handhabung komplexer Daten aus der Biomedizin und zu Krankheitsverläufen sowie Studien zur Bildgebung und Physiologie (Endophänotypisierung). Durch eine entsprechende Kombination von Forschungsansätzen soll dabei ein zentrales Ziel des Schwerpunktprogramms, nämlich die genetische und klinische Heterogenität der Nikotinabhängigkeit zu verstehen, erreicht werden.

Ziel und Zweck des Forschungsprogramms

Ein Drittel aller Erwachsenen weltweit sind Raucher (World Health Organization 1997) und im Jahr 2000 verursachte Rauchen etwa 2.5 Millionen Todesfälle in den Industrienationen (19% der Mortalität bei Erwachsenen) (Ezzati und Lopez 2003). Ein besseres Verständnis der zentralnervösen Effekte von Nikotin ist daher aus medizinischer und gesundheitspolitischer Sicht sehr zu wünschen. Das DFG-Schwerpunktprogramm möchte diesem Ziel durch ein Netz aus Grundlagenforschung und klinischer Forschung näher kommen.

Im biopsychologischen Modell der Nikotinabhängigkeit wird davon ausgegangen, dass die hochgradig abhängigkeits erzeugende Wirkung von Nikotin zu einem beträchtlichen Anteil in der neurobiologischen Disposition zur Abhängigkeitsentwicklung verankert ist. Dabei liegt die Vorstellung zugrunde, dass Nikotinabhängigkeit als komplexe, polygene Störung in Wechselwirkung mit Umweltfaktoren zu begreifen ist. So legen Zwillings- und Adoptionsstudien nahe, dass die Erbllichkeit

für Nikotinabhängigkeit im Bereich von 59% bei Männern und 46% bei Frauen liegt (Li et al. 2003; Vink et al. 2005). Von Bedeutung ist auch, dass die Nikotinabhängigkeit kein einheitliches Phänomen darstellt, sondern dass verschiedene Raucher aus unterschiedlichen Gründen Nikotinmissbrauch betreiben (Heterogenität der Erkrankung). Beispielsweise fanden Konkordanzanalysen unter Verwendung verschiedener Maße zur Erfassung der Nikotinabhängigkeit (Konsumfrequenz/Menge, Fagerström - Test der Nikotinabhängigkeit, diagnostische Kriterien der Nikotinabhängigkeit etc.), dass die unterschiedlichen Maße teilweise voneinander unabhängige Aspekte der Nikotinabhängigkeit erfassen (Moolchan et al. 2002; Hughes et al. 2004; Furberg et al. 2005). Alkoholkonsum, bestimmte Life Style - und Umweltfaktoren, Persönlichkeitsmerkmale wie z.B. Abhängigkeit von belohnenden Verstärkern und schließlich psychiatrische Störungen (Dual Diagnosis: z.B. Depression, Aufmerksamkeitsstörung, Schizophrenie) sind teilweise unabhängig voneinander mit Nikotinabhängigkeit korreliert (z.B. Hertling et al. 2005; Whalen et al. 2002; Rukstalis et al. 2005). Ei-

nige der letzt genannten Faktoren können sich außerdem während der Abstinenz verändern (z.B. Gewichtszunahme, Appetit, depressive Stimmung, erhöhte Stressanfälligkeit, kognitive Defizite, Schlafstörungen etc.), was wiederum einen Rückfall provozieren kann. In vorangegangenen genetischen Studien der Nikotinabhängigkeit, wurde diese Heterogenität der Nikotinabhängigkeit üblicherweise nicht berücksichtigt. Dies mag ein Grund dafür sein, dass bislang kein Gen konsistent mit Nikotinabhängigkeit assoziiert werden konnte (Mangel an statistischer Power).

In dem gerade begonnenen Schwerpunktprogramm der DFG wird die Heterogenität der Nikotinabhängigkeit sowohl in den grundlagenwissenschaftlichen als auch klinischen Forschungsprojekten berücksichtigt werden. Beispielsweise geschieht dies in den klinischen Studien unter Verwendung der so genannten Endophänotypisierungsstrategie (Winterer et al. 2005) (Abbildung 1). Bei diesem Forschungsansatz werden nicht nur Gene von (abhängigen) Rauchern und Nichtrauchern verglichen, sondern auch nikotinabhängigkeitsbezogene neurobiologische Phänotypen wie z.B. Craving, kognitive Veränderungen, stressbezogene hormonelle Veränderungen etc. (sekundäre Endpunkte). Unter anderem wird durch die Anwendung dieser Forschungsstrategie erwartet, dass ein besseres Verständnis der neurobiologischen Mechanismen einschließlich der Beteiligung einzelner Gene (sowie deren Interaktion mit Umweltfaktoren) der Nikotinabhängigkeit resultiert. In diesem Zusammenhang ist es dabei von besonderer Bedeutung, dass komplementär zu und in enger Abstimmung mit den klinischen Studien experimentelle, grundlagenwissenschaftliche Studien durchgeführt werden (Translational Neuroscience) (Abbildung 2). Zwar liegt während der ersten Förderperiode das Schwerkgewicht auf klinischen Forschungsprojekten, es ist aber beabsichtigt, dass während der zweiten Förderperiode grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen erheblich stärker berücksichtigt werden. Dabei sollen auf der Basis der in den klinischen Studien gewonnen Erkenntnisse zu den zentralen neurobiologischen Systemmechanismen der Nikotinabhängigkeit, die beteiligten Gene identifiziert und näher charakterisiert werden bzw. diese z.B. in transgenen Zell- bzw. Tiermodellen experimentell auf ihre Funktionseigenschaften überprüft werden.

Es werden folgende Themenbereiche bearbeitet werden:

1. Molekulargenetische Mechanismen der Nikotinabhängigkeit, auch mit Berücksichtigung von Gen-Umwelt-Interaktion.

2. Klinische Charakterisierung (Phänotypisierung) großer Multi-Zenter-Stichproben aus der Allgemeinbevölkerung und von neuropsychiatrischen Patienten mit Berücksichtigung von Veränderungen während des Entzugs und Bestimmung von Risikofaktoren für den Rückfall.
3. Funktionelle Analysen der physiologischen Effekte von Nikotin und Nikotinentzug im Gehirn durch Bildgebung und endokrinologische Studien.

Im Einzelnen wurden folgende Projekte in das Schwerpunktprogramm aufgenommen:

Koordinationsprojekt:

Nikotin: Molekulare und physiologische Effekte im zentralen Nervensystem

Prof. Dr. med. Georg Winterer, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Grundlagenwissenschaftliche Forschungsprojekte:

Identifizierung funktioneller nAChR Varianten und ihre Rolle bei Nikotinabhängigkeit, Schizophrenie und Epilepsie

Prof. Dr. Ortrud Steinlein, Institut für Humangenetik, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. Daniel Bertrand, Department des Neurosciences fondamentales, Université de Genève

Nikotin, synaptische Plastizität und Abhängigkeit: Molekulare Mechanismen der Nikotin-induzierten funktionellen Aufregulation des nACh Rezeptors alpha4beta2

Priv.-Doz. Dr. Karl-Heinz Braunewell, Neurowissenschaftliches Forschungszentrum, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Die Rolle des Cannabinoid-Rezeptors CB1 in der Nikotinabhängigkeit

Prof. Dr. Beat Lutz, Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Klinische Forschungsprojekte:

Genetik der Nikotinabhängigkeit: Klinische und neurobiologische Phänotypen in einer multizentrischen Fall-Kontrollstudie

Prof. Dr. med. Georg Winterer, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

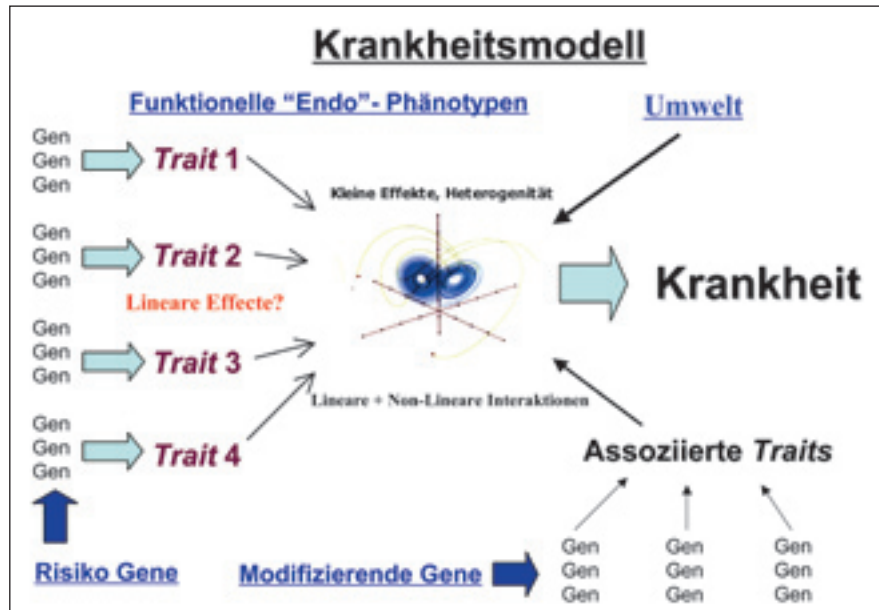


Abb.1: Schematische Illustration der Komplexität der Molekulargenetik neuropsychiatrischer Erkrankungen. Risikogene interagieren mit modifizierenden Genen (z.B. Geschlecht determinierenden Genen), Umweltfaktoren und zufälligem "Rauschen". Das Zusammenspiel ergibt auf der Systemebene Funktionsstörungen im Zentralen Nervensystem (Endophänotypen) und schlussendlich Störungen im Verhalten (z.B. Nikotinabhängigkeit). Bei genetischen Untersuchungen bietet es sich an, Endophänotypen zu untersuchen weil: 1) Endophänotypen näher am biologischen Substrat (Gene) sind, wodurch aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität die statistische Power genetischer Untersuchungen erhöht werden kann, 2) ein besseres neurobiologisches Verständnis der genetischen Effekte resultiert und 3) die Modellierung im transgenen Tiermodell erleichtert werden kann.

Prof. Dr. Thomas Wienker, Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Prof. Dr. Falk Kiefer, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit

Priv.-Doz. Dr. Michael Wagner, Klinik und

Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Prof. Dr. Ger Gründer, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Gallinat, Klinik

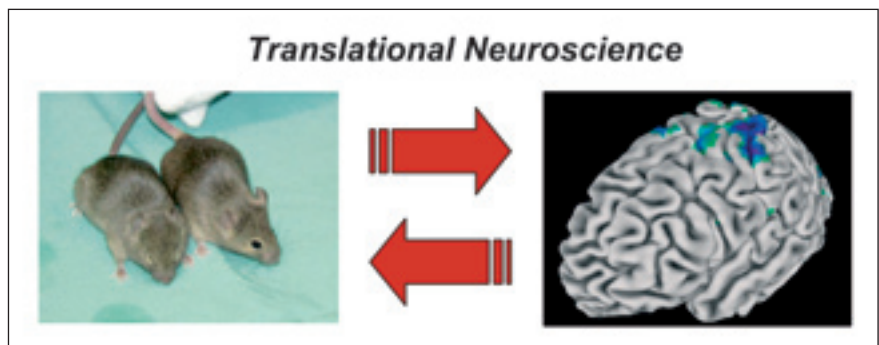


Abb. 2: Der Vorteil der so genannten Translational Neuroscience ist wechselseitig: Die biomedizinische Grundlagenwissenschaft kann dem klinischen Forscher wertvolle Hinweise dafür liefern, welche molekularen bzw. physiologischen Mechanismen und deren genetische Determinierung bei einer bestimmten Störung (z.B. Nikotinabhängigkeit) von Bedeutung sein könnte. Umgekehrt erlaubt aber auch die Verwendung von transgenen Tier- oder Zellmodellen die experimentelle (beim Menschen kaum mögliche) Überprüfung (Validierung), ob z.B. ein zuvor in klinischen Untersuchungen gefundenes Risikogen tatsächlich für eine bestimmte Störung (z.B. Nikotinabhängigkeit) von (funktioneller) Relevanz ist.



und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. med. Anil Batra, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Assoziierte Zentren:

Dr. habil. Thomas Sander/Prof. Dr. Peter Nürnberg, Cologne Center for Genomics (CCG), Universität zu Köln

Dr. Norbert Thürauf, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Friedrich-Alexander-Universität Nürnberg-Erlangen

Dr. Stefan Cohrs/Priv.-Doz. Dr. Rodenbeck, Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Georg-August-Universität Göttingen

Analyse neuer Kandidatengene der Nikotinabhängigkeit anhand einer Genomweiten Assoziationsstudie

Priv.-Doz. Dr. med. Norbert Dahmen, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Prof. Dr. med. Georg Winterer, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Dr. Dan Rujescu, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. Andreas Gal, Institut für Human-genetik, Zentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. Heinz-Erich Wichmann, Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF), Institut für Entwicklungs-genetik, Oberschleißheim

Genetische Faktoren und Gen-Umwelt-Wechselwirkungen permanenter Abstinenz bei stark abhängigen Rauchern: Retrospektive Kohortenanalysen von 1.553 stark abhängigen Rauchern

Prof. Dr. Hermann Brenner, Deutsches Krebsforschungsinstitut Heidelberg, Abt. für Klinische Epidemiologie und Altersforschung

Aufmerksamkeitsnetzwerk, Nikotinabhängigkeit und nACh alpha4beta2 Rezeptor Genotyp bei Gesunden und schizophrenen Patienten

Prof. Dr. med. Georg Winterer, Institut für Medizin, Helmholtz Forschungszentrum Jülich/Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

lich/Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Prof. Dr. med. Gereon Fink, Institut für Medizin, Helmholtz Forschungszentrum Jülich/Neurologische Klinik der Universität zu Köln

Dopamin Metabolismus bei Nikotinabhängigkeit: [18F]FDOPA-PET und fMRT Studien bei rauchenden und entgifteten Personen

Prof. Dr. med. Gerhard Gründer, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Prof. Dr. Udalrich Büll, Klinik für Nuklearmedizin, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Prof. Dr. med. Thilo Kircher, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Dr. Dirk Leube, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Dr. med. Ingo Vernaleken, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Effekte von Geschlecht und Nikotinabhängigkeit auf die Funktion der Amygdala (Mandelkern) beim Menschen während sozialer Interaktion

Dr. Rene Hurlemann, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Risiko-Prädiktion der Nikotinabhängigkeit auf der Basis der Untersuchung individueller Grenzen kortikaler Neuroplastizität beim Menschen

Dr. Michael Nitsche, Abt. für klinische Neurophysiologie, Georg-August-Universität Göttingen

Dr. Nicolas Lang, Abt. für klinische Neurophysiologie, Georg-August-Universität Göttingen

Prof. Dr. Walter Paulus, Abt. für klinische Neurophysiologie, Georg-August-Universität Göttingen

Beendigung des Nikotinmissbrauchs und Entzugserscheinungen: Veränderungen neuroendokriner Parameter als Rückfallprädiktoren

Prof. Dr. Dieter Riemann, Abt. für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg

Priv.-Doz. Dr. Andrea Rodenbeck, Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Georg-August-Universität Göttingen

Dr. med. Stefan Cohrs, Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Georg-August-Universität Göttingen

Prof. Dr. med. Stefan Andreas, Fachklinik für Lungenerkrankungen, Immenhausen

Nikotineffekte auf emotionale und motivationale Verarbeitung

Dr. Michael Smolka, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim

Dr. Alexander Diehl, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim

Ein stereospezifisches chemosensorisches Modell zur Analyse der Nikotinwahrnehmung und sensorisch induziertem „Craving“

Dr. Norbert Thürauf, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. Stefan Bleich, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Dr. Thilo Hammen, Radiologisches Institut, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. Johannes Kornhuber, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Nikotineffekte auf Endophänotypen der Schizophrenie

Priv.-Doz. Dr. Michael Wagner, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Dr. Christian Schütz, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Nikotineffekte auf soziale Kognition und sozialen Stress bei Schizophrenie

Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Wölwer, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Prof. Dr. med. Georg Winterer, Institut für Medizin, Helmholtz Forschungszentrum Jülich/Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Weitere Informationen zum DFG-Schwerpunktprogramm finden Sie auf der Website www.nicotine-research.com.

Literatur

- Ezzati, M. und Lopez, A.D. (2003): Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 362: 847–852.
- Furberg, H., Sullivan, P.F., Maes, H., Prescott, C.A., Lerman, C., Bulik, C. und Kendler, K.S. (2005): The types of regular cigarette smokers: A latent class analysis. *Nicotine Tobacco Research* 7: 351–60.
- Hertling, I., Ramskogler, K., Dvorak, A., Klingler, A., Saletu-Zyhlarz, G., Schoberberger, R., Walter, H., Kunze, M. und Lesch, O.M. (2005): Craving and other characteristics of the comorbidity of alcohol and nicotine dependence. *European Psychiatry* 20: 442–450.
- Hughes, J.R., Oliveto, A.H., Riggs, R., Kenny, M., Liguori, A., Pillitteri, J.L. und MacLaughlin, M.A. (2004): Concordance of different measures of nicotine dependence: two pilot studies. *Addictive Behavior* 29: 1527–1539.
- Li, M.D., Cheng, R., Ma, J.Z. und Swan, G.E. (2003): A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction* 98: 23–31.
- Moolchan, E.T., Radzins, A., Epstein, D.H., Uhl, G., Gorelick, D.A., Cadet, J.L. und Henningfield, J.E. (2002): The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence and the Diagnostic Interview Schedule: do they diagnose the same smokers? *Addictive Behavior* 27: 101–113.
- Rukstalis, M., Jepsen, C., Patterson, F. und Lerman, C. (2005): Increases in hyperactive-impulsive symptoms predict relapse among smokers in nicotine replacement therapy. *Journal of Substance Abuse and Treatment* 28: 297–304.
- Vink, J.M., Willemsen, G. und Boomsma, D.I. (2005): Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behavior Genetics* 35: 397–406.
- Whalen, C.K., Jamner, L.D., Henker, B., Delfino, R.J. und Lozano, J.M. (2002): The ADHD spectrum and everyday life: experience sampling of adolescent moods, activities, smoking, and drinking. *Child Development* 73: 209–227.
- Winterer, G., Hariri, A.R., Goldman, D. und Weinberger, D.R. (2005): Neuroimaging and human genetics. *International Reviews of Neurobiology* 67: 325–383.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Georg Winterer
 Koordinator des Schwerpunktprogramms
 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 Heinrich-Heine-Universität
 Bergische Landstr. 2, D-40629 Düsseldorf
 Tel.: + 49 (0) 211 922 3495
 Fax: + 49 (0) 211 922 3498
 e-mail: georg.winterer@uni-duesseldorf.de
www.nicotine-research.com

Sonderforschungsbereich 665

Entwicklungsstörungen im Nervensystem

Constance Scharff

Seit Juli 2005 fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) den Sonderforschungsbereich 665 „Developmental Disturbances in the Nervous System“, der von der Charité aus geleitet wird. 15 Forscherteams aus der Einrichtung „Charité – Universitätsmedizin Berlin“, die die Medizin der Freien Universität (FU) und der Humboldt-Universität (HU) umfasst, sowie aus dem Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin (MDC) und dem Institut für Biologie der FU forschen zusammen nach Wegen, Entwicklungsstörungen des Nervensystems aufzuklären.

Forschungsziele und wissenschaftliches Konzept des SFB 665

Langfristiges Ziel des SFB 665 ist es, Kausalzusammenhänge zwischen Mutationen und neurologischen Phänotypen aufzuklären und dadurch eine Basis für zukünftige Verbesserungen therapeutischer Strategien zu schaffen. Der SFB 665 stellt sich diesen Herausforderungen, indem er Grundlagenforscher und Kliniker zusammenbringt, die die Entwicklung des Nervensystems an Tiermodellen erforschen, die Funktionen des Nervensystems auf zellulärer,

biochemischer oder physiologischer Ebene untersuchen und die genetischen Ursachen von Entwicklungsstörungen bei Patienten identifizieren.

Nervenzellen, die das dorsale Horn des Rückenmarks bilden, exprimieren den Transkriptionsfaktor Lbx1 und entstehen in der Maus zwischen dem zwölften und vierzehnten Tag der Embryonalentwicklung. Sie werden als Klasse-B-Neurone bezeichnet. Zwei Subtypen dieser Neurone (dILA und dILB) entstehen in einem Salz- und Pfeffer-Muster. Die dILA-Neurone exprimieren Gene, die für Nervenzellen mit hemmender Funktion typisch sind, während dILB-Nervenzellen einen exzitatorischen Charakter annehmen.

Kooperierende Institutionen

Um molekulare und zelluläre Grundlagen von Entwicklungsstörungen in Tiermodellen einerseits und die Charakterisierung von Entwicklungsstörungen des menschlichen Gehirns andererseits in einen Verständniszusammenhang zu bringen, müssen Grundlagenforscher und Kliniker eng zusammenarbeiten. Die enge Vernetzung der am SFB 665 beteiligten

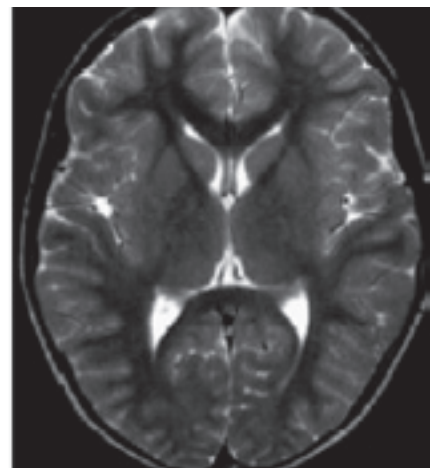
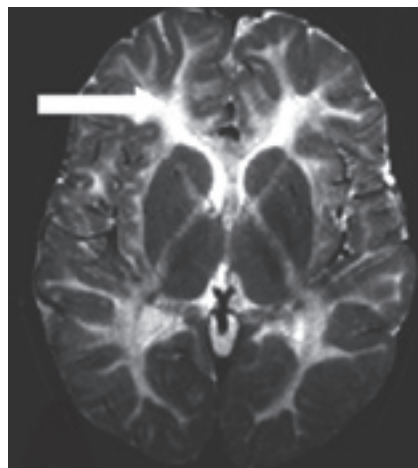


Abb.1: Kernspintomographiebilder des Gehirns eines Patienten mit gestörter Ausbildung der weißen Hirnsubstanz (oben) sowie eines gesunden Kindes (rechte Seite). Die im Bild weiß erscheinenden Bereiche im Gehirn des Patienten weisen auf einen Mangel an weißer Hirnsubstanz hin (siehe Pfeil).