

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

DISSERTATION

Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisleistung
nikotinabhängiger paranoid-schizophrener Patienten
unter dem Einfluss von Nikotinkarenz bzw. -zufuhr
sowie in Abhängigkeit der Affinität ihres Atypischen
Antipsychotikums zum muskarinergen M1-Rezeptor

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Meike Miriam Kohl

aus Bonn

Datum der Promotion: 27.02.2015

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassungen	V
1.1.	Zusammenfassung (deutsch)	V
1.2.	Abstract	VII
2.	Einleitung	1
2.1.	Die schizophrene Erkrankung	1
2.2.	Kognitive Defizite als Kernsymptome der Schizophrenie	1
2.2.1.	Definition kognitiver Defizite und Prävalenz bei Schizophrenie	1
2.2.1.1.	Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit	2
2.2.1.2.	Arbeitsgedächtnis (AG)	3
2.2.2.	Kognitive Dysfunktion und Negativsymptomatik sowie ihre Bedeutung für den schizophrenen Patienten	4
2.2.3.	Kognitive Dysfunktion und Negativsymptomatik unter dem Einfluss von typischen und atypischen Antipsychotika (AP)	4
2.2.4.	„Cognition-enhancing drugs“ und die Rolle neuronaler Netzwerke.....	7
2.3.	Cholinerges Netzwerk und Pathologie bei Schizophrenie	8
2.3.1.	Cholinerge Projektionsbahnen im Zentralen Nervensystem	8
2.3.2.	Neurotransmission im cholinergen Netzwerk auf Rezeptorebene	8
2.3.3.	Nikotinerges System.....	9
2.3.3.1.	nAChR und pathologische Befunde bei Schizophrenie	9
2.3.3.2.	Prävalenz von Nikotinabusus und Rauchverhalten von schizophrenen Patienten	11
2.3.3.3.	Gesundheitliche und soziale Aspekte des Rauchens	12
2.3.3.4.	Raucherentwöhnung schizophrener Patienten	12
2.3.3.5.	Nikotinabhängigkeit schizophrener Patienten – Ursachenforschung.....	13
2.3.3.6.	Nikotin – Struktur, Metabolismus und Effekte	13
2.3.3.7.	Einfluss von Nikotin auf die Kognition schizophrener Patienten und zugrundeliegende neurobiologische Mechanismen.....	14
2.3.3.8.	Interaktion von Antipsychotika (AP) und Nikotin	15
2.3.4.	Muskarinerges System	17
2.3.4.1.	mAChR und pathologische Befunde bei Schizophrenie	17
2.3.4.2.	Psychopathologie, die aus gestörter muskarinerg Neurotransmission beim schizophrenen Patienten resultieren kann.....	17

2.3.4.3. Die Rolle muskarinerger Modulation bei spezifischen kognitiven Prozessen	18
2.3.4.4. Atypische Antipsychotika (AP) als Liganden an mAChR	19
2.3.5. Interaktionen zwischen muskarinerg und nikotinerg modulierten Prozessen	20
2.4. Zusammenfassung und Ziele der Studie	22
3. Material, Methoden und Messinstrumente	24
3.1. Studiendesign	24
3.1.1. Versuchsanordnung.....	24
3.1.2. Multifaktorielles Experiment mit Messwiederholungen	25
3.1.3. Patientenkollektiv	26
3.1.4. Ein- und Ausschlusskriterien	27
3.1.5. Abbruchkriterien.....	28
3.2. Messverfahren und Messinstrumente	28
3.2.1. Sozioökonomische Datenerhebung.....	28
3.2.2. Exploration des Suchtverhaltens	28
3.2.2.1. Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (FTND).....	28
3.2.2.2. Questionnaire on Smoking Urges (QSUG)	29
3.2.2.3. Anamnese bezüglich des Konsums studien-relevanter Substanzen	29
3.2.2.4. Nikotin- und Cotinin-Messungen im Serum	29
3.2.3. Psychopathologie	30
3.2.3.1. Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS).....	30
3.2.3.2. Paranoid-Depressivitäts-Skala (PD-S/D-S)	30
3.2.3.3. Befindlichkeits-Skala (Bf-S)	31
3.2.4. Neuropsychologische Testbatterie.....	31
3.2.4.1. Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWWT-B)	31
3.2.4.2. Kurz-Test für allgemeine Intelligenz (KAI)	31
3.2.4.3. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2	32
3.2.4.4. Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (FAIR)	32
3.2.4.5. Continuous Performance Test - Identical Pairs (CPT-IP)	33
3.2.4.6. Trail Making Test A und B (TMT-A und B).....	34
3.2.4.7. Farbe-Wort-Interferenz-Test nach J. R. Stroop (FWIT)	34
3.2.5. Statistische Auswertung	35
4. Ergebnisse	36

4.1.	Charakteristika des Patientenkollektivs	36
4.1.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs	36
4.1.2.	Intelligenz und Bildung des Patientenkollektivs	37
4.1.3.	Nikotinabhängigkeit des Patientenkollektivs	38
4.1.4.	Klinische Diagnose und Psychopathologie des Patientenkollektivs.....	39
4.1.5.	Antipsychotische Medikation des Patientenkollektivs	40
4.1.6.	Begleitmedikation des Patientenkollektivs	41
4.2.	Einfluss der Nikotinkarenz auf Befindlichkeit, Suchtverlangen und Serumnikotin- bzw. Serumcotininspiegel.....	42
4.2.1.	Befindlichkeits-Skala (Bf-S)	42
4.2.2.	Serumkonzentrationen von Nikotin und Cotinin	44
4.2.3.	Questionnaire on Smoking Urges (QSUG)	45
4.3.	Kognitive Leistungsfähigkeit – Auswertung der Testbatterie	46
4.3.1.	Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2	46
4.3.2.	Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (FAIR)	48
4.3.3.	Continuous Performance Test - Identical Pairs (CPT-IP), Untertest “Symbols” (SFN)	50
4.3.4.	Trail Making Test A und B (TMT-A und B)	53
4.3.5.	Farbe-Wort-Interferenz-Test (FWIT)	54
4.4.	Kognitive Leistungsfähigkeit - Einfluss ausgewählter Faktoren.....	55
5.	Diskussion.....	66
5.1.	Einfluss von Nikotin(-entzug) auf die kognitive Leistungsfähigkeit	70
5.2.	Kognitive Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von der Affinität des atypischen AP zum m1AChR	74
5.3.	Interaktionen zwischen muskarinerg und nikotinerg modulierten Prozessen.....	77
5.4.	Limitationen der Studie	78
5.5.	Abschließende Beurteilung	80
6.	Verzeichnisse	82
6.1.	Verzeichnis der Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge.....	82
6.2.	Verzeichnis der Abbildungen in chronologischer Abfolge	85

6.3.	Verzeichnis der Tabellen in chronologischer Abfolge	86
6.4.	Literaturverzeichnis.....	87
7.	Eidesstattliche Versicherung.....	IX
8.	Danksagung	XI
9.	Curriculum Vitae	XIII

1. Zusammenfassungen

1.1. Zusammenfassung (deutsch)

Hintergrund der Studie: Kognitive Störungen zählen zu den Kernsymptomen der Schizophrenie und sind einer der wichtigsten Faktoren für die langfristige soziale Reintegration Betroffener. Eine zufriedenstellende Verbesserung kognitiver Defizite schizophrener Patienten durch verfügbare Antipsychotika ist derzeit nicht möglich. Bezüglich Funktionsstörungen von Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis (= AuAG) zählen Nikotin- und Muskarin-Rezeptoragonisten zu den erfolgversprechenden „cognition-enhancing drugs“.

Fragestellung: Die Bedeutung des cholinergen Systems für AuAG-Funktion von nikotinabhängigen paranoid Schizophrenen wird anhand folgender drei Fragestellungen untersucht: 1.) Wirkt sich Nikotinentzug negativ und erneutes Zigarettenrauchen positiv auf AuAG-Leistungen aus (Überprüfung der „Nikotin-Selbstmedikationshypothese“)? 2.) Wirken sich atypische Antipsychotika (= aAP) mit antagonistischer Affinität zum muskarinergen M1-Rezeptor nachteilig auf AuAG-Leistungen aus im Vergleich zu solchen ohne Affinität zum M1-Rezeptor? 3.) Bestehen Interaktionen zwischen muskarinerg und nikotinerg modulierten kognitiven Prozessen?

Studiendesign: 30 nikotinabhängige (≥ 10 Zigaretten/Tag) Patienten mit paranoider Schizophrenie absolvierten drei Testsitzungen (T1-3) einer neuropsychologischen Testbatterie an insgesamt zwei Tagen im Abstand von ca. einer Woche (T1 an Tag 1 [Rauchen ad libitum], T2 [Nichtrauchercondition nach 12-stündigem nächtlichen Nikotinentzug] und T3 [Rauchen ad libitum] an Tag 2). Gruppe M1⁻ (n=15) erhielt aAP mit antagonistischer Aktivität am M1-Rezeptor (Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon), Gruppe M1⁰ (n=15) aAP mit fehlender Affinität zum M1-Rezeptor (Amisulprid, Aripiprazol, Risperidon). Vor jeder Testsitzung erfolgte die Messung von Serumnikotin- und Serumcotininspiegeln zur Überprüfung der Compliance.

Ergebnisse: Nikotinentzug (T2) führte nicht zu signifikanten Leistungseinbußen (Ausnahme: CPT-IP SFN Random RP). Die erwartete Leistungssteigerung bei erneuter Nikotinzufuhr (T3) fand sich nur für isolierte Testparameter (CPT-IP SFN Hits RP; d2-Aufmerksamkeitstest). Wegen des ausbleibenden Leistungsknicks (T2) konnte jedoch nicht zwischen dem erwarteten Effekt und einem Lerneffekt differenziert werden. Antagonismus des aAP am M1-Rezeptor (Gruppe M1⁻) beeinflusste einzig die Quote

systematischer Fehler beim CPT-IP (CPT-IP SFN False Alarms) negativ. Diese Fehlerquote war wiederum lediglich in der Gruppe M1⁰ negativ korreliert mit der Nikotinkonzentration.

Schlussfolgerung: 1.) Auch wenn AuAG-Defizite schizophrener Patienten durch Pathologien im cholinergen System mitverursacht sein mögen, scheint ein Antagonismus am M1-Rezeptor durch aAP bei unserer Studienpopulation insgesamt von zu vernachlässigendem Effekt. 2.) Die vorliegende Untersuchung weist kaum Ergebnisse vor, die für eine unbewusste Selbstmedikation kognitiver Defizite sprechen. Da bislang wenige aussagekräftige Studien diese „Nikotin-Selbstmedikationshypothese“ stützen, könnte das hohe Nikotin-Suchtpotential schizophrener Patienten durch andere Faktoren verursacht sein. 3.) M1-Rezeptorantagonisten könnten Nikotineffekte in bestimmten kognitiven Domänen verschleiern.

Zur Einschätzung der Relevanz pathologischer Veränderungen des cholinergen Systems im Hinblick auf kognitive Defizite bei paranoid Schizophrenen und zur Beantwortung der Frage nach Möglichkeiten medikamentöser Einflussnahme sind weitere Studien unerlässlich.

1.2. Abstract

Background: Cognitive deficits are core symptoms of schizophrenia and they determine the long-term outcome with respect to social reintegration. Unfortunately antipsychotics do not improve these deficits sufficiently. Among the promising “cognition-enhancing drugs” are nicotinic and muscarinic receptor agonists.

Objectives: We investigated the impact of cholinergic neurotransmission on the attention and working memory (= AaWM) function of nicotine-dependent paranoid schizophrenics based on three questions: 1.) Does nicotine withdrawal worsen and does smoking reinstatement improve AaWM deficits present in nicotine-dependent schizophrenics (= controlling the “nicotine self-medication-hypothesis”)? 2.) Do newer antipsychotics (= NA = 2nd and 3rd generation) with antagonistic affinity to the M1-receptor affect AaWM function adversely in contrast to those without affinity to the M1-receptor? 3.) Are there interactions between muscarinic and nicotinic modulated neurocognitive processes?

Design: 30 nicotine-dependent (≥ 10 cigarettes/day) paranoid schizophrenics performed three neuropsychological assessments (T1-3): at smoking baseline (T1), one week later after overnight withdrawal (12 hours) under non-smoking conditions (T2) and after smoking reinstatement that same day (T3). Blood samples were taken before each assessment to measure nicotine and cotinine levels. 15 patients (group M1⁻) were treated with NA with antagonistic affinity (Clozapine, Olanzapine, Quetiapine, Ziprasidone), the other 15 patients (group M1⁰) were treated with NA without affinity to the M1-receptor (Amisulpride, Aripiprazole, Risperidone).

Results: Nicotine withdrawal had no adverse effects on AaWM (exception: CPT-IP SFN Random RP); smoking reinstatement resulted in a better cognitive performance in very few isolated parameters (d2-test, CPT-IP SFN Hits RP). However, this increase in performance could not be distinguished from learning effects, since there was no drop in performance under non-smoking conditions. Antagonism of the NA to the M1-receptor (group M1⁻) only had adverse effects on the rate of CPT-IP systematic mistakes (CPT-IP SFN False Alarms). This rate was correlated negatively with the nicotine blood concentration in the other group M1⁰.

Conclusion: 1.) Even though disturbances in cholinergic neurotransmission may be involved in AaWM deficits in schizophrenia, antagonism at the M1-receptor by NA seems mostly of negligible effect for our study population. 2.) We have found barely any

results which indicate an unknowing self-medication of cognitive deficits with nicotine. As only a few convincing studies support the “self-medication hypothesis”, the high nicotine consumption may have other reasons. 3.) Potential nicotine effects could be obscured by antagonism at the M1-receptor.

To evaluate the relevance of pathologic cholinergic neurotransmission for cognition in schizophrenia and to answer the question of potential pharmacotherapy, further research is needed.

2. Einleitung

2.1. Die schizophrene Erkrankung

Der Begriff der Schizophrenie wurde ursprünglich Anfang des 20. Jahrhunderts durch den Schweizer Psychiater Eugen Bleuler geprägt und bezeichnet eine Gruppe von Psychosen aus dem schizophreniformen Formenkreis. Bei der Schizophrenie handelt es sich nach ICD-10 (2009) um eine Erkrankung, die durch eine grundlegende Störung von Wahrnehmung, Denken und Affekt charakterisiert ist. Diese Störung manifestiert sich in Form der sogenannten Positiv- und Negativ-Symptomatik. Zu den Positiv-Symptomen gehören unter anderem Gedankenlautwerden, -eingung, -entzug und Gedankenausbreitung, Wahnvorstellungen und –handlungen sowie Stimmenhören. Die Negativ-Symptomatik äußert sich durch Alogie, Anhedonie, Affektverflachung, Apathie, Asozialität und Aufmerksamkeitsstörungen (Andreasen 1982). Weiterhin unterscheidet man die *primäre* Negativ-Symptomatik (hierzu zählen Alogie und Affektverflachung), die Ausdruck des Krankheitsgeschehens selbst ist, von der *sekundären* Negativ-Symptomatik (dazu zählen Anhedonie, Apathie, Asozialität). Die *sekundäre* Negativ-Symptomatik ist Folge anderer Schizophrenie-Erscheinungen (Schmauß 2002). Zu ihrer Entstehung tragen neben den Positiv- und den *primären* Negativ- Symptomen auch Unter- bzw. Überstimulation sowie eine eventuelle Depression und nicht zuletzt auch Psychopharmaka (s. nächster Abschnitt) bei (Marneros 1997).

In den vergangenen Jahren werden zudem kognitive Störungen gesondert als Kernsymptomatik der Schizophrenie diskutiert (Elvevag and Goldberg 2000).

Der Subtyp der paranoiden Schizophrenie ist gekennzeichnet durch häufige paranoide Wahnvorstellungen, die oft begleitet sind von akustischen Halluzinationen und Wahrnehmungsstörungen. Hingegen fehlen beispielsweise Alogie und Störung von Affekt und Antrieb in großem Umfang.

Der Krankheitsverlauf der Schizophrenie kann chronisch progredient oder episodisch in Schüben verlaufen.

2.2. Kognitive Defizite als Kernsymptome der Schizophrenie

2.2.1. Definition kognitiver Defizite und Prävalenz bei Schizophrenie

Seit langem ist bekannt, dass kognitive Störungen zu den Kernsymptomen der Schizophrenie gehören (Bilder, Lipschutz-Broch et al. 1991; Elvevag and Goldberg

2000; Fuller, Nopoulos et al. 2002; Weickert and Goldberg 2005; Wobrock, Ecker et al. 2009) und häufig bereits im Prodromalstadium der Erkrankung auftreten (Fuller, Nopoulos et al. 2002). Unter kognitiven Störungen versteht man Defizite in der Informationsaufnahme und –verarbeitung sowie der Verarbeitungsgeschwindigkeit (Kircher and Gauggel 2008). Dazu zählen insbesondere die selektive Aufmerksamkeit, die Daueraufmerksamkeit (Lussier and Stip 2001), die Gedächtnis- (Elvevag and Goldberg 2000; Lussier and Stip 2001) und die Exekutivfunktionen (Johnson, Ben Azouz et al. 2009; Wobrock, Ecker et al. 2009).

Da sich die vorliegende Untersuchung insbesondere mit kognitiven Defiziten im Bereich von Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnis-Funktion befasst, werden diese Begriffe im Folgenden definiert:

2.2.1.1. Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit

Broadbent (1958) definierte „Aufmerksamkeit [als einen] Prozess, bei dem eine Reaktion auf bestimmte, nach vorgegebenen Kriterien selektierte, Reize erfolgt, während simultane Umgebungsreize unterdrückt werden“ (*Filtertheorie*). Aus neuropsychologischer Perspektive existieren heute allerdings viele verschiedene Modelle für das Konstrukt der Aufmerksamkeit (Cramon, Mai et al. 1993). Allen diesen Modellen jedoch ist gemein, dass sie die Aufmerksamkeitsfunktion als ein komplexes System erachten, welches der Aufnahme und Sortierung von Wahrnehmungen dient (Cohen 1993; Heubrock and Petermann 2001). Aufmerksamkeit dient nach dieser Information also dazu, durch Selektion relevanter Reize eine effektive Informationsverarbeitung zu ermöglichen (Banich 2004). Dabei umfasst das Konstrukt der Aufmerksamkeit verschiedene Teilaspekte. Posner und Petersen (1990) beispielsweise gliedern die Aufmerksamkeitsfunktion in drei Teilfunktionen:

I.) *Alertness* als ungerichtete Aufmerksamkeit beschreibt die generelle Reaktionsbereitschaft und Wachheit. Sie bildet somit die Voraussetzung für komplexere Aufmerksamkeitsfunktionen wie z.B. die Vigilanz (Daueraufmerksamkeit). Unterschieden werden dabei die tonische und die in Erwartung eines Reizes gesteigerte, die sogenannte phasische, *Alertness*. Auf neuronaler Ebene spielen Noradrenalin-vermittelte Prozesse im frontalen und parietalen Kortex der rechten Hemisphäre eine zentrale Rolle (Witte and Marrocco 1997).

II.) *Die Aufmerksamkeitsausrichtung* in diesem Modell stellt eine selektive, also gezielte, Orientierung der Aufmerksamkeit dar und beinhaltet die Fähigkeit, irrelevante

Reize auszublenden sowie auf relevante Reize zügig und korrekt zu antworten. Eine weitere Gliederung erfolgt nach Posner und Petersen (1990) in drei Subsysteme, nämlich erstens Beachtung des Reizes, zweitens Hinwendung zum Reiz sowie drittens Abwendung vom Reiz. Neuronale Korrelate für die Aufmerksamkeitsausrichtung befinden sich u.a. im posterioren parietalen Kortex, dem superioren Colliculus und dem lateralen Pulvinarkern im posterolateralen Thalamus. Eine wichtige Rolle bei der Vigilanz spielt offenbar das cholinerge System (Friedman 2004).

III.) Die Exekutive Kontrolle umfasst komplexe Abläufe bei der Lösung von Antwort-Konflikten, der Handlungsplanung und der Inhibition. Auf neuronaler Ebene ließen sich vorwiegend dopaminerg vermittelte Prozesse im anterioren cingulären und im lateralen präfrontalen Cortex sowie in den Basalganglien zuordnen (Mobascher and Winterer 2008).

Die **kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit** beinhaltet alles von Wahrnehmung und Aufnahme über die Verarbeitung, Speicherung und die Wiedergabe von Stimuli. Neuropsychologische Testverfahren prüfen stets mehrere Teilbereiche der Aufmerksamkeit, eine reine Untersuchung eines einzelnen Teilaspekts ist nicht möglich (Cramon, Mai et al. 1993).

2.2.1.2. Arbeitsgedächtnis (AG)

Das Konstrukt des Arbeitsgedächtnisses (AG) wurde, verglichen mit anderen Gedächtnisformen wie Kurz- und Langzeitgedächtnis, erst relativ spät von Alan Baddeley (1986) entwickelt. Dem AG wird im Bereich der Gedächtnismodalitäten eine Sonderstellung zugeschrieben, weil es die Voraussetzung für alle höheren kognitiven Leistungen bildet. „Im AG werden Wahrnehmungsinhalte unterschiedlicher Modalitäten für einen begrenzten Zeitraum enkodiert, eingespeichert und bei Bedarf manipuliert, um weiterführenden kognitiven und verhaltensrelevanten Prozessen zur Verfügung zu stehen. Informationen im AG sind lediglich von vorübergehender Relevanz in einem kontinuierlichen Informationsverarbeitungsprozess und unterliegen verhältnismäßig engen Kapazitätsgrenzen (Miyake and Shah 1999).“ Das von Baddeley (1986) entwickelte Modell des AG teilt dieses in drei Subsysteme: die *phonologische Schleife*, den *visuell-räumlichen Skizzenblock* und den *episodischen Speicher*. Eine übergeordnete Kontrollinstanz, die *zentrale Exekutive*, übernimmt eine regulierende und koordinierende Funktion.

Neuroanatomische Korrelate des AG finden sich im Bereich den präfrontalen Cortexes bzw. im Hippocampus (für eine Übersicht siehe bitte Yoon und Okada (2008)).

Neben den Störungen der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktion weisen schizophrene Patienten weiterhin Defizite in nahezu allen Bereichen von Kognition auf - typischerweise mit Testleistungen ein bis zwei Standardabweichungen unterhalb derer gesunder Kontrollen (Bilder, Goldman et al. 2000; Fuller, Nopoulos et al. 2002).

2.2.2. Kognitive Dysfunktion und Negativsymptomatik sowie ihre Bedeutung für den schizophrenen Patienten

Als Ausdruck dieser kognitiven Basisstörung verstehen viele Autoren unter anderem auch die sogenannte *primäre* Negativ-Symptomatik der Schizophrenie, auch wenn Ausmaß und Art der Korrelation zwischen Negativ-Symptomatik und kognitiven Defiziten teils kontrovers diskutiert werden (Berman, Viegner et al. 1997). Eine Gemeinsamkeit beider Konstrukte ist, dass sie im Gegensatz zur Plus-Symptomatik der Schizophrenie, welche meist eine vorübergehende Erscheinung ist, häufig dauerhaft persistieren (Schmauß 2002). Studien haben wiederholt verdeutlicht, dass kognitive Defizite als einer der wichtigsten Faktoren für das klinische Langzeitergebnis sowohl im Hinblick auf das soziale Funktionsniveau (Green 1996; Kircher and Gauggel 2008; Roesch-Ely, Pfueller et al. 2010) als auch die Medikamentencompliance angesehen werden müssen (Barrett, Bell et al. 2004). Für den schizophrenen Patienten bedeuten sie nachweislich eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität (Narvaez, Twamley et al. 2008; Yamauchi, Aki et al. 2008). Eine erfolgreiche langfristige Therapie schizophrener Patienten muss daher auch an der Effizienz der Verbesserung kognitiver Fähigkeiten gemessen werden.

2.2.3. Kognitive Dysfunktion und Negativsymptomatik unter dem Einfluss von typischen und atypischen Antipsychotika (AP)

Nach allgemeiner Auffassung kann durch die bisher verfügbare medikamentöse antipsychotische Therapie keine zufriedenstellende Reduktion kognitiver Störungen erzielt werden (Cannon, Zorrilla et al. 1994; Woodward, Purdon et al. 2005; Goldberg, Goldman et al. 2007). Im Gegenteil, es ist insbesondere für sogenannte *typische* Antipsychotika (AP) (= es handelt sich hierbei definitionsgemäß um klassische Dopamin-D2-Rezeptorantagonisten) häufig eine Verstärkung der kognitiven Defizite

beschrieben worden (Harvey and Keefe 2001; Carpenter and Gold 2002), eine Erscheinung, die als sogenannte *sekundäre* Negativ-Symptomatik bezeichnet wird (Carpenter, Heinrichs et al. 1988). Wichtig scheint in diesem Zusammenhang der Hinweis auf die unter *typischen* AP häufiger auftretenden Extrapyramidalstörungen (EPS), die als ein wesentlicher Faktor für die Verschlechterung Motorik-beanspruchender kognitiver Funktionen diskutiert wird (Medalia, Gold et al. 1988; Strauss, Reynolds et al. 1990). Anticholinergika (= Muscarin-Rezeptorantagonisten) wiederum, die zur Therapie der EPS eingesetzt werden, sind ihrerseits offenbar mit einer Störung kognitiver Funktionen, insbesondere des Gedächtnisses verbunden (Strauss, Reynolds et al. 1990). Eine Metaanalyse von Mishara und Goldberg (2004) zeigte allerdings kürzlich eine Steigerung des Leistungsniveaus in den Bereichen Gedächtnis, Sprache und Wahrnehmung unter *typischen* AP.

Für *atypische* AP (Definition s. nachfolgender Absatz) fanden sich wiederholt Hinweise darauf, dass sie zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen (Lee, Jayathilake et al. 1999; Harvey and Keefe 2001; Bilder, Goldman et al. 2002; Woodward, Purdon et al. 2005).

Atypische AP, auch neuere oder AP der zweiten und dritten Generation genannt, sind eine heterogene Gruppe von Arzneimitteln. Der Begriff des *atypischen* AP wurde unfreiwillig von P. Janssen geprägt, der im Streit mit H. Hippius dem Prototyp dieser neuen Generation von AP, dem Clozapin, die Eigenschaften eines *klassischen* AP absprach. Als Argument hierfür führte Janssen an, dass Clozapin im Gegensatz zu anderen bis dato bekannten AP keine sogenannten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen (EPS) auslöst. Für sehr lange Zeit nämlich glaubte die Wissenschaft an die unweigerliche Verbundenheit zwischen antipsychotischer Wirkung einer Substanz und den mit ihr einhergehenden EPS. Erst viel später konnte gezeigt werden, dass zwar sowohl der antipsychotische Effekt der *klassischen* AP als auch ihre unerwünschten EPS durch eine Blockade von dopaminergen D2-Rezeptoren vermittelt werden, diese D2-Rezeptoren jedoch in verschiedenen Gehirnarealen lokalisiert sind (Grunder, Hippius et al. 2009).

In der Zwischenzeit wurden weitere *atypische* AP mit ganz unterschiedlichen Rezeptorprofilen entwickelt, deren klinische Erprobung neben dem Fehlen von EPS weitere Unterschiede zu den *klassischen* AP zu Tage förderte. So ließen sich bei *atypischen* AP z.B. nicht gekannte Störungen von Lipid-, Glukose- und Hormonstoffwechsel (Prolaktin) beobachten (Newcomer 2007). Bemerkenswerterweise

wurde auch immer wieder über einen positiven Effekt der *atypischen* AP auf die mit der schizophrenen Erkrankung einhergehende Negativ-Symptomatik wie auch die kognitive Dysfunktion berichtet (Bilder, Goldman et al. 2002; Woodward, Purdon et al. 2005) – weshalb in der vorliegenden Untersuchung auch nur schizophrene Patienten mit einer *atypischen* antipsychotischen Medikation eingeschlossen wurden.

Anmerkung:

Da die genannten klinischen Eigenschaften atypischer, also neuerer, Antipsychotika, jedoch einerseits nicht durchweg jeder Substanz dieser Gruppe (in gleichem Maße) zu eigen sind, andererseits auch die pharmakologischen Eigenschaften keine eindeutige Differenzierung zwischen den beiden AP-Klassen zulassen, herrscht bis heute Uneinigkeit über Begriffsdefinition des „*Atypischen*“ der neuen Generation von AP (Schmauß 2002; Grunder, Hippus et al. 2009). Aus diesem Grund fordern einige Autoren, dass der Begriff des *Atypischen* aufgegeben werden sollte, andere empfehlen die Beschränkung der Definition auf die historische Bedeutung, wonach ein *atypisches* AP eine Substanz ist, die keine extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen verursacht. ***In dieser Arbeit wird der Begriff des Atypischen für die derzeit verfügbaren Antipsychotika der 2. und 3. Generation verwendet als Abgrenzung zu den typischen Dopamin-D2-Rezeptorblockern.***

Die wiederholt beschriebene Verbesserung der kognitiven Funktionen unter *atypischen* im Vergleich zu *typischen* AP allerdings werten einige Autoren eher als Lerneffekte oder Abwesenheit anticholinergischer Effekte (Sharma 1999; Carpenter and Gold 2002). Eine Metaanalyse von (Woodward, Purdon et al. 2007) zeigte allerdings kürzlich, dass die Beeinträchtigung kognitiver Leistung unter *typischen* AP (wie z. Bsp. Haloperidol) zwar dosisabhängig ist (Harvey and Keefe 2001), dass jedoch weder diese Dosisabhängigkeit noch die Lerneffekte oder der Einfluss von Anticholinergika ausreichen, die Überlegenheit der *atypischen* gegenüber den *typischen* AP zu erklären. Als ursächlich im Hinblick auf die kognitive Verbesserung durch *atypische* AP wird für einige Substanzen ein antagonistischer Effekt an serotonergen 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2c}- bzw. 5-HT₆-Rezeptoren (Meltzer 1999), ein agonistischer Effekt an serotonergen 5-HT_{1a}-Rezeptoren (Ichikawa, Ishii et al. 2001) sowie eine gesteigerte Neurotransmission von Dopamin und Acetylcholin im präfrontalen Cortex (Kuroki, Meltzer et al. 1999; Ichikawa,

Dai et al. 2002) und im Hippocampus (Shirazi-Southall, Rodriguez et al. 2002) diskutiert (Parada, Hernandez et al. 1997).

Die günstige Beeinflussung kognitiver Defizite betrifft nach derzeitiger Studienlage nicht alle Teilbereiche von Kognition in gleichem Maße: ein Gewinn zeigt sich insbesondere z.B. für Aufmerksamkeitsprozesse. Hingegen sind die Forschungsergebnisse im Hinblick auf die Gedächtnisfunktion widersprüchlich (Meltzer and McGurk 1999). Gegenstand von Kontroversen ist insbesondere das Arbeitsgedächtnis (AG), die Schnittstelle zwischen Aufmerksamkeit, Handlungsplanung und kognitiver Kontrolle (Miyake and Shah 1999). Clozapin, der „Prototyp“ atypischer AP, wirkte sich in einigen Studien an schizophrenen Patienten sowie im Tierexperiment nachteilig auf die Funktion des AG aus (Goldberg and Weinberger 1994; Hoff, Faustman et al. 1996), andere Untersuchungen bieten jedoch Anhalt für eine Verbesserung des visuell-räumlichen Arbeits- (VSWM) (Meltzer and McGurk 1999) und des Referenzgedächtnisses (Hagger, Buckley et al. 1993). Die Auswirkungen der verschiedenen atypischen AP auf das AG sind bisher nicht ausreichend gut charakterisiert.

Alles in allem ist die therapeutische Beeinflussung kognitiver Defizite durch auf dem Markt befindliche AP jedoch in nur sehr begrenztem Umfang möglich (Gray and Roth 2007).

2.2.4. „Cognition-enhancing drugs“ und die Rolle neuronaler Netzwerke

Das Bewusstsein über die Relevanz kognitiver Defizite für den schizophrenen Patienten hat in den letzten beiden Jahrzehnten zu einer umfangreichen Beforschung ihrer Ätiopathogenese geführt (Naber 2008). Vieles weist auf eine Dysregulation kognitiver Prozesse in verschiedenen miteinander in Verbindung stehenden neuronalen Netzwerken hin. Zu den wichtigsten Netzwerken, in denen pathologische Veränderungen gefunden wurden, die mit einer Störung der Kognition bei Schizophrenie vergesellschaftet sind, zählen das dopaminerge, das glutamaterge, das gabaerge, das serotonerge und das cholinerge System (Kircher and Gauggel 2008).

Aufgrund des weiter oben geschilderten begrenzten Therapieerfolges auf dem Markt befindlicher AP auf die kognitiven Defizite schizophrener Patienten sehen einige Autoren die Zukunft erfolgversprechender medikamentöser Strategien anstelle der Entwicklung neuer AP eher in der Entwicklung sogenannter „cognition-enhancing drugs“ (Carpenter and Gold 2002; Goldberg, Goldman et al. 2007), als deren Zielstrukturen in

den letzten Jahren auch immer wieder Rezeptoren des cholinergen Systems diskutiert werden (Friedman 2004).

2.3. Cholinerges Netzwerk und Pathologie bei Schizophrenie

2.3.1. Cholinerge Projektionsbahnen im Zentralen Nervensystem

Cholinerge Projektionsneuronen finden sich physiologischerweise hauptsächlich in zwei Gehirnregionen (für eine ausführliche Darstellung s. bitte Barak (2009)): Die *anterioren* cholinergen Zellgruppen befinden sich zum einen im Bereich des basalen Frontalhirns (Nuclei im medialen Septum und im diagonalen Band) und projizieren zum Hippocampus und Bulbus olfactorius, zum anderen im Nucleus basalis magnocellularis (auch Nucleus basalis Meynert genannt) und projizieren fast in den gesamten Cortex sowie zu den Amygdalae. Der Nachweis von Veränderungen dieser Zellgruppen bei Morbus Alzheimer (Goldberg, Weinberger et al. 1989) und anderen dementiellen Erkrankungen und mit diesen Krankheitsbildern verbundenen kognitiven Defiziten lässt eine wichtige Rolle des cholinergen Systems insbesondere in Bezug auf Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Lernprozesse vermuten (Friedman 2004).

Die *posterioren* cholinergen Zellgruppen finden sich im rostralen Mittelhirn (Mesopons), insbesondere im pedunculo-pontinen tegmentalen Nucleus (PPT) und laterodorsalen tegmentalen Nucleus (LDT), und haben Verbindungen vor allem zum Thalamus, zur ventralen tegmentalen Zone (VTA), zur Substantia nigra (SN) und zur Formatio reticularis (RF). Diese posterioren cholinergen Zellgruppen spielen eine Rolle bei der Regulation von Kognition, Schlaf und Wachheit sowie bei der Ausschüttung von verschiedenen Neurotransmittern, darunter auch Dopamin (DA) und Serotonin (für eine ausführliche Darstellung siehe bitte Barak (2009)).

Weitere cholinerge Zellgruppen finden sich außerdem im Striatum, wo sie als Interneuronen eine Funktion bei der Regulation von Körpergewicht und Motivation besitzen. Die Aufgabe von kleinen cholinergen Zellgruppen in den Nuclei habenulares mediales und dem Nucleus paraventricularis ist bisher nicht geklärt (für eine ausführliche Darstellung s. bitte Barak (2009)).

2.3.2. Neurotransmission im cholinergen Netzwerk auf Rezeptorebene

Der physiologische Neurotransmitter des cholinergen Systems, das Acetylcholin, entfaltet seine Effekte im zentralen Nervensystem an zwei verschiedenen

Rezeptorsubtypen, nämlich den nikotinergen (nAChR) und den muskarinergen (mAChR) Acetylcholin-Rezeptoren.

2.3.3. Nikotinerges System

Nikotinerge Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) sind transmembranöse Kationenkanäle, die aus fünf Untereinheiten (α , β , γ , δ , ϵ) bestehen. Sie sind überwiegend präsynaptisch lokalisiert, kommen jedoch auch auf dem Zelleib und den Dendriten von Nervenzellen vor (Mobascher and Winterer 2008). Sie nehmen Einfluss auf das cholinerge, dopaminerge, glutamaterge, und serotonerge System (Wonnacott, Irons et al. 1989; Mansvelder, van Aerde et al. 2006). Die nAChR können unter dem Einfluss des nicht-physiologischen Liganden Nikotin drei verschiedene Zustandsformen annehmen: in Abwesenheit des Liganden ruhend, nach Bindung vorübergehend aktiviert und schließlich desensibilisiert sein. Von der Vielzahl der nAChR ist eine relevante Rolle im Rahmen der Kognition bisher nur für zwei Subtypen beschrieben: die heterooligomeren Alpha4Beta2-Rezeptoren und die homomeren Alpha7-Rezeptoren (für eine ausführliche Darstellung s. bitte Ochoa et Lasalde-Dominicci (2007)).

2.3.3.1. nAChR und pathologische Befunde bei Schizophrenie

Die *heterooligomeren Alpha4Beta2-Rezeptoren* sind die am häufigsten anzutreffenden nAChR im menschlichen Gehirn. Sie sind im Nucleus interpeduncularis, den Nuclei habenulares mediales und im Thalamus lokalisiert, zu einem geringeren Teil auch in vielen anderen Regionen; darunter auch Cortex, Striatum, Hippocampus und den Nuclei des Mittelhirns (Freedman, Hall et al. 1995). Sie finden sich sowohl prä- als auch postsynaptisch. Diese Rezeptoren sind hochaffin für Nikotin und reagieren auf den Kontakt mit diesem Liganden mit einer zeitabhängigen Desensibilisierung (Dalack, Healy et al. 1998; Mansvelder and McGehee 2002; Quick and Lester 2002). Möglich ist andererseits auch eine „High-affinity desensitization“, d.h. eine Desensibilisierung der Alpha4Beta2-Rezeptoren ohne eine vorhergehende Aktivierung (Giniatullin, Nistri et al. 2005). Da Nikotin im Gegensatz zum physiologischen Liganden, dem Acetylcholin, nicht von der Acetylcholinesterase abgebaut werden kann, wird der Zustand der zeitabhängigen Desensibilisierung durch längere Expositionsdauer gegenüber dem Rezeptor begünstigt (Robinson, Vann et al. 2007). Chronischer Nikotinkonsum führt bei gesunden Rauchern andererseits zu einer Hochregulierung der Alpha4Beta2-Rezeptoren, so dass es trotz vermehrt desensibilisiert vorliegender Rezeptoren in der

Summe wahrscheinlich zu einem Nettogewinn nikotinerger vermittelter dopaminerger Neurotransmission kommt (Wonnacott, Drasdo et al. 1990). Ob die Hochregulierung der Alpha4Beta2-Rezeptoren Folge der wiederholten Desensibilisierung ist, ist Gegenstand der Forschung. Wahrscheinlich bildet sie die Grundlage für die Entwicklung der Nikotinabhängigkeit (Ochoa, Li et al. 1990). Post-mortem-Studien zeigen interessanterweise jedoch eine reduzierte Anzahl von nikotinerger Alpha4Beta2-Rezeptoren im Gehirn schizophrener Patienten (Breese, Lee et al. 2000). Einige Autoren halten es daher für möglich, dass die durch chronischen Nikotinkonsum bedingte Hochregulierung von Alpha4Beta2-Rezeptoren, die bei gesunden Rauchern nachweisbar ist, bei schizophrenen Patienten ausbleibt (Breese, Marks et al. 1997). Denkbar ist andererseits auch, dass der Umfang der Hochregulierung das Ausmaß eines pathognomonisch vorhandenen Rezeptordefizites nicht vollständig ausgleichen kann (Luckhaus, Henning et al. 2011). Für letztere Annahme spricht, dass Anomalitäten der nAChR im Gehirn schizophrener Patienten sich sowohl bei medizierten als auch unmedizierten Patienten finden (Durany, Zochling et al. 2000; Freedman, Adams et al. 2000).

Die *homomeren Alpha7-Rezeptoren*, die sich vorwiegend im Cortex und im Hippocampus finden (für eine ausführliche Darstellung s. bitte Ochoa et Lasalde-Dominicci (2007)), besitzen im Vergleich zu den Alpha4Beta2-Rezeptoren eine niedrigere Affinität zum Nikotin, obwohl diese immer noch höher ist als zu ihrem physiologischen Liganden, Acetylcholin. Die überwiegend präsynaptisch lokalisierten Alpha7-Rezeptoren desensibilisieren erst bei höheren Nikotinkonzentrationen, weshalb bei Nikotinkonzentrationen, wie sie bei Rauchern vorliegen, nur die Alpha4Beta2-Rezeptoren – nicht aber die Alpha7-Rezeptoren - desensibilisiert und hochreguliert vorliegen (Fenster, Rains et al. 1997). Eine Gruppe um H. Luckhaus konnte kürzlich zeigen, dass die Bindung von H3-Nikotin auf B-Lymphoblasten bei schizophrenen Rauchern deutlich reduziert ist im Vergleich zu gesunden Rauchern wie auch zu gesunden und schizophrenen Nichtrauchern. Eine Langzeit-Exposition gegenüber Nikotin steigerte die H3-Nikotin-Bindung nur in dieser ersten Gruppe. Hingegen war die Bindung von H3-Epipatidine (welches nur eine geringe Affinität zu Alpha7-Rezeptoren besitzt) in allen Gruppen gleich, nach Langzeit-Nikotin-Exposition sank diese sogar noch. Die Autoren vermuten daher, dass die zahlenmäßige Differenz der Rezeptorbindungen unter Umständen gerade durch die Alpha7-Rezeptoren bedingt ist. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass Schizophrene Zigaretten stärker inhalieren

als gesunde Raucher und somit höhere Nikotinspiegel als beim gesunden Raucher vorkommen (Olincy, Young et al. 1997; Luckhaus, Henning et al. 2011).

Denn die Vermutung, dass Veränderungen im Bereich der nAChR im Krankheitsprozess der Schizophrenie eine Rolle spielen, stammt von Beobachtungen aus dem klinischen Alltag schizophrener Patienten, wie im Folgenden dargelegt:

2.3.3.2. Prävalenz von Nikotinabusus und Rauchverhalten von schizophrenen Patienten

Es ist allgemein bekannt, dass überdurchschnittlich viele schizophrene Patienten rauchen. Der Anteil der Raucher innerhalb dieser Patientengruppe ist mit 88% nicht nur signifikant höher als in der Normalbevölkerung (20-35%) (Hughes, Hatsukami et al. 1986; Glassman 1993; de Leon, Tracy et al. 2002; Zammit, Allebeck et al. 2003; de Leon and Diaz 2005), sondern auch als in anderen psychiatrischen Patientengruppen, z.B. Patienten mit bipolaren Störungen (Hughes, Hatsukami et al. 1986; Lohr and Flynn 1992; Uçok, Polat et al. 2004). Dies gilt im besonderen Maß für den Subtyp der paranoiden Schizophrenie, für den einige Studien eine Raucherquote von bis zu 90% zeigen konnten (Ziedonis, Kosten et al. 1994; de Leon, Tracy et al. 2002). Nikotinabhängigkeit ist zudem die häufigste komorbide Substanzabhängigkeit bei Schizophrenie (McCreadie 2002; Ziedonis, Williams et al. 2003), und diese Komorbidität ist unabhängig von anderweitigem Drogenkonsum, antipsychotischer Medikation oder Behandlungsumgebung (de Leon, Tracy et al. 2002).

Erwiesen ist auch, dass nicht nur der Anteil an Rauchern unter schizophrenen Patienten höher ist (Hughes, Hatsukami et al. 1986), sondern auch die durchschnittlich konsumierte Zigarettenanzahl pro Tag. In einer Untersuchung von Olincy et al. (1997) zeigte sich, dass Schizophrene stärkere Zigaretten bevorzugen und tiefer inhalieren. In einer prospektiven Kohortenstudie mit jungen Männern fand sich eine höhere Rate an Rauchern in der Gruppe, die später an Schizophrenie erkrankte als in der Gruppe der gesund gebliebenen Kontrollen. Dies legt die Vermutung nahe, dass komorbides Rauchen mit dem der Schizophrenie zugrunde liegenden Krankheitsprozess verknüpft sein könnte (Weiser, Reichenberg et al. 2004). In einer anderen Studie an über 50.000 jungen schwedischen Männern, die vom 19. Lebensjahr an über einen Zeitraum von 27 Jahren untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Nikotinkonsum die Wahrscheinlichkeit, an einer Schizophrenie zu erkranken, linear

abnahm. Diese lineare Funktion jedoch ließ sich erst ab dem fünften Untersuchungsjahr nachweisen. Vom ersten bis fünften Jahr des Untersuchungszeitraumes erkrankten mehr Raucher an Schizophrenie (Zammit, Allebeck et al. 2003). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass der überwiegende Teil der später an Schizophrenie erkrankten Patienten bereits im Prodromalstadium der Schizophrenie vermehrt Nikotin konsumiert. Einige Autoren glauben daher sogar, Nikotin könne im Hinblick auf den Ausbruch einer Schizophrenie ein eigenständiger protektiver Faktor sein (de Leon, Dadvand et al. 1995; Zammit, Allebeck et al. 2003).

2.3.3.3. Gesundheitliche und soziale Aspekte des Rauchens

Langjähriger chronischer Zigarettenkonsum ist erwiesenermaßen mit gravierenden, negativen gesundheitlichen Konsequenzen verbunden. Eine einzige Zigarette enthält neben dem Hauptbestandteil des Tabaks, dem Alkaloid Nikotin, ca. 4000 weitere Suchtstoffe und Kanzerogene (Haustein and Groneberg 2001). Zigarettenrauchen ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung von Arteriosklerose und die hiermit im Zusammenhang stehenden Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, für die Entwicklung einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung sowie nicht-kleinzelliger Bronchialcarcinome (Newcomb and Carbone 1992; Peto, Lopez et al. 1996) – um nur einige wenige Langzeitfolgen zu erwähnen. Vor dem Hintergrund der aktuellen Gesundheitspolitik sind für den schizophrenen Patienten jedoch nicht nur physische, sondern auch soziale Konsequenzen der Nikotinabhängigkeit zu erwarten: die strikte Einschränkung der Möglichkeit, in öffentlichen Räumen zu rauchen, führt bei den krankheitsbedingt ohnehin häufig kontaktarmen Patienten unter Umständen zu einer weiteren sozialen Isolation.

2.3.3.4. Raucherentwöhnung schizophrener Patienten

Raucherentwöhnungsprogramme erwiesen sich bei schizophrenen Patienten in der Vergangenheit im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung als deutlich weniger erfolgreich. So fand sich nicht nur eine höhere Rückfallquote, sondern es ließ sich bei randomisiert kontrollierten Versuchsaufbauten auch keine statistisch signifikante Überlegenheit der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen (Fiore 2000; Felder, Porter et al. 2001; George, Vessicchio et al. 2002; Doolan and Froelicher 2006).

2.3.3.5. Nikotinabhängigkeit schizophrener Patienten – Ursachenforschung

In den vergangenen zwei Dekaden wurden zahlreiche zugrunde liegende mögliche Ursachen für das hohe Suchtpotential schizophrener Patienten diskutiert. Zu nennen sind hier unter anderem Umweltfaktoren und die pathognomonisch bedingte mangelnde Selbstkontrolle, fehlende Intentionalität und Tagesstrukturierung sowie genetische Faktoren (Gilbert and Gilbert 1995; Leonard, Adams et al. 1996; Harrison and Weinberger 2005; Adams and Stevens 2007) und Nebenwirkungen durch die medikamentöse Behandlung der Schizophrenie (Goff, Henderson et al. 1992; Kumari and Postma 2005; Barr, Procyshyn et al. 2008). Auch ein verstärktes Belohnungserleben und eine Veränderung des Stress-Antwort-Systems durch Nikotin (für eine Übersicht s. bitte Mobascher und Winterer (2008)) werden ursächlich vermutet. In den Fokus der Aufmerksamkeit ist in den letzten Jahren insbesondere folgende Frage gerückt: stellt der ausgeprägte Nikotinkonsum schizophrener Patienten eine unbewusste Selbstmedikation der mit der Schizophrenie verknüpften kognitiven Defizite bzw. der hiermit assoziierten Negativ-Symptomatik dar („Selbstmedikationshypothese“) (Hughes, Hatsukami et al. 1986; Weiser, Reichenberg et al. 2004; Kumari and Postma 2005; Sacco, Termine et al. 2005; Dervaux and Laqueille 2008)?

2.3.3.6. Nikotin – Struktur, Metabolismus und Effekte

Nikotin ist das Hauptalkaloid der Tabakpflanze. Es kann dem menschlichen Körper auf unterschiedliche Weise zugeführt werden: transdermal, nasal und typischerweise inhalativ in Form von Zigarettenrauchen. Beim Rauchen werden bis zu 95% des inhalierten Nikotins resorbiert. Nikotin erreicht innerhalb von sieben bis acht Sekunden das Gehirn (Batra 2000). Diese kurze Zeitspanne zwischen Aufnahme und Anfluten spielt insbesondere verhaltenspsychologisch eine wichtige Rolle für die Zigaretten- bzw. Nikotinabhängigkeit (Oldendorf 1992). Die Halbwertszeit des Nikotins beträgt ca. zwei Stunden, unterliegt jedoch individuellen Schwankungen und kann durch regelmäßigen Nikotinkonsum auf eine biologische Halbwertszeit von ca. 30 Minuten reduziert sein. Stündliches Rauchen führt nach der vierten bis fünften Zigarette zu einem Plateau der Serumnikotinkonzentration (Batra 2000). Lediglich 10% des Nikotins werden unmetabolisiert renal eliminiert (Benowitz and Jacob 1985). Der überwiegende Abbau erfolgt zu ca. 80-90% über die Leber, wo Nikotin zu Cotinin und Trans-3'-Hydroxycotinin oxidiert wird. Die Bedeutung des Polymorphismus des Cytochrom Cyp2A6*2 für den Metabolismus von Nikotin ist bisher nicht ausreichend erforscht. Im Gegensatz zu

Nikotin verfügt Cotinin über eine deutlich höhere Halbwertszeit von ca. 20-30 Stunden (Haustein and Groneberg 2001), weshalb eine Messung des Serumcotininspiegels eine Aussage über die Höhe des regelmäßigen Nikotinkonsums zulässt.

Als psychotrop aktives Molekül verfügt Nikotin interessanterweise über ein sogenanntes bivalentes Wirkungsspektrum (Batra 2000), d.h. es kann entspannende und anspannende Wirkung erzeugen. Über die nikotinergeren Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) vermittelt Nikotin als partieller Agonist eine Vielzahl von peripheren (Vasokonstriktion und Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz usw.) und zentralnervösen (Beruhigung, Steigerung der Konzentrationsfähigkeit usw.) Effekten, die durch eine Beeinflussung ganz unterschiedlicher Neurotransmitter- und Hormonsysteme zustande kommen (Balfour and Fagerstrom 1996). Die Auswirkungen von Nikotin bzw. von Cotinin auf die kognitive Funktion schizophrener Patienten werden im nachfolgenden Abschnitt näher erläutert:

2.3.3.7. Einfluss von Nikotin auf die Kognition schizophrener Patienten und zugrundeliegende neurobiologische Mechanismen

Schizophrene Patienten zeigen typischerweise Defizite in den durch Nikotin modulierbaren kognitiven Leistungen. Hierzu zählen in erster Linie das AG (George, Vessicchio et al. 2002; Levin, Bradley et al. 2002), die freie Wiedergabe aus dem Langzeitgedächtnis (Newhouse, Potter et al. 1994) sowie gerichtete Aufmerksamkeit und Daueraufmerksamkeit (Lohr and Flynn 1992; Elvevag and Goldberg 2000). Zahlreiche Studien konnten in der Vergangenheit einen günstigen Einfluss von Nikotin auf die Kognition schizophrener Patienten im Hinblick auf Aufmerksamkeit, Konzentration, Lernen und Gedächtnis belegen (Lohr and Flynn 1992; Dalack, Healy et al. 1998; George, Vessicchio et al. 2002; Sacco, Termine et al. 2005; Smith, Warner-Cohen et al. 2006; Ferrea and Winterer 2009; Moss, Sacco et al. 2009). Passend zu diesen Befunden und im Einklang mit der „Selbstmedikationshypothese“ (Dalack, Healy et al. 1998; Kumari and Postma 2005) fanden andere Untersucher eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß des Nikotinkonsums und der Schwere der Erkrankung (Aguilar, Gurpegui et al. 2005). Ob lediglich die einmalige Applikation von Nikotin kurzfristig zu der erwünschten Leistungssteigerung führt, oder ob auch chronische Nikotinzufuhr trotz der damit einhergehenden Desensibilisierung von nAChR (Benwell, Balfour et al. 1995) dauerhaft Erfolg versprechend ist, wird aktuell diskutiert (Amitai and Markou 2008). Vermutet wird, wie weiter oben dargelegt, dass es über eine

durch chronischen Nikotinkonsum hervorgerufene Erhöhung der cerebralen Alpha4Beta2-Rezeptordichte (Breese, Marks et al. 1997) trotz der Desensibilisierung zu einer Steigerung nikotinerger vermittelter Dopaminausschüttung im präfrontalen Cortex schizophrener Patienten (Wonnacott, Drasdo et al. 1990) und damit zu der beobachteten Verbesserung kognitiver Leistungen kommt (Levin, Wilson et al. 1996; Aguilar, Gurpegui et al. 2005). Im Tierexperiment konnte eine Normalisierung der dopaminergen kortikalen Hypoaktivität und der relativen subkortikalen Hyperaktivität durch Nikotin gezeigt werden (Svensson, Grenhoff et al. 1990). Diese vermehrte Dopaminfreisetzung im präfrontalen Cortex (Mausmodell) (Drew, Derbez et al. 2000; Nomikos, Schilstrom et al. 2000) ist möglicherweise auch verantwortlich für die ebenso verminderte Negativsymptomatik unter Nikotinkonsum (Svensson, Grenhoff et al. 1990). Ein weiterer Erklärungsansatz für die prokognitive Wirkung von Nikotin ist ein gesteigertes Signal-Rausch-Verhältnis in präfrontalen Mikrokreisläufen (Couey, Meredith et al. 2007).

Interessanterweise wird auch die Glutamattransmission im Hippocampus, deren Beeinträchtigung für die defizitären „Gating“-Prozesse (= präattentive Informationsverarbeitung) schizophrener Patienten verantwortlich gemacht wird (Freedman, Coon et al. 1997), nachweislich durch Nikotinzufuhr verbessert (Gray, Rajan et al. 1996). Im Zusammenhang hiermit werden pathologische Veränderungen der nikotinergeren Alpha7-Rezeptoren gesehen (Leonard, Gault et al. 2002).

Eine Interaktion zwischen glutamaterger und nikotinerger vermittelten Reaktionen ist auch deswegen bemerkenswert, weil unter dem Einfluss von N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten (= NMDA-Antagonisten), wie z.B. Ketamin, Symptome beobachtet werden, die den kognitiven Funktionsstörungen bzw. der Negativsymptomatik schizophrener Patienten stark ähneln (Coyle 2006).

Auch für Cotinin, das Abbauprodukt von Nikotin, wurden prokognitive Effekte, wenngleich auch schwächere, im Hinblick auf Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktion beschrieben (für eine ausführliche Übersicht hierzu s. bitte Moran (2012)).

2.3.3.8. Interaktion von Antipsychotika (AP) und Nikotin

Nikotin ist ein Induktor der hepatischen Cytochrom P450 CYP 1A2, weshalb es bei Rauchern zu verstärktem Abbau von Clozapin und Olanzapin kommen kann, welche über dieses Cytochrom abgebaut werden (Kroon 2007). Jedoch keine auf dem Markt

befindlichen Antipsychotika (AP) (weder *typische* noch *atypische*) besitzen signifikante kompetitive Aktivität an nAChR (Minzenberg, Poole et al. 2004), allerdings fanden sich in Tierstudien Hinweise darauf, dass einige AP (getestet: Clozapin, N-Desmethylclozapin, Quetiapin, Haloperidol und Chlorpromazin) eine nicht-kompetitive Inhibition sowohl von nikotinergen Alpha4Beta2- als auch Alpha7-Rezeptoren mit nachfolgender Blockade von cholinerg vermittelter Dopamin- bzw. Acetylcholinfreisetzung bewirken (Grinevich, Papke et al. 2009).

Im Einklang hiermit ließ sich z.B. in einer Studie von Levin, Wilson et al. (1996) durch Nikotinapplikation eine Linderung Haloperidol-induzierter kognitiver Defizite herbeiführen. Auch eine Reduktion der Negativ-Symptomatik, als deren Grundlage man einen verminderten präfrontalen Dopamin-Turnover („*Hypofrontalität*“) vermutet, konnte unter Nikotineinfluss beobachtet werden (Svensson, Grenhoff et al. 1990). Andere Autoren berichteten weiterhin über eine Reduktion Haloperidol-induzierter EPS durch Nikotinapplikation (Anfang and Pope 1997; Yang, Tarn et al. 2005; Barnes, Lawford et al. 2006). Interessanterweise wurde außerdem eine dosisabhängige Zunahme des Nikotinkonsums unter Haloperidoltherapie gefunden (McEvoy, Freudenreich et al. 1995).

Für *atypische* AP hingegen wurde teils (Clozapin, Olanzapin, Aripiprazol) über einen Rückgang des Nikotinkonsums unter Therapie mit diesen Substanzen berichtet (McEvoy, Freudenreich et al. 1995; McEvoy, Freudenreich et al. 1999; Rohsenow, Tidey et al. 2008; Cannady, Weir et al. 2009), teils (Risperidon) konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden (Yoshimura, Kakihara et al. 2008). Für einige *atypische* AP liegen diesbezüglich keine Studien vor.

Der vermehrte Nikotinkonsum unter der Therapie mit *typischen* AP könnte weiterhin auch von der - bei *atypischen* AP ausbleibenden - Hochregulierung von D-Rezeptoren im Nucleus accumbens (Carvalho, Fukushima et al. 2009) herrühren, da jene bei akuter Nikotinzufuhr unter Umständen zu einem ausgeprägteren Belohnungsgefühl führt. Nikotin selbst führt ebenfalls zu einer gesteigerten Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens (Balfour 1982; Gallinat and Schubert 2007) und wirkt auf diese Weise gleichsinnig mit Clozapin (Moghaddam and Bunney 1990). Gleichgerichtete Effekte konnten auch Andreasen et al. (2006) bei der Aufhebung PCP-induzierter (= NMDA-Antagonist) „Gating“-Defizite sowie Rezvani et al. (2008) im Sinne einer Verbesserung von Dizocilpine-induzierten (= NMDA-Antagonist) Aufmerksamkeitsdefiziten durch Nikotin wie Clozapin zeigen. Hingegen beobachteten andere Untersucher entgegen

gerichtete Effekte im Zusammenspiel von Nikotin und *atypischen* AP, d.h. eine Verbesserung medikamentös-induzierter kognitiver Defizite durch Nikotin (Rezvani and Levin 2004; Levin, Petro et al. 2005). So hob beispielsweise Nikotin im Rattenexperiment durch Clozapin bedingte Defizite im AG auf (Addy and Levin 2002). Zusammenfassend ist die derzeitige Studienlage bezüglich der Interaktion von Nikotin und AP widersprüchlich und erfordert weitergehende Forschung auf diesem Gebiet.

2.3.4. Muskarinerges System

Muskarinerge Acetylcholin-Rezeptoren (mAChR) sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Bislang wurden die fünf verschiedenen Subtypen M1-5 identifiziert (für eine ausführliche Darstellung s. bitte Barak (2009)). Die ungeraden (M1, 3, 5) führen über Phospholipase C zu einer Aktivierung von Second Messenger-Prozessen, die geraden (M2 und M4) hingegen regulieren über die Hemmung der Adenylatcyclase Ionenkanäle und wirken überwiegend inhibierend. Die höchste Dichte der postsynaptisch lokalisierten m1AChR und m4AChR findet sich im Neocortex, im Hippocampus, im Striatum und im Nucleus accumbens. m1AChR spielen eine Rolle für Lernen und Gedächtnis (Sellin, Shad et al. 2008). Für die Rezeptoren M2, 3 und 5 ist bisher keine Funktion im Hinblick auf kognitive Prozesse beschrieben. m4AChR wirkt mit bei der Kontrolle von Bewegungsaktivität (Langmead, Watson et al. 2008).

2.3.4.1. mAChR und pathologische Befunde bei Schizophrenie

Bei schizophrenen Patienten wurde eine Reduktion von m1AChR und m4AChR post mortem im präfrontalen Cortex (Mancama, Arranz et al. 2003; Friedman 2004) sowie im Hippocampus, im Nucleus caudatus und im Putamen gesehen (Dean, McLeod et al. 2002). Funktionell bildgebende Studien konnten eine verminderte Anzahl von mAChR im Nucleus caudatus und im Putamen (Holt, Bachus et al. 2005), im Thalamus, im frontalen, temporalen und occipitalen Cortex auch bei unmedizierten schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden zeigen (Raedler, Knable et al. 2003).

2.3.4.2. Psychopathologie, die aus gestörter muskarinergischer Neurotransmission beim schizophrenen Patienten resultieren kann

Das pharmakologische Interesse an mAChR beschränkte sich lange Zeit nur auf den Einsatz von Anticholinergika im Rahmen der Therapie von unerwünschten Nebenwirkungen *typischer* AP. Eine Reduktion von EPS ließ sich beispielsweise durch

Scopolamin und Atropin erreichen, welche antagonistische Aktivität an m1AChR besitzen (Dean, Bymaster et al. 2003). Gleichzeitig wurde unter der Therapie mit muskarinergen Antagonisten jedoch zum einen ein gehäuftes Auftreten von psychotischen Zuständen (Johnstone, Crow et al. 1983), zum anderen eine Verschlechterung der ohnehin bereits gestörten kognitiven Fähigkeiten schizophrener Patienten beobachtet. Interessanterweise sind die unter Anticholinergika auftretenden kognitiven Defizite und psychotischen Symptome schizophrener Patienten vergleichbar mit denen, die bei Morbus Alzheimer- oder Morbus Parkinson-Patienten auftreten. Da diese Erkrankungen mit dem Untergang muskarinerner Zellen einhergehen (Bodick, Offen et al. 1997), wurde eine Involvierung der mAChR auch im Krankheitsprozess der Schizophrenie vermutet (Freedman, Hall et al. 1995; Clarke, Cassidy et al. 2004).

2.3.4.3. Die Rolle muskarinerner Modulation bei spezifischen kognitiven Prozessen

Eine wachsende Anzahl von Studien spricht für eine Bedeutung der mAChR bei der Modulation kognitiver Prozesse (Broks, Preston et al. 1988; Robbins 2002; Ellis, Ellis et al. 2006). So führte beispielsweise Xanomeline, ein potenter Agonist an m1AChR und m4AChR, bei Alzheimer-Patienten zu einer Verbesserung kognitiver Fähigkeiten (Bodick, Offen et al. 1997). Bei therapierefraktären Schizophrenen führte es zusätzlich zu der Verbesserung kognitiver Leistungen auch zu einer Reduktion psychotischer Symptome (Bymaster, Felder et al. 2002). Im Tierexperiment konnte eine Xanomeline-induzierte gesteigerte Dopaminausschüttung präfrontal nachgewiesen werden (Shannon, Rasmussen et al. 2000), die auch unter dem alleinigen M1-Rezeptoragonist AC260584 gesehen wurde (Li, Bonhaus et al. 2007). Bei Gesunden ließen sich außerdem kognitive Einbußen unter Behandlung mit muskarinergen Rezeptorantagonisten, z.B. Scopolamin, beobachten (Frith, McGinty et al. 1989; Little, Johnson et al. 1998), die wiederum von Acetylcholinesterasehemmern antagonisiert werden können (Rupniak, Tye et al. 1997).

Bemerkenswerterweise sind nicht alle kognitiven Bereiche in gleichem Maße durch muskarinerge Modulation beeinflussbar: betroffen sind vor allem die Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktion (Strauss, Reynolds et al. 1990), hier insbesondere das AG (Robbins 2002). Vereinbar mit dieser Tatsache zeigen M1-Knockout-Mäuse in den hippocampal gesteuerten Funktionsbereichen wie Lernen und Gedächtnis keine relevante Beeinträchtigung (Miyakawa, Yamada et al. 2001). Im Gegensatz dazu lassen

sie Defizite erkennen bei Aufgabenstellungen, welche die *Interaktion* von Hippocampus und Cortex erfordern (Anagnostaras, Murphy et al. 2003). In enger Verbindung hiermit wird das Konstrukt des AG gesehen (Green, Ellis et al. 2005; Yoon, Okada et al. 2008). Dass hippocampale Strukturen offenbar unversehrt sind, legt die Vermutung nahe, dass den kognitiven Defiziten eine Störung im Cortex oder im Informationsaustausch dieser beiden Gehirnregionen zugrunde liegt (Scarr and Dean 2008).

Eine gesteigerte Dopaminfreisetzung im Striatum von *m1AChR*-Knockout-Mäusen weist auf die inhibitorischen Effekte bezüglich der Dopaminfreisetzung in diesem Bereich durch Stimulation der m1AChR hin (Gerber, Sotnikova et al. 2001). m4AChR-Knockout-Mäuse weisen eine höhere spontane Bewegungsaktivität auf und sprechen auf eine Behandlung mit Apomorphin (D2-Rezeptor-Agonist) und SKF 38393 (partieller D1-Rezeptor-Agonist) an (Gomez, Zhang et al. 1999). Viele anticholinerge Substanzen, insbesondere in höheren Konzentrationen, können psychotische Zustände auslösen, die denen schizophrener Patienten sehr ähnlich sind (Johnstone, Crow et al. 1983; Clarke, Cassidy et al. 2004). Als Mechanismus wird eine Blockade der im Mesopons befindlichen inhibitorischen m2AChR bzw. m4AChR mit konsekutiv einerseits erhöhter Dopaminausschüttung im Striatum bzw. der Substantia Nigra (SN), andererseits einer vermehrten Aktivierung im Thalamus (Yeomans 1995) vermutet. Eine Besserung der durch antimuskarinerge Substanzen ausgelösten Psychose lässt sich wiederum durch AP erreichen (Perry, Wilding et al. 1978).

Zusammenfassend geht nach aktueller Studienlage die Blockade muskarinerger *M4*-Rezeptoren mit der Induktion von psychotischen Symptomen (und erhöhter Bewegungsaktivität), die Blockade von m1AChR mit dem Auftreten von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefiziten einher (Yeomans 1995; Scarr and Dean 2008).

2.3.4.4. Atypische Antipsychotika (AP) als Liganden an mAChR

Einige atypische AP weisen eine Affinität zu mAChR auf: So ließ sich eine, wenn auch sehr niedrige, *antagonistische* Aktivität am m1AChR für Ziprasidon und Quetiapin nachweisen. Eine relevante *antagonistische* Aktivität an muskarinergen Acetylcholin-Rezeptoren ließ sich bisher allerdings nur für Clozapin und Olanzapin zeigen, obwohl auch für diese beiden Substanzen die Studienlage widersprüchlich ist. So konnten in vitro sowohl für Clozapin als auch für Olanzapin zusätzlich *agonistische* Eigenschaften an den mAChR gefunden werden, welche sich andererseits offenbar in vivo nicht manifestieren – dafür sprechen insbesondere die fehlenden EPS (Bymaster, Felder et

al. 2003). Interessanterweise ist der Hauptmetabolit von Clozapin jedoch, das N-Desmethylozapin (NDMC), ein *Agonist* an m1AChR (Sur, Mallorga et al. 2003) und bewirkt analog zu anderen *m1AChR*-Rezeptoragonisten eine Steigerung von Dopamin- und Acetylcholinausschüttung im präfrontalen Cortex sowie im Hippocampus (Li, Huang et al. 2005). Die andernorts berichtete Verbesserung kognitiver Fähigkeiten unter Clozapin (Meltzer and McGurk 1999) könnte daher möglicherweise auch muskarinerg über Stimulation an m1AChR moduliert sein (Ichikawa, Dai et al. 2002).

Dass die bei schizophrenen Patienten offenbar pathologisch veränderten muskarinerg modulierten Prozesse im Hinblick auf das Auftreten von kognitiven Defiziten im Rahmen der Schizophrenie eine Bedeutung spielen, ist sehr wahrscheinlich (Davis, Hollister et al. 1975). Ob *atypische AP* über mAChR einen *relevanten* Einfluss auf die kognitive Funktion schizophrener Patienten nehmen können, ist bisher noch unklar.

2.3.5. Interaktionen zwischen muskarinerg und nikotinerg modulierten Prozessen

Wie oben anstehend dargelegt, spricht Vieles für eine Involvierung des cholinergen Netzwerkes in den Krankheitsprozess der Schizophrenie. Wenig erforscht allerdings sind Interaktionen innerhalb des cholinergen Systems, also zwischen muskarinerg und nikotinerg modulierten Prozessen (Green, Ellis et al. 2005; Ellis, Ellis et al. 2006). Dennoch finden sich Hinweise darauf, dass nikotinerge und muskarinerge Effekte eine synergistische Wirkung im Hinblick auf die Beeinflussung kognitiver Funktionen besitzen könnten.

So führte beispielsweise bei gesunden Probanden eine gemeinsame Blockade von muskarinergen (Scopolamin) und nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren (Mecamylamin) im Vergleich zur alleinigen Applikation der jeweiligen Substanzen zu stärkeren kognitiven Einbußen des AG (Green, Ellis et al. 2005; Ellis, Ellis et al. 2006) und tendenziell auch des Langzeitgedächtnisses (Little, Johnson et al. 1998; Ellis, Ellis et al. 2006). Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch für Prozesse der frühen Informationsverarbeitung (Erskine, Ellis et al. 2004), der psychomotorischen Funktion und der Daueraufmerksamkeit (Ellis, Ellis et al. 2006). Auch einige Tierstudien stützen die Annahme synergistischer Modulation: So zeigten z.B. Ratten im Labyrinth-Versuch eine stärker beeinträchtigte Entscheidungssicherheit unter kombinierter Blockade beider Rezeptorsysteme als durch rein additive Effekte zu erwarten wäre (Levin, Rose et al. 1990). Interessanterweise fand sich durch die gleichzeitige Inhibition muskarinerg und

nikotinerger Acetylcholin-Rezeptoren eine gesteigerte Desensibilisierung von nAChR in tierischen, myenterischen Neuronen, weshalb die Autoren eine funktional gekoppelte intrazelluläre Signalkaskade als Grundlage für diesen synergistischen Effekt vermuten (Brown and Galligan 2003). Des Weiteren verhinderte der muskarinerge Acetylcholin-Rezeptor-Antagonist Scopolamin eine durch Nikotin erzielte Verbesserung des AG, weshalb Levin und Rose (1991) schlussfolgern, dass Nikotin indirekt als Agonist an mAChR wirken kann, indem es die Freisetzung von Acetylcholin auslöst.

Eine Erhöhung der AcetylcholinKonzentration an der Synapse lässt sich auch durch Acetylcholinesterasehemmer wie z.B. Donezepil erreichen. Allerdings ist eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten schizophrener Patienten nach Applikation von reinen Acetylcholinesterasehemmern nicht sicher belegt (Friedman 2004). Da es sich bei den mit Donezepil untersuchten Patienten sämtlich um Raucher handelte, könnten möglicherweise die weiter oben beschriebenen Anpassungsprozesse bei chronischem Nikotinabusus (Desensibilisierung und Hochregulierung von nAChR) zu einer Ergebnisfälschung geführt haben (Friedman 2004). Andererseits fanden sich unter Galantamine, welches neben der Funktion als Acetylcholinesterasehemmer (Thomsen, Kaden et al. 1991) noch eine Eigenschaft als allosterischer Potentiator an nikotineren Alpha7-Rezeptoren (Maelicke, Schrattenholz et al. 1995) besitzt, eine verbesserte Wortflüssigkeit und eine geringere Fehleranzahl beim Continuous Performance Test (Cornblatt, Lenzenweger et al. 1989; Allen and McEvoy 2002; Friedman 2004).

Zusammenfassend mangelt es derzeit noch an einer ausreichenden Zahl prospektiv randomisierter Studien, so dass eine verlässliche Einschätzung der Relevanz cholinergischer Interaktionen für den Krankheitsprozess der Schizophrenie aktuell nicht möglich ist.

2.4. Zusammenfassung und Ziele der Studie

Kognitive Störungen gehören zu den Kernsymptomen der Schizophrenie (Bilder, Lipschutz-Broch et al. 1991; Elvevag and Goldberg 2000; Fuller, Nopoulos et al. 2002; Weickert and Goldberg 2005; Wobrock, Ecker et al. 2009) und sind einer der wichtigsten Faktoren für das klinische Langzeitergebnis im Hinblick auf das soziale Funktionsniveau betroffener Patienten (Green 1996; Kircher and Gauggel 2008; Roesch-Ely, Pfueller et al. 2010). Eine erfolgreiche medikamentöse Therapie schizophrener Patienten muss daher nicht zuletzt auch an der Effizienz der Reduktion kognitiver Defizite gemessen werden. Nach vorherrschender Auffassung kann durch die bisher verfügbare antipsychotische Therapie keine zufriedenstellende Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit erreicht werden (Cannon, Zorrilla et al. 1994; Woodward, Purdon et al. 2005; Goldberg, Goldman et al. 2007). Zwar zeigten sich für *atypische AP* im Gegensatz zu *typischen AP* wiederholt Hinweise darauf, dass sie zu einer Verbesserung der kognitiven Defizite führen (Lee, Jayathilake et al. 1999; Harvey and Keefe 2001; Bilder, Goldman et al. 2002; Woodward, Purdon et al. 2005); insgesamt ist jedoch die therapeutische Beeinflussung kognitiver Defizite schizophrener Patienten durch verfügbare AP nur in begrenztem Umfang möglich. Aus diesem Grund umfasst die Suche nach Erfolg versprechenden medikamentösen Strategien neben der Entwicklung neuer AP auch die Erforschung sogenannter „*cognition-enhancing drugs*“ (Carpenter and Gold 2002; Goldberg, Goldman et al. 2007), als deren Zielstrukturen u.a. auch immer wieder *Rezeptoren des cholinergen Systems* diskutiert werden (Friedman 2004). Für die zum zentralen cholinergen System gehörenden *nikotinergen (nAChR) und muskarinergen (mAChR) Acetylcholin-Rezeptoren* mehren sich die Hinweise darauf, dass sie Zielstrukturen für eine Behandlung darstellen könnten für ausgewählte Patientengruppen mit ausgeprägten krankheitsimmanenten Kognitionsdefiziten (Bodick, Offen et al. 1997; Bymaster, Felder et al. 2002). Hierzu zählen insbesondere *Störungen von Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisfunktion* (Strauss, Reynolds et al. 1990; Newhouse, Potter et al. 1994; Elvevag and Goldberg 2000; Levin, Bradley et al. 2002; Vessicchio, Termine et al. 2002). Dies sind interessanterweise auch gerade jene kognitiven Bereiche, für die wiederholt eine günstige Beeinflussung durch *atypische AP* postuliert wurde (Meltzer and McGurk 1999). Unter dem *atypischen AP Clozapin*, dessen Metabolit eine *agonistische Aktivität am muskarinergen M1-Acetylcholin-Rezeptor (m1AChR)* besitzt (Meltzer and McGurk 1999), ließen sich wiederholt prokognitive Effekte beobachten. Eine agonistische

Affinität atypischer AP zum m1AChR wird daher als relevanter Einflussfaktor für die Kognition schizophrener Patienten diskutiert (Ichikawa, Dai et al. 2002). Hiermit im Einklang sind die häufig nachweisbare Verschlechterung kognitiver Defizite und das Auftreten von psychotischen Zuständen unter Therapie mit Muskarin-Rezeptor-Antagonisten (Anticholinergika) (Johnstone, Crow et al. 1983).

Eine unter *Nikotin* wiederholt beobachtete Verbesserung kognitiver Defizite schizophrener Patienten (Lohr and Flynn 1992; Dalack, Healy et al. 1998; Sacco, Termine et al. 2005; Ferrea and Winterer 2009; Moss, Sacco et al. 2009) spricht für eine Involvierung nikotinerger Acetylcholin-Rezeptoren in kognitive Prozesse. Die für schizophrene Patienten typische ausgeprägte Nikotinabhängigkeit ist möglicherweise als Selbstmedikation (Dalack, Healy et al. 1998; Kumari and Postma 2005) kognitiver Defizite zu verstehen („*Nikotin-Selbstmedikationshypothese*“).

In der vorliegenden klinischen Studie wird die Bedeutung des cholinergen Systems für Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisfunktion von nikotinabhängigen paranoid schizophrenen Patienten mittels einer neuropsychologischen Testbatterie (mit Messwiederholungen) anhand der folgenden drei Fragestellungen untersucht:

- 1) Überprüfung der „Nikotin-Selbstmedikationshypothese“: Wirkt sich Nikotinentzug negativ und erneute inhalative Nikotinzufuhr (in Form von Zigaretten) positiv auf Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisleistungen aus?
- 2) Wirken sich atypische AP mit antagonistischer Affinität zum muskarinergen M1-Rezeptor nachteilig auf Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisleistungen aus im Vergleich zu solchen ohne Affinität zum M1-Rezeptor?
- 3) Bestehen Interaktionen zwischen muskarinerg und nikotinerger modulierten kognitiven Prozessen?

3. Material, Methoden und Messinstrumente

3.1. Studiendesign

3.1.1. Versuchsanordnung

Untersucht wurden zwei Gruppen von Patienten mit paranoider Schizophrenie, die allesamt abhängige Raucher waren und sich lediglich im Hinblick auf ihre medikamentöse Therapie unterschieden. So erhielt Gruppe M1⁻ eine *atypische* antipsychotische Therapie mit antagonistischem Effekt am muskarinergen m1AChR, die Gruppe M1⁰ eine *atypische* antipsychotische Therapie ohne Affinität zum muskarinergen m1AChR. Tabelle 1 (S. 24) zeigt eine Übersicht.

Klinische Zusammensetzung der Versuchsgruppen		
Patientengruppe	M1⁻ (n = 15)	M1⁰ (n = 15)
Klinische Diagnosen	Paranoide Schizophrenie	
	Nikotinabhängigkeit	
Atypische antipsychotische Medikation	Clozapin Olanzapin Quetiapin Ziprasidon	Amisulprid Aripiprazol Risperidon
Affinität des atypischen AP zum m1AChR	Antagonismus	Keine Affinität

Tabelle 1: Klinische Zusammensetzung der Versuchsgruppen. AP: Atypisches Antipsychotikum, m1AChR: muskarinerges M1-Rezeptor, M1⁻: Schizophrene Patienten, die mit AP behandelt sind, welche eine inhibitorische Wirkung am muskarinergen M1-Rezeptor zeigen, M1⁰: Schizophrene Patienten, die mit AP behandelt sind, welche fehlende Affinität zum muskarinergen M1-Rezeptor zeigen, n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe.

Alle Patienten absolvierten drei Testsitzungen an insgesamt zwei Tagen, jeweils bestehend aus einer Blutentnahme und der neuropsychologischen Testbatterie (Durchführung in dieser Abfolge). Am ersten Tag erfolgte vor der Testsitzung (T1) ein Drogen-Screening im Urin (Mahsan-Kobi/DOA®4-Schnelltest von der MAHSAN® Diagnostika Vertriebsgesellschaft mbH, 21453 Reinbek) sowie im Anschluss an die neuropsychologische Testung ein klinisches Interview zur sozioökonomischen Datenerhebung. Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Tagen betrug ca. eine Woche (sieben bis zehn Tage), wobei die zweite (T2) und die dritte Testsitzung (T3) am zweiten Tag durchgeführt wurden (.1 S. 25). Während die Versuchspersonen bei der ersten (T1) und dritten Testsitzung (T3) nach Belieben rauchen durften, fand die zweite Testsitzung (T2) nach einem zwölfstündigen nächtlichen Nikotinentzug unter

Fortsetzung der Nikotinkarenz statt. Die Compliance-Kontrolle der Nikotinkarenz wurde anhand des Nikotinspiegels im Blut überprüft, Patienten mit positiven Serumnikotinproben bei der zweiten Testsitzung (T2) wurden von der Datenauswertung ausgeschlossen. Jede Blutentnahme beinhaltete auch die Bestimmung des Serumcotininspiegels, um nachträglich einen ausreichend hohen Nikotinabusus sicherstellen zu können. Die dritte Testsitzung (T3) erfolgte im Anschluss an die zweite (T2) nach einer zweieinhalbstündigen Pause und nach unmittelbarem Nikotinkonsum in beliebiger Menge.

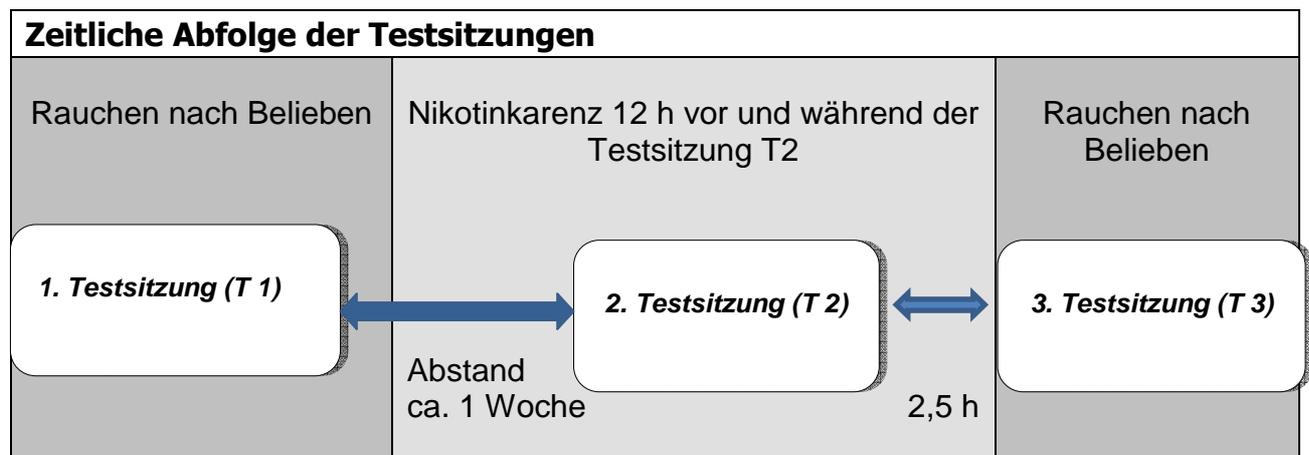


Abbildung 1: Zeitliche Abfolge der drei Testsitzungen: Die zweite Testsitzung (T2) folgte auf die erste (T1) im Abstand von ca. einer Woche nach zwölfstündiger Nikotinkarenz unter Fortsetzung der Nikotinkarenz. Die dritte Testsitzung (T3) folgte im Abstand von zweieinhalb Stunden (h) auf die zweite (T2). Bei der ersten (T1) und dritten Testsitzung (T3) durfte nach Belieben geraucht werden.

3.1.2. Multifaktorielles Experiment mit Messwiederholungen

Die Untersuchung der Fragestellung dieser Arbeit erfolgt anhand eines Parallelgruppendesigns mit zwei Gruppen schizophrener Patienten und zwei Messwiederholungen. Es handelt sich also um ein multifaktorielles Experiment mit zwei unabhängigen Variablen (UV): Die Art der antipsychotischen Therapie (Gruppe M1⁻ und M1⁰) bildet die UV in Bezug auf den Zwischen-Subjekt-Vergleich, der Nikotinkonsum (Nikotinkarenz oder nicht) die UV für den Inner-Subjekt-Vergleich. Des Weiteren liegt eine quasi-experimentelle Versuchsanordnung vor, da die beiden Gruppen zum einen nicht durch einen Randomisierungsprozess gebildet wurden, zum anderen keine Kontrollgruppen zusätzlich zu den zwei Treatmentgruppen mitgeführt wurden. Eine Randomisierung ließ sich aus ethischen Aspekten nicht durchführen, denn die Zuordnung der Patienten zu den Gruppen erfolgte in Abhängigkeit ihrer bereits bestehenden antipsychotischen Medikation, und die Wahl des *atypischen* AP wurde

durch die klinische Symptomatik und ggf. die medikamentöse Vorgeschichte des Patienten bestimmt (So waren insbesondere viele der mit Clozapin behandelten Patienten in der Vergangenheit erfolglos mit anderen Medikamenten behandelt worden, so dass eine Umstellung der medikamentösen Therapie nicht vertretbar schien). Die Einrichtung von zwei Kontrollgruppen, die alle Messungen ohne Nikotinkarenz durchlaufen hätten, ließ sich aufgrund der engen Ein- und Ausschlusskriterien (s. S. 27) bei gleichzeitig bekanntermaßen schwieriger Compliance des untersuchten Patientenkollektivs unserer Ansicht nach nicht realisieren, da diese Faktoren das Erreichen ausreichend großer Patientenzahlen innerhalb eines absehbaren Zeitraumes nahezu unmöglich machen.

3.1.3. Patientenkollektiv

Insgesamt nahmen an der vorliegenden Studie im Zeitraum von Anfang 2004 bis Mitte 2008 siebenunddreißig Patienten teil. Ausgeschlossen von der Auswertung wurden nachträglich sieben Patienten aufgrund von Incompliance bezüglich der erforderlichen Nikotinkarenz. Eine Analyse der erhobenen Daten erfolgte schließlich für dreißig Versuchspersonen im Alter von zwanzig bis einundsechzig Jahren. Die psychiatrische Diagnosestellung erfolgte anhand der operationalisierten Kriterien des DSM-IV ((DSMV-IV: 295.30) (Sass, Wittchen et al. 1998) bzw. ICD-10 (ICD-10 2009) durch hierin erfahrene Psychiater. Alle Versuchspersonen waren abhängige Raucher (F17.2 nach ICD-10 (ICD-10 2009)). Bei allen eingeschlossenen Patienten lag die Diagnose einer paranoiden Schizophrenie (295.30 nach DSM-IV (Sass, Wittchen et al. 1998) bzw. F20.0 nach ICD-10 (ICD-10 2009)) vor. Es bestand keine Achse II-Störung und keine neurologische Erkrankung, die die kognitive Leistungsfähigkeit einschränkte.

Die Patienten wurden konsekutiv über die Krankenhauszugehörige Ambulanz bzw. auf der psychiatrischen offenen Station rekrutiert. Zum Zeitpunkt der Studienteilnahme waren die Patienten remittiert bzw. teilremittiert, und verfügten über die Fähigkeit, sich ausreichend gut auf die neuropsychologischen Tests einzulassen. Bei allen Patienten bestand eine seit mindestens zwei Wochen unveränderte antipsychotische Therapie ausschließlich mit *atypischen* AP. Dabei erhielt die eine Gruppe (M1¹) eine *atypische* antipsychotische Medikation (Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon), der nach wissenschaftlichem Kenntnisstand eine antagonistische Aktivität am muskarinergen m1AChR zu eigen ist, die andere Gruppe (M1⁰) hingegen erhielt eine *atypische* antipsychotische Medikation (Amisulprid, Aripiprazol, Risperidon), für die sich bisher

keinerlei Affinität zu muskarinergen Acetylcholin-Rezeptoren (mAChR) nachweisen ließ. Zwei Patienten erhielten eine Kombination aus zwei Medikamenten der beschriebenen Gruppen und wurden der Gruppe M1⁻ zugeteilt. Alle Patienten waren frei von EPS. Die Begleitmedikation der Studienteilnehmer geht aus Tabelle 7 (S. 42) hervor. Kein Patient erhielt eine Begleitmedikation mit relevanter anticholinergischer Aktivität. Vier Patienten (Gruppe M1⁻ n = 3; Gruppe M1⁰ n = 1) nahmen allerdings eine sehr geringe Dosis Benzodiazepine (Lorazepam) ein. Alle teilnehmenden Patienten wurden in einem Vorgespräch durch die behandelnden Fachärzte von der Möglichkeit einer Studienteilnahme informiert und im Falle einer Zustimmung unter Zuhilfenahme der durch die Ethikkommission legitimierten schriftlichen Aufklärungsbögen ausführlich aufgeklärt. Alle untersuchten Patienten hatten zuvor eine schriftliche Einwilligungserklärung unterzeichnet.

3.1.4. Ein- und Ausschlusskriterien

Für alle Versuchspersonen galten die folgenden Einschlusskriterien:

1. Diagnose einer paranoiden Schizophrenie mit stabiler antipsychotischer Einstellung auf ein oder maximal zwei atypische AP in üblicher Dosierung (s. Tab. 1 S. 24)
2. Nikotinabhängigkeit mit einem Konsum von ≥ 10 Zigaretten pro Tag
3. Alter zwischen 18 und 65 Jahren
4. Ausreichende sensorische Leistungen für die Bearbeitung der neuropsychologischen Tests
5. Ausreichende Kenntnis der deutschen Sprache

Zum Ausschluss führten:

1. Gelegenheitsrauchen
2. Hinweis auf komorbide Abhängigkeitserkrankungen, eine weitere Achse I- oder II-Störung
3. Antipsychotische Medikation mit typischen oder mehr als zwei atypischen AP
4. Dyschromatopsie, unkorrigierte mangelnde Sehschärfe und Alexie
5. Schwere Hirnerkrankungen (z.B. Epilepsie, Schädelhirntrauma), komorbide Intelligenzminderung bzw. ein Intelligenzquotient < 90 gemessen mittels MWWT-B (Lehrl 1991)
6. Alter unter 18 oder über 65 Jahre

3.1.5. Abbruchkriterien

Ein Abbruch der Studie erfolgte bei:

1. Rücknahme der gegebenen Einwilligung
2. Incompliance bezüglich der Nikotinkarenz
3. Hinweis auf Intoxikation durch Substanzen mit Ausnahme von Nikotin

3.2. Messverfahren und Messinstrumente

Im Folgenden werden die im Rahmen der Studie verwendeten Messinstrumente und –verfahren beschrieben.

3.2.1. Sozioökonomische Datenerhebung

Die Erhebung sozioökonomischer Daten erfolgte anhand mehrerer Fragebögen und im klinischen Interview. Erfragt wurden neben Geschlecht, Alter, Schul- und Ausbildungsjahren vor allem Angaben zur schizophrenen Erkrankung wie das Alter bei Erstdiagnose einer Psychose, die Erkrankungsdauer, die aktuelle Medikation inklusive der täglichen Medikamentendosis. Eine Übersicht hierzu zeigt Tabelle 6 auf Seite 41.

3.2.2. Exploration des Suchtverhaltens

Nikotinabhängigkeit war ein wesentliches Einschlusskriterium für die Studienteilnahme. Es erfolgte daher eine präzise Exploration von Suchtverhalten, Substanzmissbrauch und -abhängigkeit in Bezug auf Nikotin, aber auch im Hinblick auf weitere Suchtmittel anhand mehrerer Fragebögen, die nachfolgend näher beschrieben werden:

3.2.2.1. Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (FTND)

Das gebräuchlichste Testinstrument für die Messung der Stärke der Nikotinabhängigkeit ist der Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (Bleich, Havemann-Reinecke et al. 2002). Anhand von sechs Fragen werden Rauchgewohnheiten und Craving (= Suchtverlangen) des Probanden erfasst. Die maximal erreichbare Punktzahl ist zehn, wobei die Nikotinabhängigkeit mit der Zunahme der Punktzahl steigt (Geringe Abhängigkeit: 0-2 Punkte, mittlere Abhängigkeit: 3-4 Punkte, starke Abhängigkeit: 5-7 Punkte, sehr starke Abhängigkeit: 8-10 Punkte).

3.2.2.2. Questionnaire on Smoking Urges (QSUG)

Der Questionnaire on Smoking Urges (Tiffany and Drobes 1991) ist ein Fragebogen bestehend aus zweiunddreißig Fragen zum subjektiven Suchtverlangen nach dem augenblicklichen Genuss einer Zigarette (z.B. „Rauchen würde mir jetzt helfen, mich zu beruhigen“). Der Grad der Zustimmung zu den einzelnen Fragen erfolgt in Form einer siebenstufigen Schätz-Skala („stimmt überhaupt nicht“ bis hin zu „stimmt völlig“). Je höher der Grad der Zustimmung, desto höher die erreichte Punktzahl und desto höher das Craving. Verwendet wurde eine deutsche Fassung (Mueller, Mucha et al. 2001). Nach einer Hauptfaktorenanalyse liegen dem QSUG am ehesten zwei Faktoren zugrunde: Faktor 1 (bestehend aus den elf Items: 4, 5, 6, 9, 17, 21, 22, 25, 27, 28, 32) beschreibt „den Wunsch und die Absicht zu rauchen sowie die Erwartung positiver Auswirkungen des Rauchens“ (Mueller, Mucha et al. 2001), Faktor 2 (bestehend aus den zehn Items: 2, 3, 7, 13, 18, 19, 24, 29, 30, 31) „die Erwartung einer Erleichterung von Nikotinentzugerscheinungen bzw. negativen Affekten und einen überwältigenden Drang zu rauchen“ (Mueller, Mucha et al. 2001). Die Bearbeitung des Fragebogens durch die Probanden erfolgte vor jeder der drei Testsitzungen.

3.2.2.3. Anamnese bezüglich des Konsums studien-relevanter Substanzen

In einem ausführlichen diagnostischen Interview vor der ersten Testsitzung wurde das Abhängigkeitsverhalten in Bezug auf Nikotin, Alkohol und bewusstseinsverändernde Substanzen (Alkohol, Cannabis, Opiate, Amphetamine, Kokain, LSD u.a.) erfasst. Hierzu zählten insbesondere die durchschnittliche Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten, die Dauer der Nikotinabhängigkeit in Jahren (s. Tab. 4 S. 39) sowie der Konsum von Alkohol und illegaler Drogen gegenwärtig sowie in der Vergangenheit. Die Quantifizierung erfolgte überwiegend ordinal („nie“ – „selten“ – „regelmäßig“ – „abhängig“). Alkoholismus und aktiver Konsum von bewusstseinsverändernden Substanzen führte zum Ausschluss aus der Studie.

3.2.2.4. Nikotin- und Cotinin-Messungen im Serum

Vor jeder der drei Testsitzungen erfolgte eine Blutentnahme (6 ml), bei der Serum für die Messung der Serumnikotin- und Serumcotininkonzentrationen gewonnen wurde. Das Blut wurde in der hauseigenen Zentrifuge 15 Minuten bei 3500 rev/min abzentrifugiert und das Serum in verschließbare Kryo-Röhrchen der Firma Nunc abpipettiert. Die Serumproben wurden mit einem pseudonymisierten Code versehen

und in einem klinikeigenen Labor im Gefrierschrank bei - 20 Grad gelagert. Die Bestimmung der Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum erfolgte nach Abschluss der Datenerhebung gesammelt durch das Institut für Toxikologie, klinische Toxikologie und Giftnotruf Berlin, Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben Oranienburger Straße 285, 13437 Berlin. Dabei kam der Gaschromatograph GC 2010 gekoppelt an das Massenspektrometer QP 210 der Firma Shimadzu GmbH, Albert Hahn-Straße 6-10, 47269 Duisburg, zum Einsatz. Säule: Agilent Ultra 1 12,5 m x 0,2 mm, Fülldicke 0,33µm. Injektionsvolumen 1 µl. Flussrate Helium 1ml/min. Die Bestimmungsgrenze für Nikotin lag bei 3,0 ng/ml, die für Cotinin bei 15,6ng/ml.

3.2.3. Psychopathologie

Die psychopathologische Exploration erfolgte anhand von Fremd- bzw. Selbstbeurteilungs-Skalen, die nachfolgend im Einzelnen näher beschrieben werden. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 5 auf Seite 40.

3.2.3.1. Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)

Die Positive And Negative Syndrome Scale (Kay, Fiszbein et al. 1987) ist eine Fremdbeurteilungsskala zur operationalisierten Beurteilung der psychopathologischen Symptomatik schizophrener Patienten. Sie besteht aus dreißig Symptomkomplexen, für die in Bezug auf den Schweregrad der Ausprägung Punkte von 1-7 (je höher, desto schwerer die Symptomatik) vergeben werden können. In der vorliegenden Studie wurde eine deutsche Version der standardisierten englischen Fassung verwendet. Die Beurteilung der Patienten durch hierin erfahrende Ärzte erfolgte am Tag vor der ersten Testsitzung und erfasste den psychopathologischen Status der letzten sieben Tage.

3.2.3.2. Paranoid-Depressivitäts-Skala (PD-S/D-S)

Die Paranoid-Depressivitäts-Skala (Zerssen and Koeller 1976) ist eine mehrdimensionaler Fragebogen zur Selbsteinschätzung anhand von Aussagen über psychische Beeinträchtigung (Depressivität = D) und abnorme Erlebnisinhalte (Paranoid = P). Zudem werden allgemeine Krankheitsbeschwerden (Krankheitsverleugnen = KV) abgefragt, deren gehäuftes Abstreiten auf eine Dissimulationstendenz hinweist. Das Verständnis und die Bereitschaft zur Befolgung der Testinstruktionen wird ebenfalls abgefragt (Motivation = M). Die Versuchspersonen wählten den Grad der Zustimmung zu den dreiundvierzig Aussagen („gar nicht“ – „etwas“ – „überwiegend“ –

„ausgesprochen“), der dann bei der Auswertung in Punkte umgewandelt und für die einzelnen Qualitäten aufsummiert wird. Dabei entspricht eine höhere Punktzahl jeweils einem höheren Grad an paranoidem Erleben, Depressivität bzw. Dissimulationstendenz.

3.2.3.3. Befindlichkeits-Skala (Bf-S)

Die Befindlichkeits-Skala (Zerssen and Koeller 1975) ist eine Selbstbeurteilungs-Skala zur Erfassung des augenblicklichen Befindens, wobei sowohl eine Beeinträchtigung als auch eine inadäquate Steigerung gemessen werden können. Sie besteht aus achtundzwanzig Eigenschaftspaaren gegenteiliger Adjektive (z.B. „lustig“ - „weinerlich“), von denen der Proband das auf sich am ehesten zutreffende Adjektiv wählen soll. Möglich ist auch, „weder noch“ anzukreuzen. Negative Befindlichkeiten wurden mit 2 Punkten, Indifferenz mit 1 Punkt und positive mit 0 Punkten bewertet. Demnach liegt bei einer schlechteren Befindlichkeit eine höhere Punktzahl vor und umgekehrt. Um die Befindlichkeit der Studienteilnehmer in Abhängigkeit des Nikotinkonsums darzustellen, wurde die Skala vor jeder Testsitzung ausgefüllt.

3.2.4. Neuropsychologische Testbatterie

Zum Einsatz kamen die nachfolgend aufgeführten Testverfahren, die neben Intelligenz (s. Tab. 3 S. 38) insbesondere Aufmerksamkeit, weiterhin auch Komponenten des Arbeitsgedächtnisses prüfen (s. Tabellen 11a-15b S. 47ff.).

3.2.4.1. Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWWT-B)

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (Lehrl 1991) ist ein Intelligenz-Kurz-Test und dient der Schätzung des verbalen, kristallinen Intelligenzniveaus. Der MWWT-B (Lehrl 1991) besteht aus 37 Zeilen mit jeweils vier sinnfreien Buchstabenkombinationen und einem realen Wort. Aufgabe des Probanden ist es, dieses Wort zu erkennen und zu markieren. In jeder Zeile musste ein Wort angestrichen werden.

3.2.4.2. Kurz-Test für allgemeine Intelligenz (KAI)

Beim KAI (Lehrl, Gallwitz et al. 1992) handelt es sich um einen sprach- und bildungsunabhängigen Intelligenz-Test, der speziell die fluide Intelligenz misst. Er besteht aus zwei Untertests, dem Buchstaben-Lesen und dem Zeichen-Nachsprechen. Beim Buchstaben-Lesen soll der Proband, so schnell wie möglich, eine sinnlose

Abfolge von zwanzig Buchstaben nacheinander von vier Karten ablesen. Die benötigte Zeit wird gemessen, und die Bestzeit für die Auswertung verwendet. Sie stellt die „Höchstgeschwindigkeit des Informationsflusses zum Kurzzeitspeicher“ dar. Der Subtest Zeichen-Nachsprechen erfordert vom Probanden die laute Reproduktion von Ziffernreihen, die der Testleiter zuvor vorgelesen hat. Dabei werden die Ziffern langsam, im Abstand von jeweils einer Sekunde, vorgelesen. Auf jede erfolgreich wiederholte Ziffernreihe folgt eine um jeweils eine Ziffer längere Abfolge. Die längste wiedergegebene Ziffernabfolge bildet die „Merkspanne“ ab. Aus der Verrechnung der beiden Komponenten, die jeweils für sich betrachtet, Funktionen des Arbeitsgedächtnisses repräsentieren, wird der Intelligenzquotient ermittelt, der ein Maß für das fluide Intelligenzniveau darstellt.

3.2.4.3. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2

Der d2 (Brickenkamp 1994) ist ein Messinstrument für selektive Aufmerksamkeit. Er besteht aus 14 Zeilen mit 47 aneinandergereihten Zeichen, bei denen es sich entweder um den Kleinbuchstaben „d“ oder aber „p“ handelt. Ober- bzw. unterhalb der einzelnen Buchstaben befinden sich ein, zwei, drei Striche oder kein kleiner Strich. Der Proband soll jede Zeile bearbeiten, indem er alle „d's“ mit zwei Strichen markiert, wobei sich diese ober- oder unterhalb oder aber ein Strich unter- und der andere oberhalb des Buchstabens befinden können. Pro Zeile hat die Versuchsperson 20 Sekunden Zeit. Ausgewertet wird die Zahl der richtigen und falschen Markierungen.

3.2.4.4. Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (FAIR)

Beim FAIR (Moosbrugger and Oehlschlägel 1996) handelt es sich um einen Paper-Pencil-Test zur Messung gerichteter Aufmerksamkeit, der in den Formen A und B vorliegt. Auf 16 Zeilen mit jeweils 20 Symbolen verteilen sich zu gleichen Anteilen „Targets“ und „Non-Targets“. Die Symbole bestehen aus Kreisen, in deren Innerem sich entweder ein Kreis oder ein Quadrat befindet. Innerhalb der Quadrate und Kreise befinden sich jeweils zwei oder drei Punkte in unterschiedlicher Anordnung, so dass acht verschiedene Symbole möglich sind, die in Abbildung 2 (S.

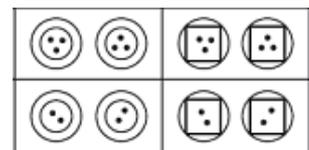


Abb. 2: FAIR - Targets und Non-Targets

32) dargestellt sind. Die Aufgabe des Probanden ist es, innerhalb einer vorgegebenen Zeit von drei Minuten möglichst viele dieser Symbole zu bearbeiten, indem er zwischen relevanten „Targets“ und irrelevanten „Non-Targets“ diskriminiert und dies entsprechend

markiert. Der Proband zieht unterhalb der Symbolreihe einen Stift und markiert die „Targets“ mittels eines in den Kreis hereinragenden Zackens. Dabei erfüllt der Test das



Abb. 3: FAIR - Bearbeitungsbeispiel

Prinzip der vollständigen Markierung, d.h. die „Non-Targets“ werden nicht lediglich ignoriert, sondern ebenfalls aktiv als solche gekennzeichnet. Bei Version A sind Kreise mit drei Punkten und Quadrate mit zwei Punkten als „Targets“ zu markieren, bei Version B Kreise mit zwei Punkten und Quadrate mit drei Punkten. Bei der Auswertung gibt der Markierungswert (M) an, ob ein ausreichendes Instruktionsverständnis bei der Bearbeitung des Tests vorlag. Der Leistungswert (L) informiert über die Anzahl der konzentriert bearbeitet Zeichen, wohingegen der Qualitätswert (Q) den Prozentsatz der konzentriert bearbeiteten Zeichen beschreibt. Der Kontinuitätswert (K) schließlich gibt Auskunft darüber, wie kontinuierlich die Konzentration aufrechterhalten werden konnte (je höher K, desto besser). Testversion A differenziert besser bei tendenziell leistungsstarken, Version B bei leistungsschwachen Versuchspersonen.

3.2.4.5. Continuous Performance Test - Identical Pairs (CPT-IP)

Der CPT-IP (Cornblatt, Risch et al. 1988) erfasst als computergestütztes Verfahren selektive Aufmerksamkeit, Daueraufmerksamkeit und impulsives Verhalten. Verwendet wurde der Untertest „Symbols“, bei dem den Probanden in schneller zeitlicher Abfolge (Intervall eine Sekunde, Darbietungszeit fünfzig Millisekunden) unterschiedliche geometrische Figuren in zufälliger Reihenfolge dargeboten werden. Die Probanden sollten reagieren, sobald direkt aufeinanderfolgend zwei identische Stimuli (= Identical Pair) gezeigt wurden. Der Untertest bestand aus einer Sequenz aus einhundertfünfzig Stimuli, darunter dreißig Target Trials (= Identical Pairs) und achtzehn Catch Trials. Bei letzteren ähnelte der dargebotene Reiz dem vorangegangenen stark, war jedoch nicht identisch.

Ausgewertet wurden die Trefferquoten, die Quoten für Verwechslungs- und zufällige Fehler sowie die jeweiligen mittleren Reaktionszeiten. Außerdem wurde der Parameter d' erhoben, der als Maß gilt für die Fähigkeit, ein Signal vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden. Es handelt sich also um einen Index für Aufmerksamkeitsleistung – je höher, desto besser. Der weiterhin erhobene Parameter β misst die Tendenz zur Überreaktion – je höher β , desto konservativer der Reaktionsstil.

3.2.4.6. Trail Making Test A und B (TMT-A und B)

Dieser Papier-und-Bleistift-Test dient vorwiegend Erfassung der psychometrischen kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, wird jedoch daneben im Rahmen der Schizophrenieforschung auch immer wieder zur Überprüfung der Funktion des Arbeitsgedächtnisses (AG) eingesetzt. Die Aufgabe des Probanden beim Trail Making Test Teil A (Reitan 1958) ist es, die ungeordnet über ein Blatt verteilten und von 1 bis 25 nummerierten Kreise so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge mit einem Stift zu verbinden. Teil B des Trail Making Tests (Reitan 1958) erfordert das alternierende Verbinden von Kreisen mit Zahlen und Buchstaben (1-A-2-B-3-C usw.) und ermöglicht eine Aussage über Aufmerksamkeitsteilung und AG. Die Gesamtanzahl der zu verbindenden Kreise von Teil A und B entsprechen sich. Der Versuchsleiter stoppt die benötigte Zeit. Ein Fehler des Probanden führt zur Unterbrechung durch den Testleiter und zur Rückkehr des Probanden zum letzten richtig verbundenen Kreis, wobei die Zeit währenddessen weiterläuft.

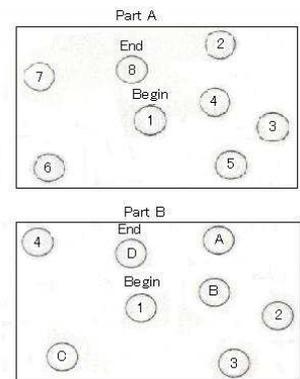


Abb. 4: Bildausschnitt TMT-A und B

3.2.4.7. Farbe-Wort-Interferenz-Test nach J. R. Stroop (FWIT)

Der FWIT (Bäumler 1985) dient der Erfassung von selektiver und geteilter Aufmerksamkeit sowie kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit, Konzentration und Exekutivfunktion. Im Rahmen der Schizophrenieforschung wird er von vielen Untersuchern auch zur Überprüfung der Funktion des Arbeitsgedächtnisses (AG) angewandt. Der Test (siehe bitte

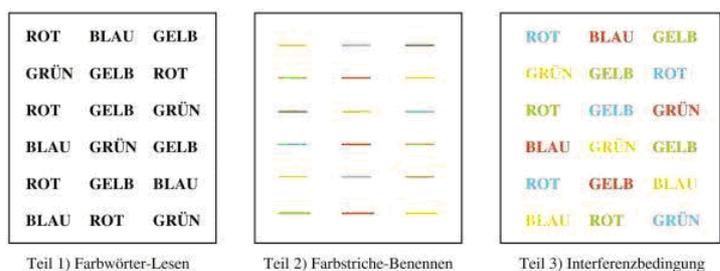


Abb. 5: verkleinerte Bildausschnitte der drei Untertests des FWIT

auch Anhang xy S. xy) besteht aus den folgenden drei Aufgabenteilen: dem Farbwörter-Lesen (FWL), dem Farbstriche-Benennen (FSB) und dem Interferenz-Versuch (INT). Es handelt sich beim ersten Subtest um die Farbwörter Gelb, Blau, Rot und Grün, im zweiten um Farbbalken in den entsprechenden Farben. Im dritten Teil stimmen Farbdruck und Bedeutung des Wortes nicht überein (z.B. das Wort „Rot“ in gelbem Schriftzug). Die Anweisung des Probanden besteht in der möglichst schnellen und fehlerfreien Benennung der Wörter (FWL) und Farben (FSB und INT). In der

Auswertung zählen jedoch Benennungs- und Verbesserungsfehler lediglich für die Interferenzbedingung (INT). Die korrekte Bearbeitung des dritten Untertests erfordert das Ignorieren der Wortbedeutung und die Unterdrückung der automatisierten Tendenz, das Geschriebene – und nicht seine Farbe – zu benennen (Interferenzleistung). Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde lediglich der Untertest Farbwörter-Lesen durchgeführt und die hierfür benötigten Sekunden gemessen.

3.2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der deutschen Version des Datenverarbeitungsprogramms SPSS 16.0 Windows. Bei nominalen Daten kam der Chi²-Test zur Anwendung. Aufgrund der geringen Stichprobengröße und fehlender Normalverteilungsvoraussetzung wurde die Auswertung der Daten mittels nicht-parametrischer Tests vorgenommen. Dabei erfolgte der Gruppenvergleich der unabhängigen Stichproben (Gruppe M1⁻ und M1⁰) mittels Mann-Whitney-U-Test, der Innersubjektvergleich zwischen den verschiedenen Testsitzungen (T1, T2, T3) mittels Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben. Der Gruppenvergleich bezüglich der Messwertdifferenzen (T3-T2 und T2-T1) wurde mittels U-Test für Paardifferenzen durchgeführt. Der Einfluss von verschiedenen Faktoren (wie z.B. Alter, Bildung, Intelligenz sowie Nikotinkonzentration im Serum und die Höhe der antipsychotischen Medikation (Chlorpromazinäquivalente = CPZ)) sowie Interaktionen ausgewählter Faktoren auf die jeweiligen Testleistungen wurde mittels Regressionsberechnung überprüft. Dabei war der Wert R das Maß für die Stärke des Zusammenhanges (je näher an 1 oder -1, desto stärker der Zusammenhang; je näher an Null, desto schwächer).

Definitionsgemäß waren für die einzelnen neuropsychologischen Tests p-Werte $\leq 0,05^*$ als signifikant, p-Werte $\leq 0,01^{**}$ als hochsignifikant anzusehen. Im Hinblick auf die Gesamtbewertung aller durchgeführten neuropsychologischen Tests war nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur ein p-Wert $\leq 0,017$ signifikant. Einzig die Regressionsberechnungen wurden isoliert betrachtet und daher nicht auf dem nach Bonferroni korrigierten Signifikanz-Niveau bewertet.

4. Ergebnisse

Im Folgenden sind die Ergebnisse dargestellt. Insgesamt trafen im Untersuchungszeitraum 37 Patienten die Ein- bzw. Ausschlusskriterien. Davon mussten nachträglich sieben Patienten wegen Nichteinhaltung der Nikotinkarenz ausgeschlossen werden. Schließlich lagen von 30 Patienten auswertbare Daten vor.

Da einige der neuropsychologischen Tests die Auswertung mehrerer Parameter umfassen, sind die meisten Ergebnisse aus Platzgründen in tabellarischer Form dargestellt - auch wenn eine graphische Übersicht in Form von Boxplots sicherlich für die Leserin bzw. den Leser anschaulicher gewesen wäre. **Für die Laboruntersuchungen sowie die meisten Tests mussten jeweils zwei Tabellen dargestellt werden, da die vorliegende Untersuchung sowohl einen Inner- als auch einen Zwischensubjektvergleich beinhaltet. In jeweils nur einer der beiden Tabellen werden neben dem Median auch die Werte für die 25. Bzw. 75. Perzentile angeführt.**

4.1. Charakteristika des Patientenkollektivs

4.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs

Wie aus Tabelle 2 auf Seite 37 ersichtlich, war die Verteilung der **Geschlechter** in beiden untersuchten Gruppen (M1⁻ [Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon] und M1⁰ [Risperidon, Amisulprid, Aripiprazol]) mit zwei Dritteln männlicher und einem Drittel weiblicher Patienten identisch. Der **Altersmedian** betrug 32 Jahre in der Gruppe unter atypischer Antipsychotika-Therapie mit antagonistischem M1-Rezeptorprofil (Gruppe M1⁻), in der Gruppe unter Antipsychotika-Therapie ohne Affinität zum muskarinergen m1AChR (Gruppe M1⁰) 36 Jahre, ohne dass dieser Unterschied signifikant ($p = 0,925$) war (s. hierzu auch Abb. 6 S. 37).

Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs						
Merkmal		Affinität des Antipsychotikums zum M1-Rezeptor			Test	p
		Alle Patienten (n=30)	M1 ⁻ (n=15)	M1 ⁰ (n=15)		
Geschlecht [Anzahl]						
Weiblich		10 (33,3%)	5 (33,3%)	5 (33,3%)	Chi ²	1,000
Männlich		20 (66,7%)	10 (66,7%)	10 (66,7%)		
Rasse						
weiß		30 (100,0%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	Chi ²	1,000
andere		0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Alter [Jahre]	25. Median				MWU	,925
	75. Median	(n=30) 28 32 42	(n=15) 26 32 42	(n=15) 28 36 44		
Altersgruppe						
18-25 Jahre		4 (13,3%)	3 (20,0%)	1 (6,7%)	Chi ²	,727
26-35 Jahre		12 (40,0%)	6 (40,0%)	6 (40,0%)		
36-45 Jahre		9 (30,0%)	4 (26,7%)	5 (33,3%)		
46-61 Jahre		5 (16,7%)	2 (13,3%)	3 (20,0%)		

Tabelle 2. Alters- und Geschlechterverteilung der schizophrenen Patienten. n: Anzahl der Pat., 25.: 25. Perzentile, 75.: 75. Perzentile, M1⁻: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen M1-Rez., M1⁰: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen M1-Rez., Chi²: Chi²-Test, MWU: Mann-Whitney-U-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

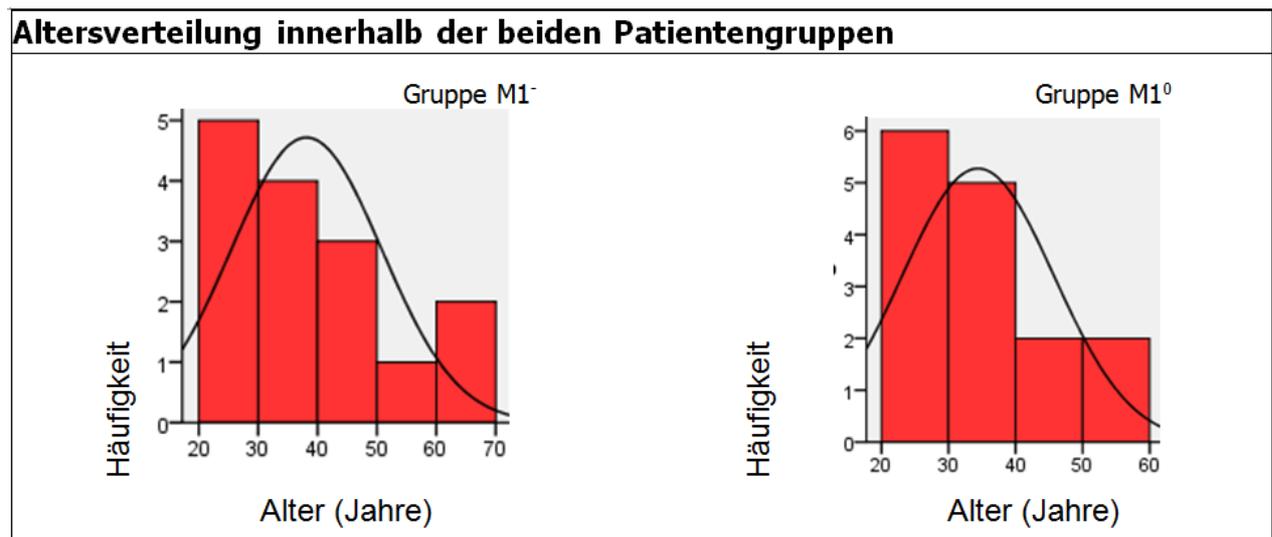


Abb. 6: Graphische Darstellung der Altersverteilung in den beiden Patientengruppen. M1⁻: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen M1-Rez., M1⁰: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen M1-Rez.

4.1.2. Intelligenz und Bildung des Patientenkollektivs

Aus Tabelle 3 (S. 38) geht hervor, dass weder die geringfügigen Unterschiede bezüglich der IQ-Werte für **kristalline** (M1⁻ 104 IQ-Punkte, M1⁰ 107 IQ-Punkte im MWWT-B (Lehrl 1991)) und **fluide Intelligenz** (M1⁻ 105 IQ-Punkte, M1⁰ 100 IQ-Punkte im KAI (Lehrl, Gallwitz et al. 1992)) noch für die Anzahl der Bildungsjahre (M1⁻ 13

Jahre, M1⁰ 13 Jahre) statistisch signifikant ($p = 0,925$ für MWWT-B und $p = 0,895$ für KAI) waren. Einschränkend muss erwähnt werden, dass der KAI nur von 23 der insgesamt 30 Probanden komplett absolviert wurde, da einige Probanden ihn zu anstrengend fanden.

Intelligenz und Bildung des Patientenkollektivs						
Merkmal		M1-Rezeptor-Affinität des Antipsychotikums			Test	P
		Alle (n=30)	M1⁻ (n=15)	M1⁰ (n=15)		
MWWT-B [IQ-Wert]	25. Median	100 106 (n=30)	100 104 (n=15)	97 107 (n=15)	<i>MWU</i>	,925
	75.	112	112	118		
KAI [IQ-Wert]	25. Median	95 100 (n=23)	95 105 (n=14)	95 100 (n=9)	<i>MWU</i>	,895
	75.	115	120	110		
Bildungsjahre	25. Median	11,5 13 (n=30)	11,5 13 (n=15)	10 13 (n=15)	<i>MWU</i>	,925
	75.	15	15	15		
Höchster Bildungsgrad					<i>Chi²</i>	,562
– Keine Ausbildung		6 (20,0%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)		
– Ausbildung begonnen		8 (26,7%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)		
– Ausbildung vollendet		5 (16,7%)	2 (13,3%)	3 (20,0%)		
– Vorstudium vollendet		9 (30,0%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)		
– Studium vollendet		2 (6,7%)	2 (13,3%)	0 (0,0%)		
Höchster Schulabschluß					<i>Chi²</i>	,734
– Hauptschule		4 (13,3%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)		
– Realschule		14 (46,7%)	6 (40,0%)	8 (53,3%)		
– Gymnasium		12 (40,0%)	7 (46,7%)	5 (33,3%)		

Tabelle 3. Intelligenz und Bildung der schizophrenen Patienten. n: Anzahl der Pat., **25.:** 25. Perzentile, **75.:** 75. Perzentile, **Alle:** Alle 30 Pat., **M1⁻:** Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen M1-Rez., **M1⁰:** Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen M1-Rez., **MWWT-B:** Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test-B, **KAI:** Kurzttest für allgemeine Intelligenz, **IQ:** Intelligenzquotient, **Chi²:** Chi²-Test, **MWU:** Mann-Whitney-U-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

4.1.3. Nikotinabhängigkeit des Patientenkollektivs

Wie aus Tabelle 4 auf Seite 39 ersichtlich, fanden sich weiterhin auch in Bezug auf das Rauchverhalten keine signifikanten Differenzen: Beim **Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit** (Bleich, Havemann-Reinecke et al. 2002) wiesen zwar in der Gruppe M1⁻ im Vergleich mehr Patienten (7 vs. 3 in der Gruppe M1⁰) eine *mittlere* Nikotinabhängigkeit, in der Gruppe M1⁰ (6 vs. 3 in der Gruppe M1⁻) eine *starke* Nikotinabhängigkeit auf, aber wie auch im Hinblick auf die im Test erreichte Gesamtpunktzahl unterschieden sich die beiden Gruppen (M1⁻ 6 Punkte, M1⁰ 7 Punkte von 10 maximal möglichen Punkten) nicht signifikant voneinander. Der Median der

Anzahl von **Pack Years** in der Gruppe M1⁻ lag bei 10, in der Gruppe M1⁰ bei 20, aber auch dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,370$). Auch die **Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten** unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,308$).

Nikotinabhängigkeit des Patientenkollektivs						
Merkmal		M1-Rezeptor-Affinität des Antipsychotikums			Test	P
		Alle (n=30)	M1 ⁻ (n=15)	M1 ⁰ (n=15)		
Pack Years	25. Median	8 14 (n=30)	8 10 (n=15)	10 20 (n=15)	MWU	,370
	75.	23	23	30		
Zigaretten/ Tag [Anzahl]					Chi ²	,308
– 0-14		1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)		
– 15-20		14 (46,7%)	7 (46,7%)	3 (20,0%)		
– 21-30		8 (26,7%)	3 (20,0%)	6 (40,0%)		
– 31 und mehr Zigaretten		7 (23,3%)	5 (33,3%)	5 (33,3%)		
FTND Gesamtpunktzahl	25. Median	5 7 (n=30)	4 6 (n=15)	5 7 (n=15)	MWU	,285
	75.	8	8	9		
FTND Nikotinabhängigkeit					Chi ²	,308
– Geringe		1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)		
– Mittlere		10 (33,3%)	7 (46,7%)	3 (20,0%)		
– Starke		9 (30,3%)	3 (20,0%)	6 (40,0%)		
– Sehr starke		10 (33,3%)	5 (33,3%)	5 (33,3%)		

Tabelle 4. Nikotinabhängigkeit der schizophrenen Patienten. n: Anzahl der Pat., **25.**: 25. Perzentile, **75.**: 75. Perzentile, **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen M1-Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen M1-Rez., **FTND**: Fagerström-Test for Nicotine Dependence, **Chi²**: Chi²-Test, **MWU**: Mann-Whitney-U-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

4.1.4. Klinische Diagnose und Psychopathologie des Patientenkollektivs

Tabelle 5 (S. 40) zeigt die klinischen Charakteristika der untersuchten Patienten im Hinblick auf ihre Grunderkrankung. In beiden Gruppen (M1⁻ und M1⁰) befanden sich ausschließlich Patienten mit einer paranoiden Schizophrenie (F20.0 nach ICD-10 (2009)). Beim Vergleich der Gruppen fand sich kein signifikanter ($p = 0,744$) Unterschied im Hinblick auf die **Dauer der Erkrankung** (M1⁻ 5 Jahre und M1⁰ 8 Jahre). In Bezug auf die Schwere der Erkrankung ließen sich weder signifikante Unterschiede gemessen anhand der **Positive And Negative Syndrome Scale** (Kay, Fiszbein et al. 1987) (Plus-Symptomatik: M1⁻ 11 Punkte, M1⁰ 10 Punkte [$p = 0,995$]; Negativ-Symptomatik: M1⁻ 18 Punkte, M1⁰ 18 Punkte [$p = 1,0$]; Allgemeine Symptome: M1⁻ 30 Punkte, M1⁰ 30 Punkte [$p = 0,415$]) noch anhand der **Paranoid-Depressivitäts-Skala** (Paranoid: M1⁻ 5 Punkte,

M1⁰ 7 Punkte [p= 0,995]; Depressivität: M1⁻ 10 Punkte, M1⁰ 8 Punkte [p= 0,662]; Krankheitsverleugnung: M1⁻ 11 Punkte, M1⁰ 10 Punkte [p= 0,791];) nachweisen.

Klinische Diagnose und Psychopathologie des Patientenkollektivs						
Merkmal		M1-Rezeptor-Affinität des Antipsychotikums			Test	P
		Alle (n=30)	M1⁻ (n=15)	M1⁰ (n=15)		
Psychiatrische Diagnose – Paranoide Schizophrenie		30 (100,0%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)		
ED F20.0 [Alter]	25. Median 75.	20 26 (n=30) 36	20 26 (n=15) 34	20 25 (n=15) 36	<i>MWU</i>	,925
Erkrankungsdauer [Jahre]	25. Median 75.	3 6 (n=30) 12	2 5 (n=15) 13	3 8 (n=15) 10	<i>MWU</i>	,744
PANSS [Punktwert] Plussymptomatik	25. Median 75.	10 11 (n=29) 14	9 11 (n=15) 15	10 10 (n=14) 14	<i>MWU</i>	,995
PANSS [Punktwert] Negativsymptomatik	25. Median 75.	15 18 (n=29) 19	12 18 (n=15) 20	15 18 (n=14) 19	<i>MWU</i>	1,00
PANSS [Punktwert] Allgemeine Symptome	25. Median 75.	26 30 (n=29) 32	26 30 (n=15) 37	24 30 (n=14) 32	<i>MWU</i>	,415
PD-S [Punktwert] Paranoid	25. Median 75.	1 6 (n=22) 13	1 5 (n=13) 12	2 7 (n=9) 15	<i>MWU</i>	,995
PD-S [Punktwert] Depressivität	25. Median 75.	7 9 (n=22) 14	7 10 (n=13) 14	6 8 (n=9) 9	<i>MWU</i>	,662
PD-S [Punktwert] Krankheitsverleugnung	25. Median 75.	8 10 (n=22) 14	9 11 (n=13) 14	8 10 (n=9) 12	<i>MWU</i>	,791

Tabelle 5. Klinische Diagnose und Psychopathologie der schizophrenen Patienten. n: Anzahl der Pat., **25.:** 25. Perzentile, **75.:** 75. Perzentile, **M1⁻:** Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen M1-Rez., **M1⁰:** Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen M1-Rez., **ED:** Erstdiagnose, **F20.0:** Paranoide Schizophrenie nach ICD-10, **PANSS:** Positive And Negative Syndrome Scale, **PD-S:** Paranoid-Depressivitäts-Skala, **Chi²:** Chi²-Test, **MWU:** Mann-Whitney-U-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

4.1.5. Antipsychotische Medikation des Patientenkollektivs

Die Art und die Dosis (Chlorpromazinäquivalente = CPZ (Woods 2003)) der **antipsychotischen medikamentösen Therapie** lässt sich aus der weiter unten folgenden Tabelle 6 (S.41) entnehmen. Patienten der Gruppe M1⁰ erhielten **ausschließlich atypische AP ohne Affinität zum muskarinergen m1AChR** (Amisulprid, Aripiprazol, Risperidon). Patienten der Gruppe M1⁻ erhielten **entweder nur atypische AP mit antagonistischer Aktivität am m1AChR** (Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon)

oder eine Kombination aus beiden Antipsychotikagruppen (Bymaster, Felder et al. 2003). Letzteres traf lediglich auf einen einzigen Patienten zu, der eine Medikamentenkombination erhielt aus Clozapin (200 mg = 400 CPZ) und Risperidon (6 mg = 300 CPZ). Die verordnete tägliche Medikamentendosis wurde zum Zwecke der besseren Vergleichbarkeit umgerechnet in Chlorpromazinäquivalente (Woods 2003) und lag in beiden Gruppen im üblichen therapeutischen Bereich - allerdings erhielten Patienten der Gruppe M1⁻ im Schnitt signifikant ($p = 0,000$) höhere Dosen als die Patienten der Gruppe M1⁰.

Antipsychotische Medikation des Patientenkollektivs						
Merkmal		Affinität des Antipsychotikums zum M1-Rezeptor			Test	P
		Alle Patienten (n=30)	M1 ⁻ (n=15)	M1 ⁰ (n=15)		
CPZ [mg/Tag]	25. Median	250 400	500 667	150 250	MWU	,000**
	75.	667	800	300		
Antipsychotikum [n]						
Amisulprid		3	0	3		
Aripiprazol		3	0	3		
Risperidon		9	0	9		
Risperidon + Clozapin		2	2	0		
Clozapin		4	4	0		
Olanzapin		5	5	0		
Quetiapin		3	3	0		
Ziprasidon		0	0	0		
Quetiapin + Ziprasidon		1	1	0		

Tabelle 6. Atypische antipsychotische Medikation der schizophrenen Patienten. n: Anzahl der Pat., **25.**: 25. Perzentile, **75.**: 75. Perzentile, **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen M1-Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen M1-Rez., **CPZ**: Chlorpromazinäquivalente.

4.1.6. Begleitmedikation des Patientenkollektivs

Bezüglich der relevanten Begleitmedikation der Patienten bestand eine antidepressive Therapie bei zwei Patienten der Gruppe M1⁻ und bei vier Patienten der Gruppe M1⁰, für die jedoch keine Interaktion mit nikotineren (nAChR) oder muskarinergen (mAChR) Acetylcholin-Rezeptoren bekannt ist. Eine niedrig-dosierte Benzodiazepintherapie (maximal 1,5mg pro Tag) hatten drei Patienten der Gruppe M1⁻ und ein Patient der Gruppe M1⁰. Weiterhin bestand eine antikonvulsive Therapie mit Carbamazepin bei einem Patienten der Gruppe M1⁰ und mit Natriumvalproat bei jeweils einem Patienten in beiden Gruppen.

Begleitmedikation des Patientenkollektivs			
Begleitmedikation	Affinität des Antipsychotikums zum M1-Rezeptor		
	Alle Patienten (n=30)	M1⁻ (n=15)	M1⁰ (n=15)
Antidepressiva [n]	6	2	4
Citalopram	2	0	2
Escitalopram	1	1	0
Opipramol	1	0	1
Reboxetin	1	1	0
Sertralin	1	0	1
Trimipramin	1	0	1
Benzodiazepine [n]	4	3	1
Lorazepam	4	3	1
Antikonvulsiva [n]	3	1	2
Carbamazepin	1	0	1
Natriumvalproat	2	1	1
Sonstige Medikation [n]	3	0	3
ACE-Inhibitoren	1	0	1
Beta-Blocker	1	0	1
Lipidsenker	1	0	1
Schilddrüsenhormone	2	0	2
Pentoxyphyllin	1	0	1

Tabelle 7. Begleitmedikation der schizophrenen Patienten. n: Anzahl der Pat., **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen M1-Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen M1-Rez.

4.2. Einfluss der Nikotinkarenz auf Befindlichkeit, Suchtverlangen und Serumnikotin- bzw. Serumcotininspiegel

4.2.1. Befindlichkeits-Skala (Bf-S)

Sowohl für die Gesamtheit aller Patienten als auch für die Patienten unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil am m1AChR (Gruppe M1⁻) und die Patientengruppe unter atypischer Antipsychotikatherapie mit fehlender Affinität am m1AChR (Gruppe M1⁰) fand sich ein Anstieg der erreichten Punktwerte in der Befindlichkeitsskala (Zerssen and Koeller 1975) unter Nikotinkarenz (T2) im Vergleich zu den übrigen beiden Testzeitpunkten (T1 und T3) – entsprechend einer schlechteren Befindlichkeit; dieser Anstieg war mit Ausnahme des Anstiegs vom ersten (T1) zum zweiten Testzeitpunkt (T2) in der Gruppe M1⁻ signifikant auf dem unkorrigierten Signifikanz-Niveau von $\alpha = 0,05$ (s. Tab. 8a S. 43). Auf dem Bonferroni-korrigierten

Niveau ($\alpha = 0,017$) hingegen war nur die Verbesserung der Befindlichkeit von T2 nach T3 in allen untersuchten Gruppen signifikant. Nicht signifikant verschieden waren die gemessenen Punktwerte zu den einzelnen Testzeitpunkten T1, 2 und 3 für den Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen M1⁻ und M1⁰ (s. Tab. 8b S. 43). Auch das Ausmaß der Veränderung zwischen den einzelnen Testzeitpunkten (T2-1 und T3-2) war in den beiden genannten Gruppen nicht signifikant (s. Tab. 8b Xy S. 43) unterschiedlich.

A) Befindlichkeits-Skala (Bf-S)						
Messwert (Median)	M1-Rezeptor-Affinität	T1	T2	T3	P T1↔T2	p T2↔T3
Bf-S [Punkte]	M1 ⁻ (n=15)	17 (n=13)	21 (n=15)	12 (n=15)	,366	,015**
	M1 ⁰ (n=15)	16 (n=15)	23 (n=15)	12 (n=15)	,038*	,005**
	Alle Patienten (n=30)	16 (n=28)	22 (n=30)	12 (n=30)	,033*	,000**

Tabelle 8a. Mediane der mittels **Befindlichkeits-Skala** (Zerssen and Koeller 1975) erhobenen Punktwerte zu den drei Testzeitpunkten (**T1, 2, 3**) dargestellt für die Gesamtheit aller Pat. und aufgesplittet in Gruppen nach Affinität ihres Atypikums zum M1-Rezeptor. **n**: Anzahl der Pat., **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez. Die Auswertung erfolgte mittels Wilcoxon-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

B) Befindlichkeits-Skala (Bf-S)								
Messwert	T	Affinität des Antipsychotikums zum M1-Rezeptor						P
		M1 ⁻ (n=15)			M1 ⁰ (n=15)			
		25.	Median	75.	25.	Median	75.	
Bf-S [Punkte]	1	14	17 (n=13)	21	9	16 (n=15)	23	,586
	2	14	21 (n=15)	25	14	23 (n=15)	32	,713
	3	9	12 (n=15)	22	6	12 (n=15)	20	,389
	2-1	0	3 (n=12)	6	-3	7 (n=14)	15	,185
	3-2	-7	-2 (n=12)	0	-19	-8 (n=14)	0	,285

Tabelle 8b. Mediane der mittels **Befindlichkeits-Skala** (Zerssen and Koeller 1975) erhobenen Punktzahlen getrennt dargestellt für die beiden Patientengruppen zu den drei verschiedenen Testzeitpunkten (**T1, 2, 3**). Außerdem Darstellung der Mediane der Differenzen berechnet aus den Testzeitpunkten 1 und 2 (**T2-1**) sowie 2 und 3 (**T3-2**). **n**: Anzahl der Pat., **T**: Testzeitpunkt, **25.**: 25. Perzentile, **75.**: 75. Perzentile, **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez. Die Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

4.2.2. Serumkonzentrationen von Nikotin und Cotinin

Die gemessene **Serumnikotinkonzentration** war zum Testzeitpunkt T1 bei den Patienten unter atypischer antipsychotischer Therapie mit antagonistischer Affinität am m1AChR (Gruppe M1⁻) signifikant niedriger (p = 0,033) (s. Tab. 9b S. 44) als bei den Patienten unter atypischer antipsychotischer Therapie mit fehlender Affinität zum

A) Serumkonzentrationen von Nikotin und Cotinin						
Messwert (Median)	M1-Rezeptor-Affinität	T 1	T 2	T 3	P T1↔T2	p T2↔T3
Nikotin im Serum [ng/ml]	M1 ⁻ (n=15)	12,4 (n=14)	< NWG (n=15)	18,5 (n=15)		
	M1 ⁰ (n=15)	20,8 (n=15)	< NWG (n=15)	16,4 (n=15)		
	Alle (n=30)	18,6 (n=29)	< NWG (n=30)	17,8 (n=30)		
Cotinin im Serum [ng/ml]	M1 ⁻ (n=15)	165,5 (n=14)	168,0 (n=15)	176,0 (n=15)	,198	,955
	M1 ⁰ (n=15)	336,3 (n=15)	234,0 (n=15)	261,0 (n=15)	,020*	,173
	Alle (n=30)	291,5 (n=29)	201,4 (n=30)	207,45 (n=30)	,008*	,314

Tabelle 9a. Mediane der **Serumkonzentrationen von Nikotin und dessen Abbauprodukt Cotinin** zu den drei Testzeitpunkten (**T1, 2, 3**) getrennt dargestellt für die Gesamtheit aller Pat. und aufgesplittet in Gruppen nach Affinität ihres Atypikums zum M1-Rezeptor. **n**: Anzahl der Pat., **Alle**: Alle Pat., **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez. Auswertung mittels Wilcoxon-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

B) Serumkonzentrationen von Nikotin und Cotinin								
Messwert	T	Affinität des Antipsychotikums zum M1-Rezeptor						P
		M1 ⁻ (n=15)			M1 ⁰ (n=15)			
		25.	Median	75.	25.	Median	75.	
Nikotin im Serum [ng/ml]	1	7,2	12,4 (n=14)	21,9	15,7	20,8 (n=15)	26,9	,033*
	2	< NWG	< NWG (n=15)	< NWG	< NWG	< NWG (n=15)	< NWG	
	3	8,7	18,5 (n=15)	32,3	10,6	16,4 (n=15)	26,2	,713
Cotinin im Serum [ng/ml]	1	146,0	165,5 (n=14)	355,0	235,0	336,3 (n=15)	401,0	,146
	2	121,9	168,0 (n=15)	317,0	128,0	234,0 (n=15)	265,3	,595
	3	119,4	176,0 (n=15)	304,4	191,0	261,0 (n=15)	330,9	,233
	2-1	-38,0	-4,9 (n=14)	10,2	-139,0	-94,8 (n=15)	5,0	,041*
	3-2	-20,8	2,2 (n=14)	18,5	-8,0	11,0 (n=15)	63,0	,233

Tabelle 9b. Mediane der **Serumkonzentrationen von Nikotin und dessen Abbauprodukt Cotinin** getrennt dargestellt für die beiden Patientengruppen zu den drei verschiedenen Testzeitpunkten (**T1, 2, 3**). Für Cotinin auch Darstellung der Mediane der Differenzen berechnet aus den Testzeitpunkten T1 und T2 (**T2-1**) sowie T2 und T3 (**T3-2**). **n**: Anzahl der Pat., **25.**: 25. Perzentile, **75.**: 75. Perzentile, **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez. Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

m1AChR (Gruppe M1⁰), nicht hingegen nach Bonferroni-Korrektur ($\alpha = 0,017$). Zum Testzeitpunkt T2, also nach zwölfstündiger Nikotinkarenz, lagen die Serumnikotinkonzentrationen der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten unterhalb der Nachweisgrenze von 3,0 ng/ml. Zum Testzeitpunkt T3 ließen sich bei der Gruppe M1⁻ höhere Serumspiegel messen, allerdings war der Unterschied nicht signifikant (s. Tabelle 9a und b S. 44).

Bezüglich der **Serumcotininkonzentration** im zeitlichen Verlauf ließ sich ein signifikanter Abfall unter Nikotinkarenz (Testzeitpunkt T 2) beobachten für die Gesamtheit aller Patienten ($p = 0,008$) sowie für die Gruppe M1⁰ ($p = 0,020$), nach Bonferroni-Korrektur (Signifikanzniveau $\alpha = 0,017$) war der Unterschied jedoch nur noch für die Gesamtheit aller Patienten signifikant. Für die Gruppe M1⁻ ließen sich keine signifikanten Änderungen ($p = 0,198$) im zeitlichen Verlauf nachweisen (s. Tab. 9a S. 44). Nicht signifikant waren die Unterschiede der Serumspiegel zwischen den Testzeitpunkten T 2 und T 3) (s. Tab. 9a S. 44). Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Serumcotininkonzentrationen ergab der Gruppenvergleich zwischen M1⁻ und M1⁰ zu den drei Testzeitpunkten T1, 2, 3 (s. Tab. 9b S. 44).

4.2.3. Questionnaire on Smoking Urges (QSUG)

Sowohl für die Gesamtheit aller schizophrenen Patienten als auch für die beiden Untergruppen M1⁻ (Patienten unter atypischer antipsychotischer Therapie mit antagonistischer Affinität zum M1-Rezeptor) und M1⁰ (Patienten unter atypischer antipsychotischer Therapie ohne Affinität zum muskarinergen m1AChR) fand sich als Zeichen des ausgeprägteren Cravings unter Nikotinkarenz ein hochsignifikanter Anstieg

A) Questionnaire on Smoking Urges (QSUG)						
Messwert (Median)	M1-Rezeptor-Affinität	T1	T2	T3	P T1↔T2	p T2↔T3
QSUG [Punkte]	M1 ⁻ (n=15)	3,4 (n=14)	4,8 (n=15)	3,6 (n=14)	,004**	,002**
	M1 ⁰ (n=15)	3,8 (n=14)	5,7 (n=15)	2,6 (n=14)	,004**	,003**
	Alle Patienten (n=30)	3,5 (n=28)	5,2 (n=30)	3,2 (n=28)	,000**	,000**

Tabelle 10a. Mediane der mittels **Questionnaire on Smoking Urges** (Tiffany and Drobes 1991) erhobenen Punktwerte zu den drei Testzeitpunkten (**T1, 2, 3**) dargestellt für die Gesamtheit aller Pat. und aufgesplittet in Gruppen nach Affinität ihres atypischen Antipsychotikums zum muskarinergen M1-Rezeptor. n: Anzahl der Pat., **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez. Die Auswertung erfolgte mittels Wilcoxon-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

B) Questionnaire on Smoking Urges (QSUG)								
Messwert (Median)	T	Affinität des Antipsychotikums zum M1-Rezeptor						P
		M1⁻ (n=15)			M1⁰ (n=15)			
		25.	Median	75.	25.	Median	75.	
QSUG [Punkte]	1	2,3	3,4 (n=14)	4,4	2,6	3,8 (n=14)	5,0	,635
	2	4,3	4,8 (n=15)	6,3	4,2	5,7 (n=15)	6,6	,461
	3	2,4	3,6 (n=14)	4,6	1,9	2,6 (n=14)	2,6	,427
	2-1	0,7	1,0 (n=14)	2,3	0,3	1,6 (n=14)	2,7	,701
	3-2	-2,3	-1,2 (n=12)	-0,5	-4,3	-1,9 (n=14)	-0,3	,427

Tabelle 10b. Mediane der beim **Questionnaire on Smoking Urges** (Tiffany and Drobes 1991) erhobenen Punktzahlen getrennt dargestellt für die beiden Patientengruppen zu den drei verschiedenen Testzeitpunkten (**T1, 2, 3**). Außerdem Darstellung der Mediane der Messwertdifferenzen berechnet aus den Testzeitpunkten T1 und T2 (**T2-1**) sowie T2 und T3 (**T3-2**). **n**: Anzahl der Pat., **25.**: 25. Perzentile, **75.**: 75. Perzentile, **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez. Die Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

($p = 0,000$ für alle Patienten; $p = 0,004$ für M1⁰; $p = 0,004$ für M1⁻) der beim QSUG (Tiffany and Drobes 1991) erreichten Punktwerte zum Testzeitpunkt T2 im Vergleich zu T1 und T3. Ebenso hochsignifikant war der Abfall der Punktwerte entsprechend einem nachlassenden Suchtverlangen für alle drei Gruppen von T2 nach T3 ($p = 0,000$ für alle Patienten; $p = 0,003$ für M1⁰; $p = 0,002$ für M1⁻). Dabei unterschieden sich die beiden Gruppen M1⁻ und M1⁰ nicht signifikant untereinander. Die beiden folgenden Tabellen 10a und b S. 45f. zeigen nochmals alle Ergebnisse im Einzelnen.

4.3. Kognitive Leistungsfähigkeit – Auswertung der Testbatterie

4.3.1. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2

Für die Gruppe der schizophrenen Patienten unter antipsychotischer Therapie mit antagonistischer Affinität am muskarinergen m1AChR (Gruppe M1⁻) fand sich im Vergleich zu der Gruppe unter antipsychotischer Therapie ohne Affinität zum m1AChR (Gruppe M1⁰) durchweg eine Tendenz zu besseren Testergebnissen beim d2-Test (Brickenkamp 1994) – sowohl für die Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen (GZ) als auch für die Gesamtleistung (GL) und die Konzentrationsleistung (KL), allerdings waren diese Unterschiede nicht signifikant (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$), wie aus Tabelle 11b (S. 47) ersichtlich. Alle untersuchten Gruppen verbesserten tendenziell ihre Leistungen über den Verlauf (von T1 über T2 nach T3) in allen drei untersuchten Parametern (GZ, GL und KL), die einzige Ausnahme bildete eine nicht-signifikante Leistungseinbuße der

A) Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2						
Messwert (Median)	M1-Rezeptor-Affinität	T1	T2	T3	P	
					T1↔T2	T2↔T3
d2 GZ	M1 ⁻ (n=15)	394 (n=14)	404 (n=14)	439 (n=14)	,421	,004**
	M1 ⁰ (n=15)	349 (n=9)	352 (n=9)	412 (n=9)	,515	,028*
	Alle Patienten (n=30)	363 (n=23)	385 (n=23)	422 (n=23)	,974	,000**
d2 GL	M1 ⁻ (n=15)	350 (n=14)	396 (n=14)	430 (n=14)	,285	,462
	M1 ⁰ (n=15)	338 (n=10)	346 (n=10)	408 (n=10)	,859	,206
	Alle Patienten (n=30)	342 (n=24)	358 (n=24)	411 (n=23)	,670	,000**
d2 KL	M1 ⁻ (n=15)	170 (n=14)	164 (n=14)	180 (n=14)	,861	,060
	M1 ⁰ (n=15)	144 (n=10)	148 (n=9)	171 (n=9)	,859	,021*
	Alle Patienten (n=30)	154 (n=24)	158 (n=23)	175 (n=23)	,897	,000**

Tabelle 11a. Mediane der beim **Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2** (Brickenkamp 1994) erhobenen Parameter zu den drei Testzeitpunkten (**T1, 2, 3**) dargestellt für die Gesamtheit aller Pat. und aufgesplittet in Gruppen nach Affinität ihres Atypikums zum M1-Rez. **n**: Anzahl der Pat., **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez., **GZ**: Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen, **GL**: Gesamtleistung, **KL**: Konzentrationsleistung. Die Auswertung mittels Wilcoxon-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

B) Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2								
Messwert	T	Affinität des Antipsychotikums zum M1-Rezeptor						P
		M1 ⁻ (n=15)			M1 ⁰ (n=15)			
		25.	Median	75.	25.	Median	75.	
d2 GZ	1	338	394 (n=14)	457	333	349 (n=9)	425	,403
	2	337	404 (n=14)	455	344	352 (n=9)	385	,277
	3	340	439 (n=14)	507	309	412 (n=9)	561	,439
	2-1	-12	7 (n=13)	25	-49	-6 (n=9)	19	,369
	3-2	8	29 (n=13)	64	27	60 (n=9)	81	,277
d2 GL	1	305	350 (n=14)	409	304	338 (n=10)	388	,403
	2	326	396 (n=14)	425	264	346 (n=10)	384	,192
	3	331	430 (n=14)	471	301	408 (n=9)	411	,336
	2-1	-13	17 (n=14)	23	-42	1 (n=9)	22	,341
	3-2	-13	34 (n=14)	60	24	53 (n=9)	65	,439
d2 KL	1	144	170 (n=14)	216	135	144 (n=10)	177	,138
	2	143	164 (n=14)	191	140	148 (n=9)	165	,336
	3	145	180 (n=14)	198	132	171 (n=9)	193	,516
	2-1	-11	-1 (n=14)	13	-19	3 (n=9)	5	1,00
	3-2	2	12 (n=14)	25	11	26 (n=9)	29	,201

Tabelle 11b. Mediane der beim **Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2** (Brickenkamp 1994) erhobenen Parameter getrennt dargestellt für die beiden Patientengruppen zu den drei verschiedenen Testzeitpunkten (**T1, 2, 3**). Außerdem Darstellung der Mediane der Differenzen berechnet aus den Testzeitpunkten T1 und T2 (**T2-1**) sowie T2 und T3 (**T3-2**). **n**: Anzahl der Pat., **25.**: 25. Perzentile, **75.**: 75. Perzentile, **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez., **GZ**: Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen, **GL**: Gesamtleistung, **KL**: Konzentrationsleistung. Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

Konzentrationsleistung (KL) unter Nikotinkarenz (T2) in der Gruppe M1⁻ (s. Tab. 11a S. 47). Eine Signifikanz bezüglich der Leistungssteigerung in allen untersuchten Parametern (GZ, GL und KL) ließ sich jedoch nur zwischen dem zweiten (T2) und dritten (T3) Testzeitpunkt für die Gesamtheit aller Patienten (p = 0,000 für GZ; p = 0,000 für GL; p = 0,000 für KL) zeigen. Die Gruppe M1⁰ verbesserte ihre Leistungen immerhin signifikant bei zwei der drei ausgewerteten Parameter (p = 0,028 für GZ und p = 0,021 für KL), die Gruppe M1⁻ lediglich bei einem (p = 0,004 für GZ). Nach Bonferroni-Korrektur (Signifikanzniveau $\alpha = 0,017$) war nur die Leistungssteigerung der Gruppe M1⁰ nicht mehr signifikant.

4.3.2. Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (FAIR)

Die Tabellen 12a und b (S. 48f) beinhalten die Testergebnisse beim FAIR (Moosbrugger and Oehlschlägel 1996). Ein durchschnittlicher Markierungswert von 99% ließ bei allen teilnehmenden Patienten (n = 23) Rückschluss auf ein ausreichend gutes Instruktionsverständnis zu. Beim Gruppenvergleich zeigten die Patienten unter

A) Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (FAIR)						
Messwert (Median)	M1-Rezeptor-Affinität	T1	T2	T3	p T1↔T2	p T2↔T3
FAIR M	M1 ⁻ (n=15)	0,99 (n=14)	0,99 (n=13)	0,99 (n=14)		
	M1 ⁰ (n=15)	0,99 (n=9)	0,99 (n=9)	0,99 (n=9)		
FAIR GZ	M1 ⁻ (n=15)	326 (n=14)	365 (n=13)	352 (n=14)	,028*	,263
	M1 ⁰ (n=15)	201 (n=9)	257 (n=9)	200 (n=9)	,208	,514
	Alle (n=30)	300 (n=23)	308 (n=22)	300 (n=22)	,140	,188
FAIR L	M1 ⁻ (n=15)	281 (n=14)	304 (n=14)	322 (n=14)	,064	,551
	M1 ⁰ (n=15)	178 (n=9)	240 (n=9)	162 (n=10)	,066	,515
	Alle (n=30)	269 (n=23)	278 (n=23)	268 (n=23)	,130	,301
FAIR Q	M1 ⁻ (n=15)	0,90 (n=14)	0,95 (n=13)	0,92 (n=14)	,006**	,196
	M1 ⁰ (n=15)	0,89 (n=9)	0,95 (n=9)	0,90 (n=9)	,021*	,314
	Alle (n=30)	0,90 (n=23)	0,95 (n=22)	0,92 (n=23)	,000**	,062
FAIR K	M1 ⁻ (n=15)	239 (n=14)	282 (n=13)	288 (n=14)	,006**	,196
	M1 ⁰ (n=15)	182 (n=9)	229 (n=9)	150 (n=9)	,038*	,441
	Alle (n=30)	235 (n=23)	266 (n=23)	256 (n=23)	,001**	,101

Tabelle 12a. Mediane der beim Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (Moosbrugger and Oehlschlägel 1996) erhobenen Parameter zu den drei Testzeitpunkten (T1, 2, 3) dargestellt für die Gesamtheit aller Pat. und aufgesplittet in Gruppen nach Affinität ihres Atypikums zum M1-Rezeptor. n: Anzahl der Pat., Alle: Alle Pat., M1⁻: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., M1⁰: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez., GZ: Gesamtanzahl bearbeiteter Zeichen, M: Markierungswert, L: Leistungswert, Q: Qualitätswert, K: Kontinuitätswert. Die Auswertung erfolgte mittels Wilcoxon-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

B) Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (FAIR)								
Messwert	T	Affinität des Antipsychotikums zum M1-Rezeptor						P
		M1 ⁺ (n=15)			M1 ⁰ (n=15)			
		25.	Median	75.	25.	Median	75.	
FAIR M	1	0,99	0,99 (n=14)	0,99	0,98	0,99 (n=9)	0,99	,179
	2	0,99	0,99 (n=13)	0,99	0,98	0,99 (n=9)	0,99	,896
	3	0,98	0,99 (n=14)	0,99	0,97	0,99 (n=9)	0,99	,403
	2-1	0,00	0,00 (n=13)	0,00	0,00	0,00 (n=9)	0,00	,431
	3-2	0,00	0,00 (n=13)	0,00	-0,03	0,00 (n=9)	0,00	,471
FAIR GZ	1	274	326 (n=14)	378	178	201 (n=9)	201	,072
	2	296	365 (n=13)	412	234	257 (n=9)	257	,126
	3	290	352 (n=14)	381	177	200 (n=9)	200	,141
	2-1	5	36 (n=13)	76	0	33 (n=9)	56	,695
	3-2	-64	-19 (n=13)	16	-57	-20 (n=9)	27	,896
FAIR L	1	185	281 (n=14)	359	127	178 (n=9)	269	,109
	2	228	304 (n=14)	391	208	240 (n=9)	278	,250
	3	260	322 (n=14)	352	134	162 (n=10)	250	,074
	2-1	15	40 (n=14)	78	7	53 (n=9)	99	,877
	3-2	-71	-19 (n=14)	29	-57	-33 (n=9)	39	,975
FAIR Q	1	0,84	0,90 (n=14)	0,94	0,85	0,89 (n=9)	0,89	,516
	2	0,92	0,95 (n=13)	0,98	0,93	0,95 (n=9)	0,95	,647
	3	0,90	0,92 (n=14)	0,95	0,85	0,90 (n=9)	0,90	,600
	2-1	0,01	0,03 (n=13)	0,06	0,02	0,07 (n=9)	0,10	,512
	3-2	-0,06	-0,03 (n=13)	0,00	-0,08	-0,03 (n=9)	0,02	,794
FAIR K	1	153	239 (n=14)	326	104	182 (n=9)	247	,336
	2	224	282 (n=13)	371	185	229 (n=9)	272	,209
	3	233	288 (n=14)	325	126	150 (n=9)	240	,124
	2-1	-24	-20 (n=13)	-7	-17	-15 (n=9)	-10	,695
	3-2	-83	-31 (n=13)	-25	-56	-43 (n=9)	-40	,695

Tabelle 12b. Mediane der beim **Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (Moosbrugger and Oehlschlägel 1996)** erhobenen Parameter getrennt dargestellt für die beiden Patientengruppen zu den drei verschiedenen Testzeitpunkten (**T1, 2, 3**). Außerdem Darstellung der Mediane der Messwertdifferenzen berechnet aus den Testzeitpunkten T1 und T2 (**T2-1**) sowie T2 und T3 (**T3-2**). **n**: Anzahl der Pat., **25.**: 25. Perzentile, **75.**: 75. Perzentile, **M1⁺**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez., **GZ**: Gesamtanzahl bearbeiteter Zeichen, **M**: Markierungswert, **L**: Leistungswert, **Q**: Qualitätswert, **K**: Kontinuitätswert. Die Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

atypischer antipsychotischer Therapie mit antagonistischer Affinität am m1AChR (Gruppe M1⁺) zu allen drei Testzeitpunkten (T1, 2, 3) eine Tendenz zu besseren Testergebnissen im Sinne einer höheren Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen (GZ), einer höheren Zahl konzentriert bearbeiteter Zeichen (L) sowie eines höheren Prozentsatzes

konzentriert bearbeiteter Zeichen (Q) und einer insgesamt kontinuierlicheren Konzentrationsleistung (K); keiner dieser Unterschiede jedoch war signifikant (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$), wie sich aus Tabelle 12b (S. 49) entnehmen lässt. Alle untersuchten Gruppen zeigten unter Nikotinkarenz (T2) zumindest tendenziell einen Anstieg von L-, Q- und K-Werten; jedoch waren nur die Anstiege der Q- und K-Werte signifikant und hielten mit Ausnahme der Gruppe M1⁰ auch der Bonferroni-Korrektur stand (Signifikanzniveau $\alpha = 0,017$). Das Ausmaß der Veränderung (T2-1 und T3-2) war im Gruppenvergleich nicht signifikant (s. Tab. 12b S. 49) verschieden. Unter Nikotinkarenz (T2) fand sich bei der Gruppe M1⁻ außerdem ein signifikanter Anstieg der Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen ($p = 0,028$), der jedoch der Bonferroni-Korrektur (Signifikanzniveau $\alpha = 0,017$) nicht standhielt. Die Gruppe M1⁰ und die Gesamtheit aller Patienten zeigte in der Auswertung der Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen (GZ) lediglich eine Tendenz zur Verbesserung ($p = 0,208$ für M1⁰; $p = 0,140$ für alle Patienten). Beim Vergleich der Testzeitpunkte T1 und T3 ließ sich tendenziell ein Anstieg der Punktwerte aller Parameter für die Gruppe M1⁻, hingegen ein Abfall der Punktwerte der Parameter (Ausnahme: Q) für die Gruppe M1⁰ erkennen.

4.3.3. Continuous Performance Test - Identical Pairs (CPT-IP), Untertest "Symbols" (SFN)

Wie sich aus Tabelle 13b (S. 52) ersehen lässt, waren die **Trefferquoten (Hits RP)** beim CPT-IP (Cornblatt, Risch et al. 1988) über den gesamten Verlauf tendenziell geringfügig besser in der Patientengruppe unter atypischem AP mit antagonistischem Rezeptorprofil am muskarinergen m1AChR (Gruppe M1⁻) als in der Gruppe unter atypischem AP ohne Affinität zum m1AChR (Gruppe M1⁰), dieser Unterschied war jedoch nur zum Zeitpunkt T2 signifikant ($p = 0,029$) und hielt einer Bonferroni-Korrektur (Signifikanzniveau $\alpha = 0,017$) nicht stand. Über den Verlauf der drei Testzeitpunkte (T1, 2, 3) fand sich eine hochsignifikante Verbesserung ($p = 0,016$ für die Gesamtheit aller Patienten; $p = 0,011$ für die Gruppe M1⁰) von Testzeitpunkt T2 nach T3 für die Gruppe aller Schizophrenen und die Gruppe M1⁰. Die mittlere Reaktionszeit der Treffer (Hits m Rz) unterschied sich weder zwischen den Gruppen noch im zeitlichen Verlauf signifikant (s. Tab. 13a und b S. 51f.).

Die **Rate der Verwechslungsfehler (False Alarms RP)** war zum ersten und zweiten Testzeitpunkt (T1 und T2) signifikant höher ($p = 0,001$ für T1; $p = 0,037$ für T2) in der

Gruppe M1⁻ als in der Gruppe M1⁰, allerdings war nur der Unterschied zum Zeitpunkt T1 auf dem Bonferroni-korrigierten Signifikanz-Niveau ($\alpha = 0,017$) signifikant. Auch zum

A) Continuous Performance Test (CPT-IP), Untertest "Symbols" (SFN)						
Messwert (Median)	M1-Rezeptor-Affinität	T1	T2	T3	p T1↔T2	p T2↔T3
Hits RP	M1 ⁻ (n=15)	0,43 (n=15)	0,67 (n=15)	0,63 (n=15)	,258	,426
	M1 ⁰ (n=15)	0,37 (n=15)	0,40 (n=15)	0,50 (n=15)	,778	,011**
	Alle Patienten (n=30)	0,43 (n=30)	0,48 (n=30)	0,58 (n=30)	,289	,016**
Hits m RZ [ms]	M1 ⁻ (n=15)	512 (n=15)	521 (n=15)	510 (n=15)	,910	,733
	M1 ⁰ (n=15)	581 (n=15)	557 (n=15)	542 (n=15)	,807	,055
	Alle Patienten (n=30)	553 (n=29)	525 (n=28)	517 (n=30)	,982	,139
False Alarms RP	M1 ⁻ (n=15)	0,17 (n=15)	0,13 (n=15)	0,13 (n=15)	,801	,753
	M1 ⁰ (n=15)	0,07 (n=15)	0,07 (n=15)	0,10 (n=15)	,586	,134
	Alle Patienten (n=30)	0,10 (n=30)	0,08 (n=30)	0,10 (n=30)	,946	,288
Random RP	M1 ⁻ (n=15)	0,00 (n=15)	0,01 (n=15)	0,00 (n=15)	,017*	,859
	M1 ⁰ (n=15)	0,00 (n=15)	0,00 (n=15)	0,00 (n=15)	,119	,863
	Alle Patienten (n=30)	0,00 (n=30)	0,01 (n=30)	0,00 (n=30)	,004**	,970
d'prime	M1 ⁻ (n=15)	1,11 (n=15)	1,42 (n=15)	1,45 (n=15)	,173	,776
	M1 ⁰ (n=15)	1,16 (n=15)	1,22 (n=15)	1,48 (n=15)	,730	,009**
	Alle Patienten (n=30)	1,14 (n=30)	1,41 (n=30)	1,45 (n=30)	,265	,184
β	M1 ⁻ (n=15)	1,40 (n=15)	1,69 (n=15)	1,34 (n=15)	,496	,156
	M1 ⁰ (n=15)	2,74 (n=15)	2,07 (n=15)	2,15 (n=15)	,397	,221
	Alle Patienten (n=30)	1,82 (n=30)	1,85 (n=30)	1,82 (n=30)	,721	,957

Tabelle 13a. Mediane der mittels **CPT-IP SFN** (Cornblatt, Risch et al. 1988) erhobenen Parameter zu den drei Testzeitpunkten (**T1, 2, 3**) dargestellt für die Gesamtheit aller Pat. und aufgesplittet in Gruppen nach Affinität ihres Atypikums zum M1-Rezeptor. **n**: Anzahl der Pat., **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez., **SFN**: Untertest „Symbols“, **Hits RP**: Trefferquote, **Hits m RZ [ms]**: mittlere Reaktionszeit auf Treffer in Millisekunden, **False Alarms RP**: Fehlerquote der Verwechslungsfehler, **Random RP**: Fehlerquote zufälliger Fehler, **d'prime**: Maß für die Fähigkeit, ein Signal vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden, **β**: Index für die Tendenz überzureagieren. Die Auswertung erfolgte mittels Wilcoxon-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

Zeitpunkt T3 lag die Rate der Verwechslungsfehler bei der Gruppe M1⁻ höher, allerdings war der Unterschied nicht signifikant (s. Tab. 13b s. 52). Über den zeitlichen Verlauf ließen sich bezüglich der Rate der Verwechslungsfehler keine signifikanten Veränderungen beobachten, so dass auch das Ausmaß der geringen Veränderungen (entsprechend den Paardifferenzen T2-1 und T3-2) zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant war (s. Tab. 13b S. 52).

Eine signifikant höhere Quote an **zufälligen Fehlern (Random RP)** fand sich unter Nikotinentzug (T2) im Vergleich zu den anderen beiden Testzeitpunkten (T1 und T3) für

B) Continuous Performance-Test (CPT-IP), Untertest "Symbols" (SFN)								
Messwert	T	Affinität des Antipsychotikums zum M1-Rezeptor						P
		M1 ⁻ (n=15)			M1 ⁰ (n=15)			
		25.	Median	75.	25.	Median	75.	
Hits RP [%]	1	0,40	0,43 (n=15)	0,70	0,13	0,37 (n=15)	0,60	,056
	2	0,47	0,67 (n=15)	0,77	0,33	0,40 (n=15)	0,57	,029*
	3	0,47	0,63 (n=15)	0,77	0,33	0,50 (n=15)	0,70	,345
	2-1	-0,13	0,03 (n=15)	0,23	-0,07	0,00 (n=15)	0,10	,653
	3-2	-0,07	0,07 (n=15)	0,13	0,00	0,10 (n=15)	0,20	,148
Hits m Rz [ms]	1	490	512 (n=15)	564	469	581 (n=15)	617	,134
	2	484	521 (n=15)	556	478	557 (n=15)	620	,156
	3	488	510 (n=15)	544	489	542 (n=15)	592	,436
	2-1	-29	3 (n=15)	35	-29	-2 (n=15)	28	1,00
	3-2	-53	6 (n=15)	27	-38	-21 (n=15)	-4	,467
False Alarms RP [%]	1	0,13	0,17 (n=15)	0,20	0,00	0,07 (n=15)	0,07	,001**
	2	0,07	0,13 (n=15)	0,23	0,00	0,07 (n=15)	0,07	,037*
	3	0,07	0,13 (n=15)	0,20	0,00	0,10 (n=15)	0,10	,089
	2-1	-0,13	0,00 (n=15)	0,07	-0,03	0,00 (n=15)	0,03	,713
	3-2	-0,06	0,03 (n=15)	0,07	0,00	0,00 (n=15)	0,03	,806
Random RP [%]	1	0,00	0,00 (n=15)	0,01	0,00	0,00 (n=15)	0,00	,653
	2	0,00	0,01 (n=15)	0,02	0,00	0,00 (n=15)	0,00	,116
	3	0,00	0,00 (n=15)	0,03	0,00	0,00 (n=15)	0,00	,595
	2-1	0,00	0,01 (n=15)	0,02	0,00	0,00 (n=15)	0,01	,285
	3-2	-0,01	-0,01 (n=15)	0,01	0,00	0,00 (n=15)	0,00	,713
d'prime	1	0,67	1,11 (n=15)	1,93	0,57	1,16 (n=15)	1,54	,806
	2	1,14	1,42 (n=15)	1,70	0,44	1,22 (n=15)	1,83	,325
	3	0,88	1,45 (n=15)	2,12	0,86	1,48 (n=15)	1,71	,935
	2-1	-0,01	0,43 (n=15)	0,58	-0,35	-0,08 (n=15)	0,30	,089
	3-2	-0,56	0,03 (n=15)	0,21	0,00	0,28 (n=15)	0,82	,045*
β	1	1,12	1,40 (n=15)	1,85	1,42	2,74 (n=15)	4,69	,026*
	2	1,19	1,69 (n=15)	3,08	1,00	2,07 (n=15)	5,08	,567
	3	0,97	1,34 (n=15)	2,24	1,79	2,15 (n=15)	6,08	,041*
	2-1	-0,39	0,02 (n=15)	1,29	-2,21	-0,16 (n=15)	0,19	,217
	3-2	-0,95	-0,37 (n=15)	0,16	-0,08	0,13 (n=15)	0,96	,067

Tabelle 13b. Mediane der der mittels **CPT-IP SFN** (Cornblatt, Risch et al. 1988) erhobenen Parameter getrennt dargestellt für die beiden Patientengruppen zu den drei verschiedenen Testzeitpunkten (**T1**, **2**, **3**). Außerdem Darstellung der Messwertdifferenzen berechnet aus den Testzeitpunkten T1 und T2 (**T2-1**) sowie T2 und T3 (**T3-2**). **n**: Anzahl der Pat., **25.**: 25. Perzentile, **75.**: 75. Perzentile, **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez., **SFN**: Untertest „Symbols“, **Hits RP**: Trefferquote, **Hits m Rz [ms]**: mittlere Reaktionszeit auf Treffer in Millisekunden, **False Alarms RP**: Fehlerquote der Verwechslungsfehler, **Random RP**: Fehlerquote zufälliger Fehler, **d'prime**: Maß für die Fähigkeit, ein Signal vom Hintergrundrauschen zu, **β**: Index für die Tendenz überzureagieren. Die Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

die Gruppe aller Schizophrenen ($p = 0,004$) sowie für die Gruppe $M1^-$ ($p = \mathbf{0,017}$), hingegen nicht für die Gruppe $M1^0$. Die Unterschiede waren auch nach Bonferroni-Korrektur (Signifikanzniveau $\alpha = 0,017$) noch signifikant (s. Tab. 13a S. 52).

Hinsichtlich der Fähigkeit, „**Signal and Noise**“ (Green and Swets 1989) zu diskriminieren (**d' prime**), zeigte sich über den zeitlichen Verlauf der drei Testzeitpunkte (T1, 2, 3) eine signifikante ($p = 0,009$) Verbesserung von T2 zu T3 in der Gruppe $M1^0$. Im Gruppenvergleich fand sich hierzu passend ein signifikant ($p = 0,045$) stärkere Verbesserung vom Testzeitpunkt T2 zu T3, die jedoch der Bonferroni-Korrektur (Signifikanzniveau $\alpha = 0,017$) nicht standhielt.

Über alle Testzeitpunkte zeigten die Gruppe $M1^0$ einen tendenziell **konservativeren Reaktionsstil (β)**, dieses Ergebnis war jedoch nur für die Testzeitpunkte T1 ($p = 0,026$) und T3 ($p = 0,041$) und nur auf dem nicht-Bonferroni-korrigierten Niveau (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$) signifikant. Über den zeitlichen Verlauf waren keine signifikanten Veränderungen in einer der untersuchten Gruppen nachweisbar (s. Tab. 13a S. 52).

4.3.4. Trail Making Test A und B (TMT-A und B)

Ein Rückgang der beim Trail Making Test (Reitan 1958) benötigten Zeiten vom ersten (T1) zum zweiten Testzeitpunkt (T2) fand sich für **beide Untertests (A und B)** in allen untersuchten Gruppen. Beim **Untertest A** allerdings war dieses Ergebnis nur für den Vergleich der Testzeitpunkte T1 zu T2 bei der Gesamtheit aller Schizophrenen und der Gruppe $M1^-$ signifikant ($p = 0,035$ für Gruppe $M1^-$; $p = 0,046$ für die Gruppe aller Schizophrenen) und hielt der Bonferroni-Korrektur (Signifikanzniveau $\alpha = 0,017$) nicht stand. Beim **Untertest B** zeigte sich für den Vergleich der Testzeitpunkte T2 und T3 ein signifikanter ($p = 0,029$) Rückgang der benötigten Zeit in Sekunden nur für die Gruppe $M1^0$; auch dieser war auf dem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau ($\alpha = 0,017$) nicht signifikant.

Der Vergleich der Gruppen zeigte für die Gruppe $M1^0$ zu allen drei Testzeitpunkten T1, 2 und 3 tendenziell schlechtere Testergebnisse, die Unterschiede waren aber nicht signifikant (s. Tab. 14b S. 54). Auch der Grad der Verbesserung über den zeitlichen Verlauf war zwischen den beiden Gruppen $M1^-$ und $M1^0$ nicht verschieden. Zusammenfassend war nach Bonferroni-Korrektur keiner der gesehenen Unterschiede mehr signifikant. Tabellen 14a und b S. 54 zeigen die Daten.

A) Trail Making-Test A und B (TMT-A und B)						
Messwert (Median)	M1-Rezeptor-Affinität	T1	T2	T3	p	
					T1↔T2	T2↔T3
TMT-A	M1 ⁻ (n=15)	30 (n=15)	24 (n=15)	20 (n=15)	<i>,035*</i>	<i>,300</i>
	M1 ⁰ (n=15)	37 (n=15)	31 (n=15)	32 (n=15)	<i>,378</i>	<i>,083</i>
	Alle Patienten (n=30)	32 (n=30)	28 (n=30)	29 (n=30)	<i>,046*</i>	<i>,051</i>
TMT-B	M1 ⁻ (n=15)	63 (n=15)	59 (n=15)	51 (n=15)	<i>,363</i>	<i>,670</i>
	M1 ⁰ (n=15)	83 (n=15)	79 (n=15)	74 (n=15)	<i>,132</i>	<i>,029*</i>
	Alle Patienten (n=30)	78 (n=30)	71 (n=30)	65 (n=30)	<i>,079</i>	<i>,072</i>

Tabelle 14a. Mediane der beim **TMT-A und B** (Reitan 1958) benötigten Zeit in Sekunden zu den drei Testzeitpunkten (**T1, 2, 3**) dargestellt für die Gesamtheit aller Pat. und aufgesplittet in Gruppen nach Affinität ihres Atypikums zum M1-Rezeptor. **n**: Anzahl der Pat., **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez. Die Auswertung erfolgte mittels Wilcoxon-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

B) Trail Making-Test A und B (TMT-A und B)								
Messwert	T	Affinität des Antipsychotikums zum M1-Rezeptor						P
		M1 ⁻ (n=15)			M1 ⁰ (n=15)			
		25.	Median	75.	25.	Median	75.	
TMT-A [s]	1	18	30 (n=15)	40	25	37 (n=15)	49	<i>,202</i>
	2	16	24 (n=15)	36	25	31 (n=15)	46	<i>,106</i>
	3	16	20 (n=15)	31	21	32 (n=15)	43	<i>,050</i>
	2-1	-9	-5 (n=15)	2	-10	-4 (n=15)	7	<i>,595</i>
	3-2	-6	-1 (n=15)	2	-7	-3 (n=15)	1	<i>,744</i>
TMT-B [s]	1	45	63 (n=15)	93	63	83 (n=15)	109	<i>,126</i>
	2	47	59 (n=15)	80	66	79 (n=15)	115	<i>,116</i>
	3	42	51 (n=15)	103	49	74 (n=15)	88	<i>,345</i>
	2-1	-21	-5 (n=15)	11	-18	-8 (n=15)	8	<i>,744</i>
	3-2	-17	-8 (n=15)	10	-20	-11 (n=15)	-3	<i>,285</i>

Tabelle 14b. Mediane der beim **TMT-A und B** (Reitan 1958) benötigten Zeit [in Sekunden] getrennt dargestellt für die beiden Patientengruppen zu den drei verschiedenen Testzeitpunkten (**T1, 2, 3**). Außerdem Darstellung der Mediane der Differenzen berechnet aus den Testzeitpunkten T1 und T2 (**T2-1**) sowie T2 und T3 (**T3-2**). **n**: Anzahl der Pat., **25.**: 25. Perzentile, **75.**: 75. Perzentile, **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez. Die Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

4.3.5. Farbe-Wort-Interferenz-Test (FWIT)

Beim Farbwörter-Lesen (Bäumler 1985) zeigten alle untersuchten Gruppen keine signifikanten Leistungsschwankungen über den zeitlichen Verlauf (s. Tab. 15a S. 55). Beim Vergleich der Gruppen untereinander fanden sich durchweg tendenziell geringfügig schlechtere Testergebnisse, d.h. eine höhere Anzahl benötigter Sekunden, für die Gruppe M1⁰ (Schizophrene Patienten unter atypischer antipsychotischer

Therapie ohne Affinität zum m1AChR), ohne dass diese Unterschiede signifikant waren (s. Tab. 15b S. 55).

A) Farbe-Wort-Interferenz-Test (FWIT), Untertest Farbwörter-Lesen (FWL)						
Messwert (Median)	M1-Rezeptor-Affinität	T1	T2	T3	p	
					T1↔T2	T2↔T3
FWL [s]	M1 ⁻ (n=15)	33 (n=15)	32 (n=15)	32 (n=15)	,190	,571
	M1 ⁰ (n=15)	37 (n=15)	38 (n=15)	36 (n=15)	,451	,242
	Alle Patienten (n=30)	34 (n=30)	34 (n=30)	33 (n=30)	,105	,730

Tabelle 15a. Mediane der beim **Farbwörter-Lesen** (Untertest des FWIT (Bäumler 1985)) benötigten Zeiten [Sekunden] zu den drei Testzeitpunkten (**T1, 2, 3**) dargestellt für die Gesamtheit aller Pat. und aufgesplittet in Gruppen nach Affinität ihres Atypikums zum M1-Rezeptor. **n**: Anzahl der Pat., **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez., **FWL**: Farbwörter-Lesen. Die Auswertung erfolgte mittels Wilcoxon-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

B) Farbe-Wort-Interferenz-Test (FWIT) , Untertest Farbwörter-Lesen (FWL)								
Messwert	T	Affinität des Antipsychotikums zum M1-Rezeptor						P
		M1 ⁻ (n)			M1 ⁰ (n)			
		25.	Median	75.	25.	Median	75.	
FWL [s]	1	31	33 (n=15)	35	29	37 (n=15)	46	,267
	2	28	32 (n=15)	34	30	38 (n=15)	43	,330
	3	28	32 (n=15)	36	28	36 (n=15)	44	,187
	2-1	-2	-1 (n=15)	0	-6	0 (n=15)	4	,744
	3-2	-1	-1 (n=15)	3	-4	0 (n=15)	2	,250

Tabelle 15b. Mediane der beim **Farbwörter-Lesen** (FWL, Untertest des FWIT (Bäumler 1985)) benötigten Zeit [Sekunden] getrennt dargestellt für die beiden Patientengruppen zu den drei verschiedenen Testzeitpunkten (**T1, 2, 3**). Außerdem Darstellung der Mediane der Differenzen berechnet aus den Testzeitpunkten T1 und T2 (**T2-1**) sowie T2 und T3 (**T3-2**). **n**: Anzahl der Pat., **25.**: 25. Perzentile, **75.**: 75. Perzentile, **M1⁻**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie mit antagonistischem Rezeptorprofil an muskarinergen Rez., **M1⁰**: Schizophrene Pat. unter atypischer Antipsychotikatherapie ohne Affinität zu muskarinergen Rez., **FWL**: Farbwörter-Lesen. Die Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet.

4.4. Kognitive Leistungsfähigkeit - Einfluss ausgewählter Faktoren

Im Folgenden sind die Ergebnisse der linearen Regression zwischen den Testleistungen (aller 30 Patienten) bei den einzelnen durchgeführten Tests und verschiedener Faktoren, darunter demographische Merkmale, Parameter für Nikotinabhängigkeit, Intelligenz und Bildung, Erkrankungsschweregrad sowie Art und Dosis der *atypischen* antipsychotischen Medikation) dargestellt (s. S. 57ff.). Auch ist der *kombinierte* Einfluss ausgewählter Faktoren auf die Testleistungen dargestellt. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Aussagen auf die erbrachten Testleistungen zum ersten Messzeitpunkt (T1), eine Ausnahme stellt die Regression zwischen den

einzelnen Testleistungen und der Serumnikotinkonzentration dar, die sowohl für den ersten (T1) als auch den dritten Messzeitpunkt (T3) berechnet wurde (zum zweiten Messzeitpunkt (T2) erfolgte keine Auswertung, da die Nikotinsersumspiegel unterhalb der Nachweisgrenze lagen).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass **Lebensalter und Erkrankungsdauer** einen Einfluss auf einige der Testergebnisse haben (s. Tab. 17 S. 58 und Tab. 19 S. 59), andererseits aber im Hinblick auf diesen Faktor keine signifikanten Gruppenunterschiede vorliegen (s. Tab. 2 S. 37 und Abb. 6 S. 37). Vereinzelt Parameter stehen offenbar auch unter dem Einfluss von **Intelligenz und Bildungsgrad** (s. Tab. 16 S. 57), jedoch auch bezüglich dieser beiden Parameter unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht signifikant (s. Tab. 3 S. 38). Zwischen Stärke der **Negativ-Symptomatik** (gemessen anhand der Positive and Negative Syndroms Scale (Kay, Fiszbein et al. 1987) und kognitiver Leistungsfähigkeit ließ sich in unserer Untersuchung statistisch kein Zusammenhang belegen. Auch die **Medikamentendosis (CPZ)** war nicht mit den Testleistungen assoziiert. Die Rate systematischer Fehler beim CPT-IP (CPT False Alarms RP [%]) war assoziiert mit der **Serumnikotinkonzentration zum Testzeitpunkt T1 mal Affinität des Antipsychotikums zum M1-Rezeptor** (CPT False Alarms RP [%]: $p= 0,003$) (s. Tab. 23 und xy S. 63 sowie Abb. 7 S. 64). Die Serumnikotinkonzentration wurde zu diesem Zeitpunkt signifikant geringer gemessen in der Gruppe M1⁻. Die graphische Darstellung (Abb. 7 S. 64) zeigt, dass eine höhere Nikotinkonzentration in der Gruppe M1⁰ (Schizophrene Patienten unter atypischer antipsychotischer Therapie ohne Affinität zum m1AChR) offenbar mit einer geringeren Fehleranzahl assoziiert ist, wohingegen die Fehleranzahl der Gruppe M1⁻ (Schizophrene Patienten unter atypischer antipsychotischer Therapie mit antagonistischer Affinität zum m1AChR) unabhängig von der Nikotinkonzentration im Blut zu sein scheint. Ansonsten erwies sich wider Erwarten die Leistung der Patienten jedoch vollkommen unbeeinflusst von den **Serumnikotin- bzw. Serumcotininspiegeln** wie auch von der **Stärke der Nikotinabhängigkeit (FTND)**.

Kognitive Leistungsfähigkeit - Einfluss von Intelligenz und Bildung					
Unabhängige Variable	Abhängige Variable	R	R ² korr.	p	F
IQ KAI	TMT-A [Zeit in s]	0,308	0,052	0,152	2,205
	TMT-B [Zeit in s]	0,218	0,002	0,318	1,047
	FWL [Zeit in s]	0,407	0,126	0,054	4,157
	FAIR GZ	0,204	-0,004	0,351	0,909
	FAIR L	0,278	0,034	0,198	1,764
	FAIR Q	0,276	0,032	0,202	1,734
	FAIR K	0,083	-0,040	0,705	0,147
	D2 GZ	0,238	0,012	0,275	1,259
	D2 GL	0,308	0,052	0,152	2,204
	D2 KL	0,378	0,102	0,076	3,492
	CPT Hits RP [%]	0,032	-0,047	0,885	0,022
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,347	0,077	0,113	2,774
	CPT False Alarms RP [%]	0,098	-0,038	0,656	0,204
	CPT Random RP [%]	0,222	0,004	0,309	1,086
	CPT d'prime	0,013	-0,047	0,954	0,003
CPT β	0,268	0,027	0,217	1,619	
IQ MWWT-B	TMT-A [Zeit in s]	0,061	-0,032	0,750	0,104
	TMT-B [Zeit in s]	0,005	-0,036	0,978	0,001
	FWL [Zeit in s]	0,123	-0,020	0,518	0,428
	FAIR GZ	0,357	0,086	0,094	3,069
	FAIR L	0,278	0,034	0,199	1,763
	FAIR Q	0,111	-0,035	0,615	0,261
	FAIR K	0,284	-0,037	0,185	1,846
	D2 GZ	0,089	-0,039	0,688	0,166
	D2 GL	0,042	-0,044	0,847	0,038
	D2 KL	0,084	-0,038	0,695	0,185
	CPT Hits RP [%]	0,416	0,143	0,022*	5,853
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,300	0,056	0,114	2,675
	CPT False Alarms RP [%]	0,183	0,000	0,332	0,976
	CPT Random RP [%]	0,092	-0,027	0,628	0,241
	CPT d'prime	0,354	0,094	0,055	4,011
CPT β	0,166	-0,007	0,381	0,791	
Bildungsjahre	TMT-A [Zeit in s]	0,235	0,021	0,211	1,637
	TMT-B [Zeit in s]	0,116	-0,022	0,540	0,384
	FWL [Zeit in s]	0,186	0,000	0,326	0,998
	FAIR GZ	0,140	-0,027	0,524	0,420
	FAIR L	0,143	-0,026	0,516	0,436
	FAIR Q	0,123	-0,032	0,575	0,324
	FAIR K	0,430	0,146	0,041*	4,764
	D2 GZ	0,053	-0,045	0,809	0,060
	D2 GL	0,163	-0,018	0,447	0,599
	D2 KL	0,304	0,051	0,148	2,243
	CPT Hits RP [%]	0,001	-0,036	0,995	0,000
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,256	0,028	0,190	1,805
	CPT False Alarms RP [%]	0,017	-0,035	0,931	0,008
	CPT Random RP [%]	0,135	-0,017	0,477	0,521
	CPT d'prime	0,013	-0,036	0,945	0,005
CPT β	0,187	0,001	0,321	1,019	

Tabelle 16. Einfluss von Intelligenz und Bildung auf die kognitive Leistungsfähigkeit. R: Regressionskoeffizient, R² korr.: korrigierter quadrierter Regressionskoeffizient, p: Signifikanz-Niveau, F: Prüfwert, IQ: Intelligenzquotient, KAI: Kurzttest für allgemeine Intelligenz (Lehrl, Gallwitz et al. 1992), MWWT-B: Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test B (Lehrl 1991), TMT-A und TMT-B: Trail Making Test, Untertest A und B (Reitan 1958), FWL: FWIT, Untertest Farbwörter-Lesen (Bäumler 1985), FAIR: Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (Bäumler 1985), GZ: Gesamtanzahl bearbeiteter Zeichen, L: Leistungswert, Q: Qualitätswert, K: Kontinuitätswert, D2: Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 (Brickenkamp 1994), GL: Gesamtleistung, KL: Konzentrationsleistung, CPT: CPT-IP, Untertest „Symbols“ (Cornblatt, Risch et al. 1988), Hits RP: Trefferquote, Hits m Rz: mittlere Reaktionszeit bei Treffern, False Alarms RP: Fehlerquote, Random RP: Quote zufälliger Fehler, d'prime: Fähigkeit, ein relevantes Signal vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden, β: Maß für die Konservativität des Reaktionsstils.

Kognitive Leistungsfähigkeit - Abhängigkeit vom Lebensalter					
Unabhängige Variable	Abhängige Variable	R	R ² korrr.	P	F
Lebensalter [Jahre]	TMT-A [Zeit in s]	0,671	0,431	0,000*	22,956
	TMT-B [Zeit in s]	0,489	0,212	0,006*	8,791
	FWL [Zeit in s]	0,265	0,037	0,157	2,112
	FAIR GZ	0,551	0,271	0,006*	9,158
	FAIR L	0,489	0,212	0,016*	6,911
	FAIR Q	0,033	-0,460	0,880	0,024
	FAIR K	0,291	0,041	0,179	1,939
	D2 GZ	0,519	0,235	0,011*	7,758
	D2 GL	0,537	0,256	0,007*	8,914
	D2 KL	0,686	0,447	0,000*	19,558
	CPT Hits RP [%]	0,567	0,298	0,001*	13,286
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,247	0,026	0,196	1,754
	CPT False Alarms RP [%]	0,035	-0,034	0,852	0,035
	CPT Random RP [%]	0,281	0,046	0,132	2,404
	CPT d'prime	0,535	0,261	0,002*	11,239
	CPT β	0,147	-0,013	0,438	0,618

Tabelle 17. Einfluss des Lebensalters auf die kognitive Leistungsfähigkeit. R: Regressionskoeffizient, R² korrr.: korrigierter quadrierter Regressionskoeffizient, p: Signifikanz-Niveau, F: Prüfwert, **TMT-A** und **TMT-B**: Trail Making Test, Untertest A und B (Reitan 1958), **FWL**: FWIT, Untertest Farbwörter-Lesen (Bäumler 1985), **FAIR**: Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (Bäumler 1985), **GZ**: Gesamtanzahl bearbeiteter Zeichen, **L**: Leistungswert, **Q**: Qualitätswert, **K**: Kontinuitätswert, **D2**: Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 (Brickenkamp 1994), **GL**: Gesamtleistung, **KL**: Konzentrationsleistung, **CPT**: CPT-IP, Untertest „Symbols“ (Cornblatt, Risch et al. 1988), **Hits RP**: Trefferquote, **Hits m Rz**: mittlere Reaktionszeit bei Treffern, **False Alarms RP**: Fehlerquote, **Random RP**: Quote zufälliger Fehler, **d'prime**: Fähigkeit, ein relevantes Signal vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden, **β**: Maß für die Konservativität des Reaktionsstils.

Kognitive Leistungsfähigkeit - Einfluss der Medikamentendosis (CPZ)					
Unabhängige Variable	Abhängige Variable	R	R ² korrr.	p	F
CPZ [mg/Tag]	TMT-A [Zeit in s]	0,110	-0,032	0,564	0,340
	TMT-B [Zeit in s]	0,020	-0,035	0,914	0,012
	FWL [Zeit in s]	0,350	0,091	0,058	3,909
	FAIR GZ	0,372	0,097	0,680	3,374
	FAIR L	0,400	0,120	0,059	3,992
	FAIR Q	0,211	0,004	0,311	1,079
	FAIR K	0,115	-0,034	0,601	0,282
	D2 GZ	0,274	0,031	0,206	1,701
	D2 GL	0,347	0,080	0,097	3,006
	D2 KL	0,389	0,113	0,060	3,930
	CPT Hits RP [%]	0,279	0,045	0,135	2,369
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,054	-0,034	0,779	0,080
	CPT False Alarms RP [%]	0,350	0,091	0,058	3,908
	CPT Random RP [%]	0,135	-0,017	0,478	0,517
	CPT d'prime	0,157	-0,010	0,409	0,703
	CPT β	0,133	-0,017	0,484	0,504

Tabelle 18. Einfluss der Medikamentendosis auf die kognitive Leistungsfähigkeit. R: Regressionskoeffizient, R² korrr.: korrigierter quadrierter Regressionskoeffizient, p: Signifikanz-Niveau, F: Prüfwert, **CPZ**: Chlorpromazinäquivalent, **M1-Rezeptor**: muskarinerges M1-Rezeptor, **TMT-A** und **TMT-B**: Trail Making Test, Untertest A und B (Reitan 1958), **FWL**: FWIT, Untertest Farbwörter-Lesen (Bäumler 1985), **FAIR**: Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (Bäumler 1985), **GZ**: Gesamtanzahl bearbeiteter Zeichen, **L**: Leistungswert, **Q**: Qualitätswert, **K**: Kontinuitätswert, **D2**: Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 (Brickenkamp 1994), **GL**: Gesamtleistung, **KL**: Konzentrationsleistung, **CPT**: CPT-IP, Untertest „Symbols“ (Cornblatt, Risch et al. 1988), **Hits RP**: Trefferquote, **Hits m Rz**: mittlere Reaktionszeit bei Treffern, **False Alarms RP**: Fehlerquote, **Random RP**: Quote zufälliger Fehler, **d'prime**: Fähigkeit, ein relevantes Signal vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden, **β**: Maß für die Konservativität des Reaktionsstils.

Kognitive Leistungsfähigkeit - Einfluss von Erkrankungsdauer & -alter bei ED					
Unabhängige Variable	Abhängige Variable	R	R ² korr.	p	F
Alter bei ED Psychose [Jahre]	TMT-A [Zeit in s]	0,421	0,148	0,020*	6,049
	TMT-B [Zeit in s]	0,176	-0,004	0,352	0,897
	FWL [Zeit in s]	0,417	0,145	0,022*	5,909
	FAIR GZ	0,338	0,072	0,115	2,700
	FAIR L	0,270	0,029	0,212	1,655
	FAIR Q	0,188	-0,011	0,391	0,768
	FAIR K	0,092	-0,039	0,676	0,186
	D2 GZ	0,323	0,062	0,132	2,452
	D2 GL	0,385	0,110	0,063*	3,834
	D2 KL	0,339	0,075	0,105	2,854
	CPT Hits RP [%]	0,494	0,217	0,006*	9,048
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,123	-0,021	0,526	0,412
	CPT False Alarms RP [%]	0,247	0,027	0,189	1,815
	CPT Random RP [%]	0,082	-0,029	0,667	0,189
	CPT d'prime	0,330	0,077	0,075	3,416
CPT β	0,030	-0,035	0,876	0,025	
Erkrankungsdauer [Jahre]	TMT-A [Zeit in s]	0,467	0,190	0,009*	7,892
	TMT-B [Zeit in s]	0,514	0,238	0,004*	10,067
	FWL [Zeit in s]	0,154	-0,011	0,418	0,677
	FAIR GZ	0,424	0,141	0,044*	4,604
	FAIR L	0,423	0,140	0,045*	4,567
	FAIR Q	0,168	-0,018	0,444	0,608
	FAIR K	0,319	0,059	0,138	2,372
	D2 GZ	0,398	0,119	0,060	3,964
	D2 GL	0,606	0,338	0,002*	12,763
	D2 KL	0,436	0,154	0,033*	5,172
	CPT Hits RP [%]	0,213	0,011	0,258	1,334
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,216	0,011	0,260	1,324
	CPT False Alarms RP [%]	0,284	0,048	0,129	2,453
	CPT Random RP [%]	0,320	0,070	0,085	3,197
	CPT d'prime	0,388	0,121	0,034*	4,974
CPT β	0,192	0,002	0,311	1,067	

Tabelle 19. Einfluss des Alters bei Erstdiagnose einer Psychose bzw. der Erkrankungsdauer auf die kognitive Leistungsfähigkeit. ED: Erstdiagnose, R: Regressionskoeffizient, R² korr.: korrigierter quadrierter Regressionskoeffizient, p: Signifikanz-Niveau, F: Prüfwert, ED: Erstdiagnose, TMT-A und TMT-B: Trail Making Test, Untertest A und B (Reitan 1958), FWL: FWIT, Untertest Farbwörter-Lesen (Bäumler 1985), FAIR: Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (Bäumler 1985), GZ: Gesamtanzahl bearbeiteter Zeichen, L: Leistungswert, Q: Qualitätswert, K: Kontinuitätswert, D2: Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 (Brickenkamp 1994), GL: Gesamtleistung, KL: Konzentrationsleistung, CPT: CPT-IP, Untertest „Symbols“ (Cornblatt, Risch et al. 1988), Hits RP: Trefferquote, Hits m Rz: mittlere Reaktionszeit bei Treffern, False Alarms RP: Fehlerquote, Random RP: Quote zufälliger Fehler, d'prime: Fähigkeit, ein relevantes Signal vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden, β: Maß für die Konservativität des Reaktionsstils.

Kognitive Leistungsfähigkeit - Einfluss der Stärke der Nikotinabhängigkeit					
Unabhängige Variable	Abhängige Variable	R	R ² korr.	P	F
FTND [Gesamtpunktzahl]	TMT-A [Zeit in s]	0,046	-0,034	<i>0,809</i>	0,060
	TMT-B [Zeit in s]	0,248	0,028	<i>0,187</i>	1,827
	FWL [Zeit in s]	0,060	-0,032	<i>0,753</i>	0,101
	FAIR GZ	0,241	0,013	<i>0,268</i>	1,296
	FAIR L	0,255	0,021	<i>0,240</i>	1,465
	FAIR Q	0,125	-0,031	<i>0,570</i>	0,334
	FAIR K	0,170	-0,017	<i>0,439</i>	0,623
	D2 GZ	0,172	-0,017	<i>0,433</i>	0,693
	D2 GL	0,113	-0,032	<i>0,599</i>	0,284
	D2 KL	0,070	-0,040	<i>0,774</i>	0,109
	CPT Hits RP [%]	0,003	-0,036	<i>0,987</i>	0,000
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,038	-0,036	<i>0,844</i>	0,039
	CPT False Alarms RP [%]	0,057	-0,032	<i>0,776</i>	0,090
	CPT Random RP [%]	0,050	-0,033	<i>0,795</i>	0,069
	CPT d'prime	0,047	-0,033	<i>0,805</i>	0,062
	CPT β	0,187	0,000	<i>0,325</i>	1,013

Tabelle 20. Einfluss der Stärke der Nikotinabhängigkeit auf die kognitive Leistungsfähigkeit. **R:** Regressionskoeffizient, **R² korr.:** korrigierter quadrierter Regressionskoeffizient, **p:** Signifikanz-Niveau, **F:** Prüfwert, **FTND:** Fagerström-Test for Nicotine Dependence, **TMT-A** und **TMT-B:** Trail Making Test, Untertest A und B (Reitan 1958), **FWL:** FWIT, Untertest Farbwörter-Lesen (Bäumler 1985), **FAIR:** Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (Bäumler 1985), **GZ:** Gesamtanzahl bearbeiteter Zeichen, **L:** Leistungswert, **Q:** Qualitätswert, **K:** Kontinuitätswert, **D2:** Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 (Brickenkamp 1994), **GL:** Gesamtleistung, **KL:** Konzentrationsleistung, **CPT:** CPT-IP, Untertest „Symbols“ (Cornblatt, Risch et al. 1988), **Hits RP:** Trefferquote, **Hits m Rz:** mittlere Reaktionszeit bei Treffern, **False Alarms RP:** Fehlerquote, **Random RP:** Quote zufälliger Fehler, **d'prime:** Fähigkeit, ein relevantes Signal vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden, **β :** Maß für die Konservativität des Reaktionsstils.

Kognitive Leistungsfähigkeit – Einfluss von Serumnikotin- & Cotininkonzentration					
Unabhängige Variable	Abhängige Variable	R	R ² korr.	P	F
Nikotin im Serum [ng/ml] T1	TMT-A [Zeit in s]	0,087	-0,029	0,655	0,204
	TMT-B [Zeit in s]	0,343	0,085	0,068	3,606
	FWL [Zeit in s]	0,297	0,055	0,117	2,619
	FAIR GZ	0,025	0,049	0,914	0,012
	FAIR L	0,060	-0,046	0,790	0,073
	FAIR Q	0,085	-0,042	0,708	0,144
	FAIR K	0,175	-0,018	0,436	0,632
	D2 GZ	0,053	-0,047	0,813	0,057
	D2 GL	0,126	-0,031	0,568	0,336
	D2 KL	0,121	-0,032	0,581	0,315
	CPT Hits RP [%]	0,051	-0,034	0,781	0,079
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,270	0,037	0,165	2,044
	CPT False Alarms RP [%]	0,225	0,015	0,242	1,434
	CPT Random RP [%]	0,204	0,006	0,288	1,177
	CPT d'prime	0,156	-0,012	0,420	0,672
CPT β	0,029	0,036	0,883	0,022	
Nikotin im Serum [ng/ml] T3	TMT-A [Zeit in s]	0,116	-0,022	0,543	0,380
	TMT-B [Zeit in s]	0,070	-0,031	0,713	0,138
	FWL [Zeit in s]	0,113	-0,023	0,553	0,361
	FAIR GZ	0,007	-0,048	0,975	0,001
	FAIR L	0,138	-0,025	0,519	0,429
	FAIR Q	0,160	-0,021	0,465	0,554
	FAIR K	0,008	-0,048	0,971	0,001
	D2 GZ	0,096	-0,038	0,664	0,194
	D2 GL	0,062	-0,044	0,779	0,081
	D2 KL	0,126	-0,031	0,568	0,337
	CPT Hits RP [%]	0,039	-0,034	0,837	0,043
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,162	-0,009	0,392	0,755
	CPT False Alarms RP [%]	0,166	-0,007	0,380	0,794
	CPT Random RP [%]	0,126	-0,019	0,509	0,448
	CPT d'prime	0,165	-0,007	0,383	0,786
CPT β	0,105	-0,024	0,582	0,310	
Cotinon im Serum [ng/ml] T1	TMT-A [Zeit in s]	0,080	-0,030	0,681	0,172
	TMT-B [Zeit in s]	0,181	-0,003	0,348	0,914
	FWL [Zeit in s]	0,272	0,040	0,154	2,155
	FAIR GZ	0,115	-0,036	0,610	0,610
	FAIR L	0,201	-0,008	0,370	0,840
	FAIR Q	0,276	0,030	0,215	1,643
	FAIR K	0,041	-0,048	0,857	0,033
	D2 GZ	0,060	-0,046	0,791	0,072
	D2 GL	0,206	-0,003	0,346	0,929
	D2 KL	0,200	-0,006	0,360	0,875
	CPT Hits RP [%]	0,051	-0,034	0,791	0,072
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,154	-0,014	0,435	0,630
	CPT False Alarms RP [%]	0,222	0,014	0,248	1,396
	CPT Random RP [%]	0,162	-0,010	0,402	0,726
	CPT d'prime	0,145	-0,015	0,453	0,579
CPT β	0,060	-0,033	0,756	0,099	

Tabelle 21. Einfluss von Serumnikotin- und Serumcotininkonzentration auf die kognitive Leistungsfähigkeit. R: Regressionskoeffizient, R² korr.: korrigierter quadrierter Regressionskoeffizient, p: Signifikanz-Niveau, F: Prüfwert, T1: Testzeitpunkt 1, T3: Testzeitpunkt 3, TMT-A und TMT-B: Trail Making Test, Untertest A und B (Reitan 1958), FWL: FWIT, Untertest Farbwörter-Lesen (Bäumler 1985), FAIR: Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (Bäumler 1985), GZ: Gesamtanzahl bearbeiteter Zeichen, L: Leistungswert, Q: Qualitätswert, K: Kontinuitätswert, D2: Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 (Brickenkamp 1994), GL: Gesamtleistung, KL: Konzentrationsleistung, CPT: CPT-IP, Untertest „Symbols“ (Cornblatt, Risch et al. 1988), Hits RP: Trefferquote, Hits m Rz: mittlere Reaktionszeit bei Treffern, False Alarms RP: Fehlerquote, Random RP: Quote zufälliger Fehler, d'prime: Fähigkeit, ein relevantes Signal vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden, β: Maß für die Konservativität des Reaktionsstils.

Kognitive Leistungsfähigkeit – Einfluss von Serumnikotinkonzentration & CPZ					
Unabhängige Variable	Abhängige Variable	R	R ² korr.	P	F
Nikotin im Serum [ng/ml] CPZ T1 und	TMT-A [Zeit in s]	0,183	-0,041	0,642	0,450
	TMT-B [Zeit in s]	0,403	0,098	2,53	0,099
	FWL [Zeit in s]	0,368	0,069	0,151	2,038
	FAIR GZ	0,443	0,112	0,125	2,322
	FAIR L	0,451	0,120	0,115	2,426
	FAIR Q	0,214	-0,055	0,642	0,454
	FAIR K	0,310	0,096	0,384	1,007
	D2 GZ	0,332	0,110	0,329	1,180
	D2 GL	0,491	0,165	0,063	3,175
	D2 KL	0,490	0,165	0,065	3,167
	CPT Hits RP [%]	0,334	0,043	0,214	1,635
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,355	0,056	0,185	1,805
	CPT False Alarms RP [%]	0,375	0,075	0,139	2,130
	CPT Random RP [%]	0,208	-0,030	0,564	0,586
	CPT d'prime	0,287	0,012	0,328	1,165
	CPT β	0,139	-0,056	0,775	0,257
	Nikotin im Serum [ng/ml] CPZ T3 und	TMT-A [Zeit in s]	0,209	-0,027	0,546
TMT-B [Zeit in s]		0,135	-0,054	0,780	0,251
FWL [Zeit in s]		0,345	0,054	0,181	1,820
FAIR GZ		0,315	0,009	0,351	1,104
FAIR L		0,421	0,177	0,129	2,262
FAIR Q		0,329	0,019	0,318	1,213
FAIR K		0,300	-0,001	0,309	0,986
D2 GZ		0,254	-0,029	0,513	0,689
D2 GL		0,246	-0,033	0,536	0,644
D2 KL		0,234	-0,040	0,568	0,581
CPT Hits RP [%]		0,307	0,027	0,262	1,408
CPT Hits m Rz [Zeit in ms]		0,178	-0,040	0,649	0,440
CPT False Alarms RP [%]		0,217	-0,024	0,522	0,665
CPT Random RP [%]		0,190	-0,035	0,610	0,503
CPT d'prime		0,210	-0,027	0,544	0,623
CPT β		0,147	-0,051	0,745	0,298

Tabelle 22. Einfluss von Serumnikotinkonzentration und Chlorpromazin-Äquivalenten auf die kognitive Leistungsfähigkeit. R: Regressionskoeffizient, R² korr.: korrigierter quadrierter Regressionskoeffizient, p: Signifikanz-Niveau, F: Prüfwert, T1: Testzeitpunkt 1, T3: Testzeitpunkt 3, TMT-A und TMT-B: Trail Making Test, Untertest A und B (Reitan 1958), FWL: FWIT, Untertest Farbwörter-Lesen (Bäumler 1985), FAIR: Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (Bäumler 1985), GZ: Gesamtanzahl bearbeiteter Zeichen, L: Leistungswert, Q: Qualitätswert, K: Kontinuitätswert, D2: Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 (Brickenkamp 1994), GL: Gesamtleistung, KL: Konzentrationsleistung, CPT: CPT-IP, Untertest „Symbols“ (Cornblatt, Risch et al. 1988), Hits RP: Trefferquote, Hits m Rz: mittlere Reaktionszeit bei Treffern, False Alarms RP: Fehlerquote, Random RP: Quote zufälliger Fehler, d'prime: Fähigkeit, ein relevantes Signal vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden, β: Maß für die Konservativität des Reaktionsstils.

Kognitive Leistungsfähigkeit – Einfluss von Serumnikotinkonzentration & M1-Rezeptor-Affinität					
Unabhängige Variable	Abhängige Variable	R	R ² korr.	P	F
Nikotin im Serum [ng/ml] T1 und M1-Rezeptor-Affinität	TMT-A [Zeit in s]	0,113	-0,063	0,864	0,168
	TMT-B [Zeit in s]	0,367	0,068	0,153	2,019
	FWL [Zeit in s]	0,365	0,067	0,156	1,997
	FAIR GZ	0,360	0,038	0,267	1,416
	FAIR L	0,318	0,006	0,364	1,067
	FAIR Q	0,101	-0,094	0,908	0,097
	FAIR K	0,300	-0,006	0,409	0,938
	D2 GZ	0,254	-0,034	0,530	0,656
	D2 GL	0,363	0,045	0,243	1,520
	D2 KL	0,392	0,069	0,188	1,818
	CPT Hits RP [%]	0,375	0,075	0,139	2,131
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,298	0,016	0,313	1,219
	CPT False Alarms RP [%]	0,597	0,307	0,003*	7,191
	CPT Random RP [%]	0,239	-0,015	0,465	0,788
	CPT d'prime	0,182	0,033	0,645	0,466
CPT β	0,317	0,031	0,252	1,453	
Nikotin im Serum [ng/ml] T3 und M1-Rezeptor-Affinität	TMT-A [Zeit in s]	0,226	-0,019	0,492	0,051
	TMT-B [Zeit in s]	0,130	-0,056	0,795	0,231
	FWL [Zeit in s]	0,283	0,012	0,324	1,174
	FAIR GZ	0,332	0,021	0,311	1,239
	FAIR L	0,410	0,089	0,145	2,123
	FAIR Q	0,245	-0,034	0,537	0,641
	FAIR K	0,277	-0,015	0,449	0,834
	D2 GZ	0,167	-0,069	0,753	0,288
	D2 GL	0,175	-0,066	0,315	0,733
	D2 KL	0,186	-0,062	0,703	0,358
	CPT Hits RP [%]	0,177	-0,040	0,651	0,437
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,208	-0,027	0,549	0,612
	CPT False Alarms RP [%]	0,335	0,046	0,201	1,706
	CPT Random RP [%]	0,235	-0,015	0,465	0,787
	CPT d'prime	0,169	-0,043	0,677	0,396
CPT β	0,397	0,095	0,099	2,520	

Tabelle 23. Einfluss von Serumnikotinkonzentration und M1-Rezeptor-Affinität auf die kognitive Leistungsfähigkeit.
R: Regressionskoeffizient, **R² korr.:** korrigierter quadrierter Regressionskoeffizient, **p:** Signifikanz-Niveau, **F:** Prüfwert, **T1:** Testzeitpunkt 1, **T3:** Testzeitpunkt 3, **TMT-A** und **TMT-B:** Trail Making Test, Untertest A und B (Reitan 1958), **FWL:** FWIT, Untertest Farbwörter-Lesen (Bäumler 1985), **FAIR:** Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (Bäumler 1985), **GZ:** Gesamtanzahl bearbeiteter Zeichen, **L:** Leistungswert, **Q:** Qualitätswert, **K:** Kontinuitätswert, **D2:** Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 (Brickenkamp 1994), **GL:** Gesamtleistung, **KL:** Konzentrationsleistung, **CPT:** CPT-IP, Untertest „Symbols“ (Cornblatt, Risch et al. 1988), **Hits RP:** Trefferquote, Hits m Rz: mittlere Reaktionszeit bei Treffern, **False Alarms RP:** Fehlerquote, **Random RP:** Quote zufälliger Fehler, **d'prime:** Fähigkeit, ein relevantes Signal vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden, **β:** Maß für die Konservativität des Reaktionsstil

Fehlerquote beim CPT-IP in Abhängigkeit von Nikotinkonzentration im Serum (T1) und der Affinität des Atypischen Antipsychotikums zum muskarinergen Acetylcholin-Rezeptor

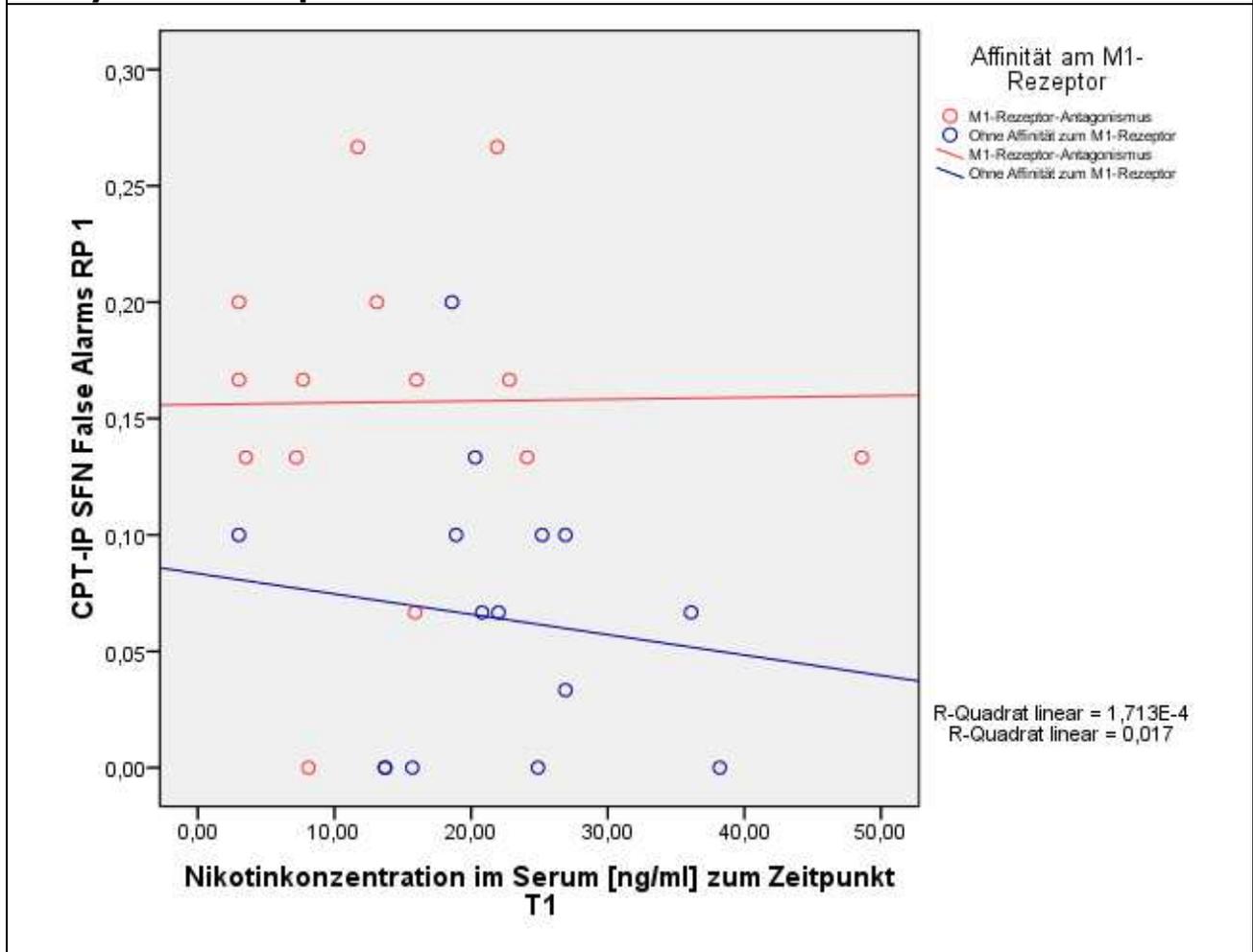


Abb. 7. Quote der systematischen Fehler (False Alarms RP) beim CPT-IP SFN zum Testzeitpunkt T1 in Abhängigkeit von der Serumnikotinkonzentration getrennt dargestellt für die beiden Gruppen M1⁰ und Gruppe M1⁰. R: Regressionskoeffizient, **R² korr.:** korrigierter quadrierter Regressionskoeffizient, **T1:** Testzeitpunkt 1, **CPT:** CPT-IP, Untertest „Symbols“ (Cornblatt, Risch et al. 1988), **Hits RP:** Trefferquote, Hits m Rz: mittlere Reaktionszeit bei Treffern, **False Alarms RP:** Fehlerquote.

Kognitive Leistungsfähigkeit – Einfluß von Negativ-Symptomatik sowie Negativ-Symptomatik & Serumnikotinkonzentration					
Unabhängige Variable	Abhängige Variable	R	R ² korr.	P	F
PANSS (-)-Score	TMT-A [Zeit in s]	0,215	0,011	0,262	1,313
	TMT-B [Zeit in s]	0,167	-0,008	0,387	0,774
	FWL [Zeit in s]	0,179	-0,004	0,352	0,895
	FAIR GZ	0,043	-0,046	0,844	0,004
	FAIR L	0,011	-0,047	0,959	0,003
	FAIR Q	0,128	-0,031	0,562	0,348
	FAIR K	0,031	-0,047	0,888	0,020
	D2 GZ	0,246	0,016	0,257	1,355
	D2 GL	0,006	-0,045	0,978	0,001
	D2 KL	0,107	-0,033	0,618	0,255
	CPT Hits RP [%]	0,034	-0,036	0,860	0,032
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,010	-0,038	0,961	0,002
	CPT False Alarms RP [%]	0,015	-0,037	0,938	0,006
	CPT Random RP [%]	0,020	-0,037	0,918	0,011
	CPT d'prime	0,073	-0,031	0,706	0,140
CPT β	0,155	-0,012	0,421	0,667	
PANSS (-)-Score und Nikotin im Serum [ng/ml] T1	TMT-A [Zeit in s]	0,241	-0,017	0,474	0,769
	TMT-B [Zeit in s]	0,379	0,075	0,145	2,092
	FWL [Zeit in s]	0,185	-0,043	0,648	0,442
	FAIR GZ	0,041	-0,103	0,984	0,016
	FAIR L	0,064	0,004	0,961	0,039
	FAIR Q	0,147	0,081	0,812	0,210
	FAIR K	0,186	-0,067	0,716	0,340
	D2 GZ	0,219	-0,052	0,627	0,478
	D2 GL	0,126	-0,082	0,852	0,162
	D2 KL	0,132	-0,081	0,839	0,177
	CPT Hits RP [%]	0,181	-0,045	0,659	0,424
	CPT Hits m Rz [Zeit in ms]	0,241	-0,020	0,488	0,739
	CPT False Alarms RP [%]	0,159	-0,053	0,726	0,324
	CPT Random RP [%]	0,192	-0,040	0,624	0,480
	CPT d'prime	0,233	-0,022	0,499	0,715
CPT β	0,189	-0,041	0,634	0,464	

Tabelle 24. Einfluß von PANSS(-)-Score bzw. PANSS(-)-Score und Serumnikotinkonzentration auf die kognitive Leistungsfähigkeit. PANSS(-): Positive and Negative Syndrome Scale, Punktwert für Negativ-Symptomatik, R: Regressionskoeffizient, R² korr.: korrigierter quadrierter Regressionskoeffizient, p: Signifikanz-Niveau, F: Prüfwert, T1: Testzeitpunkt 1, T3: Testzeitpunkt 3, TMT-A und TMT-B: Trail Making Test, Untertest A und B (Reitan 1958), FWL: FWIT, Untertest Farbwörter-Lesen (Bäumler 1985), FAIR: Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (Bäumler 1985), GZ: Gesamtanzahl bearbeiteter Zeichen, L: Leistungswert, Q: Qualitätswert, K: Kontinuitätswert, D2: Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 (Brickenkamp 1994), GL: Gesamtleistung, KL: Konzentrationsleistung, CPT: CPT-IP, Untertest „Symbols“ (Cornblatt, Risch et al. 1988), Hits RP: Trefferquote, Hits m Rz: mittlere Reaktionszeit bei Treffern, False Alarms RP: Fehlerquote, Random RP: Quote zufälliger Fehler, d'prime: Fähigkeit, ein relevantes Signal vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden, β : Maß für die Konservativität des Reaktionsstils.

5. Diskussion

Ziel dieser Untersuchung war es, die Rolle des cholinergen Systems im Hinblick auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit paranoider Schizophrenie zu erforschen. Dabei wurden schwerpunktmäßig Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisfunktion als Korrelate der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht. Wie in der Einleitung ausführlich dargelegt, spricht Vieles für eine Involvierung des cholinergen Netzwerkes in den Krankheitsprozess der Schizophrenie. Zum zentralen cholinergen System gehören nikotinerge (nAChR) und muskarinerge (mAChR) Acetylcholin-Rezeptoren, weshalb erstens der Einfluss von Nikotin (bzw. Nikotinkarenz) und zweitens der Einfluss von *atypischen* AP mit unterschiedlicher Affinität zum muskarinergen m1AChR auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten überprüft werden sollte. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob Interaktionen zwischen nikotinerger und muskarinerg vermittelten Prozessen existieren.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass zwölfstündiger **Nikotinentzug** (T2) bei allen untersuchten schizophrenen Patienten (Gruppe M1⁻ und M1⁰) subjektiv starkes Verlangen nach einer Zigarette (Craving) auslöst (s. Tab. 10a S. 45), wie dies auch schon in vorangegangenen Studien mit schizophrenen (Sacco, Termine et al. 2005) und gesunden Rauchern (Myers, Taylor et al. 2008) demonstriert wurde. Hierzu passend konnte gezeigt werden, dass die **Konzentration von Nikotin** im Serum nach zwölfstündiger Nikotinkarenz (T2) unterhalb der Nachweisgrenze lag (s. Tab. 9a S. 44). Zum ersten Messzeitpunkt (T1) fand sich interessanterweise eine signifikant niedrigere Serumnikotinkonzentration (s. Tab. 9b S. 44) bei der Patientengruppe unter atypischer antipsychotischer Therapie mit antagonistischer Aktivität an den mAChR (Gruppe M1⁻ entsprechend Medikamentengruppe: Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Ziprasidon). Passend zu der niedrigeren Serumnikotinkonzentration (T1) ließen sich auch über alle drei Messzeitpunkte hinweg niedrigere, wenn auch nicht-signifikant niedrigere, **Serumcotininkonzentrationen** im Vergleich zur Gruppe M1⁰ (Patienten unter atypischer antipsychotischer Therapie mit fehlender Affinität zum muskarinergen m1AChR) nachweisen, was aufgrund der längeren Halbwertszeit von Cotinin (ca. 20 bis 30 Stunden) gegenüber Nikotin (30 bis 120 Minuten) für die Verlässlichkeit dieser Beobachtung spricht. Dieses Ergebnis passt zu vorangegangenen Untersuchungen, die eine Reduktion des Cravings unter Therapie mit Clozapin (McEvoy, Freudenreich et al. 1995) und Olanzapin (Rohsenow, Tidey et al. 2008) fanden bzw. eine Verminderung der täglich gerauchten Zigarettenanzahl (George, Sernyak et al. 1995; McEvoy,

Freudenreich et al. 1995; San, Arranz et al. 2007) beobachteten. Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass die niedrigeren Serumnikotinwerte der Gruppe M1⁻ tatsächlich durch eine reduzierte Nikotinaufnahme und nicht durch einen verstärkten Metabolismus zu erklären sind, zumal sich der Serumnikotinspiegel zum dritten Messzeitpunkt (T3), also nach fortgesetztem Nikotinkonsum nicht signifikant in den beiden Gruppen unterschied (s. Tab. 9b S. 44). Offenbar bestand also unmittelbar vor dem dritten Messzeitpunkt (T3) bei beiden Patientengruppen ein ähnlich starkes Craving, so dass alle Patienten ähnlich intensiv Nikotin zuführten. Für Ziprasidon und Quetiapin ließen sich keine Untersuchungen mit entsprechender Fragestellung finden.

Für Cotinin sind – im Vergleich zu Nikotin zwar schwächere – aber ebenfalls prokognitive Effekte beschrieben (Moran 2012), allerdings beschreibt die von uns durchgeführte Regressionsanalyse (s. Tab. 21 S. 61) keinen Zusammenhang zwischen Serumcotininkonzentration und kognitiver Leistungsfähigkeit. Würden sich günstige Effekte von Cotinin messen lassen, so müsste die Gruppe M1⁰ mit den durchschnittlich höheren Serumcotininwerten bei den neuropsychologischen Leistungstests bessere Leistungen erreichen. Dies ist jedoch erstaunlicherweise gerade nicht der Fall.

Die Auswertung des **Questionnaire on Smoking Urges (QSUG)** (Tiffany and Drobes 1991) erbrachte erwartungsgemäß (Sacco, Termine et al. 2005) ein unter Nikotinkarenz (T2) stärker ausgeprägtes Craving im Vergleich zu den übrigen beiden Messzeitpunkten T1 und T3 (s. Tab. 10a S. 45). Weiterhin ließ sich mittels **Befindlichkeits-Skala (Bf-S)** (Zerssen and Koeller 1975) zeigen, dass der Zustand aggravierten Cravings (T2) die generelle Befindlichkeit des untersuchten Patientenkollektivs (s. Tab. 8a S. 43) entsprechend einem Nikotinentzugs-Syndrom (nach DSMV-IV: 292.0 (Sass, Wittchen et al. 1998)) negativ beeinflusste. Diese hochsignifikante Beeinträchtigung von Craving und Befindlichkeit werteten wir als Bestätigung für das Vorliegen einer ausreichend großen Entzugssymptomatik (durch die gewählten Voraussetzungen einer Nikotinkarenz über zwölf Stunden), welche die notwendige Voraussetzung für die weiterhin durchgeführten neuropsychologischen Tests darstellte. Eine unterschiedlich starke Beeinträchtigung der Befindlichkeit bzw. des Cravings beider Gruppen (M1⁻ und M1⁰) lag allerdings nicht vor (s. Tab. 8b S. 43 und Tab. 10b S. 46).

Beim **Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2** (Brickenkamp 1994) erzielten die Patienten der Gruppe M1⁻ im Vergleich zu denen der Gruppe M1⁰ bessere Leistungen (s. Tab. 11b S. 47) zu allen drei Messzeitpunkten (T1-3), aber die gesehenen Unterschiede waren *nicht* signifikant. Beide Gruppen (M1⁻ und M1⁰) verbesserten ihre

Leistungen über die drei Messzeitpunkte (T1-3) hinweg, wobei der absolute Leistungszuwachs unter Nikotinkarenz geringer ausfiel als nach erneuter Nikotinzufuhr. Eine Signifikanz auf dem Bonferroni-korrigierten Niveau ($\alpha = 0,017$) ließ sich aber bis auf wenige Ausnahmen nur für die Gesamtheit aller untersuchten Patienten ($n = 30$) feststellen (s. Tab. 11a S. 47). Der ursprünglich erwartete Leistungsabfall unter Nikotinkarenz (T2) war nicht nachweisbar. Der gemessene Leistungszuwachs ist möglicherweise durch Lerneffekte zu erklären. Für Durchstreichverfahren (wie beispielsweise den hier verwendeten d2 sind Lerneffekte im Sinne einer Leistungsverbesserung durch Testwiederholungen bei Gesunden beschrieben (Fay 1992). Vor dem Hintergrund dieser Annahme ist andererseits allerdings nicht auszuschließen, dass die Patienten von T1 nach T2 einen größeren Leistungszuwachs erfahren hätten, wenn sie zum Messzeitpunkt T2 hätten rauchen dürfen. Dies bleibt in Ermangelung von Kontrollgruppen jedoch unklar.

Ähnlich wie beim Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2 erzielten die Patienten der Gruppe M1⁻ im Vergleich zu denen der Gruppe M1⁰ auch beim **Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar FAIR** (Moosbrugger and Oehlschlägel 1996) tendenziell bessere Leistungen im Sinne der Anzahl aller bearbeiteten Zeichen (GZ) zu allen drei Messzeitpunkten (T1-3), die Unterschiede waren jedoch ebenfalls *nicht* signifikant (s. Tab. 12b S. 49). Anders hingegen als beim d2 jedoch zeigte die Gruppe M1⁻ zum Messzeitpunkt T3 tendenziell einen nicht-signifikanten Leistungszuwachs gegenüber dem Messzeitpunkt T1, die Gruppe M1⁰ hingegen einen nicht-signifikanten Abfall der Leistungen. Eine Ursache für die besseren Leistungen der Gruppe M1⁻ zum Zeitpunkt T3 könnten - wie auch beim Aufmerksamkeits- und Belastungstest d2 - Lerneffekte sein. Möglicherweise stellt das Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar jedoch im Vergleich zum d2 einen höheren Leistungsanspruch an die Probanden dar, dem die Patienten der Gruppe M1⁻ besser gewachsen waren. Im Gegensatz dazu sind die Patienten der Gruppe M1⁰ bei der dritten Testsitzung T3 eventuell bereits erschöpft und Lerneffekte bleiben aus. Unter Nikotinentzug (T2) kam es in beiden Gruppen (M1⁻ und M1⁰) wider Erwarten teilweise zu geringfügig besseren Testergebnissen als bei den übrigen beiden Messzeitpunkten (T1 und 3), der Unterschied war jedoch überwiegend nur für den Vergleich vom ersten (T1) zum zweiten Messzeitpunkt (T2) signifikant, nicht aber vom zweiten (T2) zum dritten (T3). Lerneffekte können hier ursächlich nicht ausgeschlossen werden, sind aber aufgrund der unterschiedlichen Testversionen A und B unwahrscheinlich. Die beim zweiten Messzeitpunkt (T2) verwendete Version B

differenziert jedoch laut Testmanual (Moosbrugger and Oehlschlägel 1996) insgesamt zuverlässiger bei leistungsschwachen Individuen, so dass dies möglicherweise auch eine geringere Anforderung bedeutet (Fay 1996), und die besseren Testergebnisse erklären könnte. Negative Einflüsse auf die kognitive Leistungsfähigkeit durch Nikotinkarenz können dadurch verschleiert werden. Dies könnte darauf hinweisen, dass auch einige andere Leistungs-Tests, die in der vorliegenden Untersuchung verwendet wurden, einen zu geringen Schwierigkeitsgrad darstellen, um zwischen den beiden Gruppen zu differenzieren.

Der **Continuous Performance Test** (Cornblatt, Risch et al. 1988) erbrachte ebenso unerwartet *tendenziell* bessere Testleistungen der Gruppe M1⁻ gegenüber der Gruppe M1⁰ im Hinblick auf fast alle Testparameter (mit Ausnahme der Quote systematischer Fehler), auch wenn die gesehenen Unterschiede größtenteils *nicht* signifikant waren (s. Tab. 13b S. 52). Es erzielten die Patienten der Gruppe M1⁻ über alle drei Testzeitpunkte im Durchschnitt mehr „Treffer“ (Hits) bei insgesamt kürzeren Reaktionszeiten. Der offenbar eher konservative Reaktionsstil (β) der Gruppe M1⁰ hingegen äußerte sich durch eine etwas geringere Fehlerquote (False Alarms) bei längeren Reaktionszeiten. Auch wenn die Ergebnisse nur teilweise signifikant sind bzw. auf dem Bonferroni-korrigierten Niveau nur in einem Fall signifikant bleiben, so scheint doch die Reaktionsgeschwindigkeit bzw. Risikobereitschaft der Gruppe M1⁻ tendenziell höher zu sein. Der Vergleich der Testzeitpunkte untereinander (T1 und T2 bzw. T2 und T3) hingegen ergab keinen Hinweis auf relevante Effekte durch die Einflussgröße Nikotin.

Sowohl beim **Trail Making Test A und B** (Reitan 1958) als auch beim **Untertest Farbwörter-Lesen des Farbe-Wort-Interferenz** (T1, 2, 3) schnitt Gruppe M1⁻ unerwartet besser ab als die der Gruppe M1⁰ (s. Tab. 14b S. 54 und Tab. 15b S. 55), allerdings waren diese Unterschiede auch hier *nicht* signifikant. Insgesamt ließ sich über den Verlauf der Testzeitpunkte (von T1 nach T3) ein Rückgang der benötigten Sekunden beim TMT erfassen, aber auch dieser war nach Bonferroni-Korrektur (Signifikanzniveau $\alpha = 0,017$) nicht mehr signifikant. Die beim Farbwörter-Lesen benötigte Zeit war über alle drei Messzeitpunkte hinweg stabil (s. Tab. 15a S. 55). Die vermutete kognitive Verschlechterung unter Nikotinkarenz (T2) blieb hingegen sowohl beim TMT (Reitan 1958) als auch beim Farbwörter-Lesen aus. Ursächlich hierfür könnte sein, dass die eingeschlossenen Patienten möglicherweise „zu gesund“ (s. Tab. Tab. 5 S. 40 und Tab. 6 S. 41) waren, so dass sich durch Zufuhr von Nikotin zum einen kein relevanter Gewinn im Hinblick auf die Kognition, zum anderen aber auch kein

objektivierbarer Nachteil durch akute Nikotinkarenz einstellt. Weiterhin weisen die Patienten mit der gesunden Normalbevölkerung vergleichbare Intelligenzquotienten – sowohl für kristalline, aber auch für fluide Intelligenz – auf, so dass unter Umständen Lerneffekte den erwarteten Leistungseinbruch auffangen.

5.1. Einfluss von Nikotin(-entzug) auf die kognitive Leistungsfähigkeit

Mittels Regressionsanalyse (s. Tab. 20 S. 60) ließ sich unter Einbeziehung aller untersuchten Patienten (der Gruppen M1⁻ und M1⁰) kein signifikanter Einfluss der **Stärke der Nikotinabhängigkeit** (FTND (Bleich, Havemann-Reinecke et al. 2002)) auf die erfassten kognitiven Leistungen (T1) feststellen. Weiterhin ließ sich kein Zusammenhang zwischen der **Serumkonzentration von Nikotin** (T1 bzw. T3) und den erbrachten kognitiven Leistungen nachweisen (s. Tab. 21 S. 61), wie er beispielsweise von Levin et al. bei Schizophrenen (Levin, Wilson et al. 1996) oder von Myers et al. (2008) bei gesunden Rauchern gezeigt werden konnte. Andererseits konnten auch Smith et al. (2006) keine Korrelation zwischen Serumnikotinspiegeln und dem Grad der kognitiven Leistungsfähigkeit feststellen.

Weiterhin lässt die Analyse (Wilcoxon-Test) der von uns erhobenen Daten im Hinblick auf Aufmerksamkeits- und AG-Funktion keine signifikante Einbuße unter **Nikotinkarenz** und keine signifikante Leistungssteigerung nach **Wiederbeginn inhalativer Nikotinzufuhr** erkennen, wie dies von anderen Autoren für Untersuchungen an schizophrenen (Depatie, O'Driscoll et al. 2002) bzw. gemischt schizophren-schizoaffektiven Patientenkollektiven (Sacco, Termine et al. 2005; Smith, Warner-Cohen et al. 2006) oder gesunden Rauchern (Myers, Taylor et al. 2008) beschrieben wurde. Im Gegenteil, die schizophrenen Patienten zeigten unter Nikotinentzugsbedingungen, für welche wir eine Verschlechterung der Testleistungen erwartet hatten, beim Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (Moosbrugger and Oehlschlägel 1996) sogar eine geringfügige Leistungssteigerung (s. Tab. 12a S. 48). Andererseits konnten auch George et al. (2002) im Rahmen einer Nikotin-Entwöhnungsstudie (Placebo vs. Bupropion) weder bei gesunden noch bei schizophrenen Rauchern eine Leistungseinbuße beispielsweise beim Stroop-Test (Golden 1978) nach ein- bzw. mehrwöchiger Nikotinkarenz nachweisen. Und interessanterweise hielten nur jene Patienten eine Nikotinentwöhnung erfolgreich durch, die mit *atypischen* AP behandelt waren; in der Kontrollgruppe hingegen fanden sich sowohl Patienten mit *atypischer* antipsychotischer als auch gleich viele mit *typischer*

Medikation. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass eine im Aufbau unserer Untersuchung sehr ähnliche Studie von Sacco et al. (2005) im Gegensatz zu uns zwar eine Verschlechterung bzw. Verbesserung von Defiziten in Bezug auf Aufmerksamkeit und AG unter Nikotinentzug bzw. nach Fortsetzung des Nikotinkonsums beschreibt, die in der Sacco-Studie (Sacco, Termine et al. 2005) eingeschlossenen Patienten anteilig jedoch auch mit *typischen* AP behandelt waren. Dies gilt auch für eine weitere Studie von Depatie et al. (2002), bei welcher ebenfalls eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit unter transdormaler Nikotinzufuhr nach nächtlicher Nikotinkarenz gesehen wurde. Eine mögliche Erklärung für einen fehlenden Effekt von Nikotin bzw. Nikotinentzug bei unserer Untersuchung bietet daher vor allem die Wahl der antipsychotischen Medikation. Verglichen mit den *typischen* wurde für *atypische* AP wiederholt eine insgesamt günstigere Beeinflussung kognitiver Defizite beschrieben (Harvey and Keefe 2001; Bilder, Goldman et al. 2002; Woodward, Purdon et al. 2005). Für *atypische* Antipsychotika wurde beschrieben, dass sie die Acetylcholinausschüttung (Striatum) beeinflussen (Imperato, Obinu et al. 1993). Denkbar ist, dass das Patientenkollektiv unserer Studie im Hinblick auf die kognitive Funktion überwiegend von der *atypischen* antipsychotischen Medikation profitiert und ein additiver günstiger Effekt durch die Nikotinzufuhr verhältnismäßig so gering ausfällt, dass er sich in Zahlen nicht mehr manifestiert (Segarra, Zabala et al. 2010). Nikotinkarenz würde folglich zu keiner wesentlichen LeistungseinbuÙe, erneute Nikotinzufuhr anschließend zu keiner messbaren Leistungssteigerung führen. Hiermit im Einklang beobachteten Segarra et al. (2010), dass Raucher, welche schizophren oder schizoaffektiv erkrankt waren und offenbar wie auch unsere Patienten ausschließlich mit *atypischen* AP therapiert wurden, bei kognitiven Tests zunächst im Vergleich mit Nichtrauchern besser abschnitten, dass dieser Unterschied bei Nachuntersuchungen nach sechs bzw. zwölf Monaten jedoch nicht mehr nachweisbar war. Da die durchschnittliche Erkrankungsdauer unserer Studienpopulation durchschnittlich sechs Jahre beträgt, könnte auch dies eine Erklärung für ausbleibende Effekte von Nikotinkarenz bzw. –zufuhr sein.

Bei Patienten, die wie in der Sacco- (2005) oder der Depatie-Studie (2002) mit *typischen* AP behandelt sind, könnte sich demnach der Wegfall des kognitiv stimulierenden Nikotins unter Umständen viel deutlicher bemerkbar machen als bei einem Patientenkollektiv, welches ausschließlich mit *atypischen* AP behandelt ist. Hiermit im Einklang sind auch die in der Sacco-Studie (2005) beschriebene höhere

täglich konsumierte Zigarettenanzahl sowie die durchschnittlich deutlich höher gemessenen Serumnikotin- und Serumcotininspiegel. Denn wie bereits in der Einleitung erwähnt, konnten verschiedene Autoren für *atypische* im Vergleich zu den *typischen* AP einen verminderten Nikotinkonsum zeigen (McEvoy, Freudenreich et al. 1995; McEvoy and Brown 1999; Rohsenow, Tidey et al. 2008; Cannady, Weir et al. 2009). Ein vermehrter Nikotinkonsum bei schizophrenen Patienten unter medikamentöser Therapie mit *typischen* AP mit Erhöhung des frontalen Dopamin-Turnovers und hierdurch Verminderung der Negativ-Symptomatik, wie dies von Svenson et al. (1990) beschrieben wurde, könnte zudem auch die im Vergleich zu der vorliegenden Studie geringere Negativ-Symptomatik (bei annähernd identischen Positive und General Scores des PANSS (Kay, Fiszbein et al. 1987)) der Patienten der Sacco-Studie (Sacco, Termine et al. 2005) erklären.

Andererseits vermuten Evans and Drobos (2009), dass sich relevante Nikotin-assoziierte Effekte auf die Kognition erst bei ausreichend komplexen Aufgabenstellungen nachweisen lassen. Hiermit im Einklang beobachteten George et al. (2002) in ihrer weiter oben bereits angeführten Studie bei schizophrenen Rauchern in einem computerisierten Test zur AG-Prüfung eine Verschlechterung der Testleistung unter Nikotinentzug, wohingegen die Leistung beim weniger anspruchsvollen Stroop-Test (Golden 1978) unbeeinflusst war. Gesunde Raucher zeigten bei keinem der Tests Nikotin-assoziierte Leistungsschwankungen. Auch Jacobsen et al. (2004) konnten mittels einer fMRT-gestützten Studie, bei der schizophrenen Rauchern (medikamentöse Therapie mit *typischen* oder *atypischen* AP) nach mindestens fünfzehnstündiger Nikotinkarenz transdermal Nikotin appliziert wurde, im Gegensatz zum Placebo eine kognitive Verbesserung bezüglich AG und selektiver Aufmerksamkeit nur bei schwierigeren Aufgabenbereichen nachweisen. Die gesunden Raucher der Kontrollgruppe erfuhren durch die transdermale Nikotinapplikation im Vergleich zur Placebobedingung sogar eine kognitive Einbuße. Auch Cook et al. (2003) fanden bei wiederholten Messungen an psychisch gesunden Rauchern, denen während einer Rauchkarenzphase transdermal Nikotin verabreicht wurde, weder eine kognitive Überlegenheit gegenüber der Placebogruppe in Bezug auf den Stroop-Test (Golden 1978) noch auf AG-fordernde neuropsychologische Tests. Auch wenn einige Autoren über Verschlechterung der Aufmerksamkeits- und AG-Leistung unter Nikotinentzug bzw. eine Verbesserung der Kognition (Stroop-Test (Golden 1978) und CPT (Cornblatt, Risch et al. 1988)) unter erneuter Nikotinapplikation bei psychiatrisch gesunden

Rauchern (Atzori, Lemmonds et al. 2008; Myers, Taylor et al. 2008) berichten, mehren sich die Hinweise darauf, dass lediglich bestimmte Probandenkollektive mit krankheitsimmanenten Kognitionsdefiziten (Schizophrenie, Alzheimer, ADHS) einen nennenswerten Gewinn in wiederum nur bestimmten Kognitionsbereichen durch Nikotin erfahren (AhnAllen, Nestor et al. 2008). Jacobsen et al. (2004) schlussfolgerten, dass Nikotin bei Schizophrenen eine kognitive Leistungssteigerung bewirken kann, indem es die *funktionelle Vernetzung* einzelner Gehirnregionen stimuliert, welche Einfluss nehmen auf den Ablauf kognitiver Prozesse. Die Größenordnung des prokognitiven Effektes, der sich durch Nikotin(-Rezeptoragonisten) erreichen lässt, entspricht nach aktueller Einschätzung ungefähr dem, welcher sich durch *atypische AP* erreichen lässt (Segarra, Zabala et al. 2010).

Da sich im Rahmen unserer Studie keine signifikanten Nikotin-assoziierten Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit schizophrener Patienten nachweisen ließ, könnte dies umgekehrt bedeuten, dass letztere im Vergleich zu den von Sacco et al. (2005) bzw. Depatie et al. (2002) untersuchten Patienten „zu gesund“ waren. Hierfür könnte die durchschnittlich niedrigere antipsychotische Tagesdosis der von uns untersuchten schizophrenen Raucher sprechen, zumal aufgrund der metabolischen Interaktionen zwischen Nikotin und *atypischen AP* prinzipiell sogar höhere CPZ zu erwarten gewesen wären (Kroon 2007).

Als weiteren Erklärungsansatz erbrachten Tierstudien Hinweise darauf, dass zumindest einige AP (getestet: Clozapin, N-Desmethylozapin, Quetiapin, Haloperidol und Chlorpromazin) eine nicht-kompetitive Inhibition von nikotinergen Alpha4Beta2- und Alpha7-Rezeptoren mit nachfolgender Blockade von cholinerg vermittelter Dopamin- bzw. Acetylcholinfreisetzung bewirken (Grinevich, Papke et al. 2009). AP könnten somit eine Interaktion von Nikotin mit den nAChR verhindern.

Ein weiterer Unterschied zu den beiden Studien von Sacco et al. (2005) und Depatie et al. (2002), die einen Leistungsabfall unter Nikotinkarenz beobachten konnten, ist, dass es sich um ein gemischtes Patienten mit sowohl schizophrenen als auch schizoaffectiven Patienten handelte und viele der Patienten mit Anticholinergika behandelt waren. Anticholinergika wiederum, die zur Therapie der EPS eingesetzt werden, sind ihrerseits offenbar mit einer Störung kognitiver Funktionen (= sekundäre Negativ-Symptomatik), insbesondere des Gedächtnisses verbunden (Strauss, Reynolds et al. 1990).

5.2. Kognitive Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von der Affinität des atypischen AP zum m1AChR

Lediglich beim CPT-IP SFN ließ sich, und das auch nur für einen einzigen Parameter (CPT-IP SFN False Alarms RP), ein signifikanter Gruppenunterschied beobachten, der unseren ursprünglichen Hypothese entsprach: so lag die Rate systematischer Fehler zum Testzeitpunkt T1 signifikant höher in der Gruppe M1⁻ (Patienten mit antagonistischer Aktivität des AAP am m1AChR) als in der Gruppe M1⁰ (s. Tab. 13b S. 52). Interessanterweise zeigte die Regressionsanalyse für den Zeitpunkt T1 einen Zusammenhang zwischen der Rate systematischer Fehler und der Nikotinkonzentration im Serum mal Affinität des atypischen AP's zum M1-Rezeptor (s. Tab. 23 S. 63). Graphisch (s. Abb. 7 S. 64) läßt sich erkennen, dass die Rate systematischer Fehler der Gruppe M1⁰ mit steigender Nikotinkonzentration abnimmt, wohingegen die Fehlerquote der Gruppe M1⁻ von der Nikotinkonzentration unbeeinflusst ist. Die Nikotinkonzentration im Serum wurde zu diesem Zeitpunkt signifikant niedriger gemessen in der Gruppe M1⁻. Diese auf den ersten Blick schlechtere Leistung der Gruppe M1⁻ sollte jedoch vor dem Hintergrund gesehen werden, dass die Trefferquote (CPT-IP SFN Hits RP) derselben Gruppe zu jedem Testzeitpunkt höher war (s. Tab. 13b S. 52) als in der Gruppe M1⁰ (wenn auch nur signifikant zum Testzeitpunkt T2 und mit Tendenz zur Signifikanz bei T1). Somit ist womöglich lediglich die Risikobereitschaft der Gruppe M1⁻ einfach höher. Mit Ausnahme der zuvor beschriebenen Rate systematischer Fehler beim CPT-IP SFN läßt die vorliegende Studie im Hinblick auf das kognitive Leistungsniveau (Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis (AG)) schizophrener Patienten eine Überlegenheit der antipsychotischen Therapie mit Medikamenten der Gruppe M1⁻ (Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon) gegenüber denen der Gruppe M1⁰ (Risperidon, Amisulprid, Aripiprazol) vermuten. Zwar sind die Gruppenunterschiede in nur sehr wenigen Fällen signifikant, andererseits lassen sich gleichgerichtete Leistungsunterschiede bei nahezu allen durchgeführten neuropsychologischen Tests feststellen. Dies verleitet zu der Annahme, dass die Ergebnisse bei einer Untersuchung mit größerer Power möglicherweise eindeutiger ausfallen könnten.

Die beiden untersuchten Gruppen M1⁻ und M1⁰ weisen im Hinblick auf relevante soziodemographische und psychopathologische Merkmale keine signifikanten Unterschiede auf (s. Tab. 2-5 S. 37ff. und Tab. 7 S. 42). Eine Ausnahme stellte die täglich eingenommene **Medikamentendosis** (s. Tab. 6 S. 41) dar, die bei den Patienten mit antagonistischer Aktivität des AAP am m1AChR (Gruppe M1⁻)

durchschnittlich signifikant höher lag als bei der Vergleichsgruppe (Gruppe M1⁰). Eine Erklärung für die insgesamt höheren CPZ könnten metabolische Effekte sein: so ist beispielsweise für Olanzapin und Clozapin ein erhöhter Abbau bei Rauchern aufgrund der Nikotin-bedingten Cytochrom P450-Induktion bekannt (Kroon 2007). Eine andere mögliche Ursache für die höheren CPZ ist, dass die Patienten der Gruppe M1⁻ im Vergleich initial kränker waren und bzw. oder höhere Medikamentendosen benötigten (zum Untersuchungszeitpunkt unterschieden sich die Patienten beider Gruppen in Bezug auf den Krankheitsgrad [s. Tab. 5 S. 40] weder gemessen anhand von Fremd- noch von Selbst-Rating-Skalen signifikant voneinander), um therapeutische Erfolge zu erzielen. Dies ist nicht unwahrscheinlich, da Clozapin beispielsweise gerade bei ansonsten therapierefraktären Verläufen eingesetzt wird. Höhere Medikamentendosen sind andererseits in bestimmten kognitiven Bereichen häufig eher mit einer schlechteren kognitiven Leistung assoziiert (Hori, Noguchi et al. 2006), weshalb die tendenzielle Überlegenheit der Gruppe M1⁻ umso überraschender ist. Die Beobachtung könnte darauf hinweisen, dass Patienten im Hinblick auf ihre kognitiven Fähigkeiten von den betreffenden Medikamenten stärker profitieren könnten. Zu dieser Fragestellung existieren jedoch bislang kaum Bias-freie Studien, die einzelne atypische Antipsychotika im Hinblick auf AG- und Aufmerksamkeitsfunktion miteinander vergleichen. Andererseits konnten in einer groß angelegten Studie (Keefe, Bilder et al. 2007) keine signifikanten Unterschiede zwischen einzelnen Antipsychotika im Hinblick auf kognitive Effekte nachgewiesen werden. Auch war die erzielte kognitive Verbesserung insgesamt gering. Anzumerken ist allerdings, dass die Ein- und Ausschlusskriterien im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung bei jener Studie deutlich weiter gefasst waren und auch Patienten mit komorbidem Substanzabusus eingeschlossen wurden.

Bei den atypischen AP der Gruppe M1⁻ handelt es sich um Substanzen, für welche (neben zum Teil divergierenden anderen Eigenschaften) eine antagonistische Aktivität am muskarinergen m1AChR beschrieben ist (Bymaster, Felder et al. 2003) [Ergänzend muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass der gefundene Gruppenunterschied auch nach Ausschluss von Patienten, welche mit Clozapin (für dessen Hauptmetabolit eine agonistische Aktivität am m1AChR beschrieben ist) mediziert waren, vorhanden blieb].

In vorangegangenen Studien mit Substanzen, für die ein Antagonismus am m1AChR beschrieben wurde, war diese Eigenschaft mit ungünstiger Beeinflussung kognitiver Funktionen (bei psychiatrisch gesunden Probanden) verbunden (Frith, McGinty et al.

1989; Little, Johnson et al. 1998). Die vorliegende Untersuchung kann diesen Sachverhalt nicht stützen.

Die in der vorliegenden Untersuchung beobachteten, über fast alle Testparameter gleichgerichteten, kognitiven Leistungsunterschiede zwischen Gruppe M1⁰ und Gruppe M1⁻ sind (bzw. bleiben nach Bonferroni-Korrektur) selten signifikant. Anzunehmen ist jedoch, dass die Affinität des AAP zum m1AChR nicht die Ursache der häufig besseren Leistungen der Gruppe M1⁻ ist, zumal, wie oben erwähnt, antagonistische Aktivität an diesem muskarinergen Rezeptor-Subtyp derzeit mit einer ungünstigen Wirkung auf kognitive Funktionen in Verbindung gebracht wird (Frith, McGinty et al. 1989; Little, Johnson et al. 1998). Denkbar ist allerdings auch, dass die Stärke des Antagonismus am m1AChR zu gering ist, um signifikante Unterschiede hervorzurufen, oder dass aufgrund der nachweislich reduzierten Anzahl m1AChR im Gehirn schizophrener Patienten die Effekte vernachlässigbar gering ausfallen (Scarr and Dean 2008). Erwogen werden muss auch, dass ein kognitionsverschlechternder Effekt - verursacht durch einen Antagonismus am m1AChR (Gruppe M1⁻) – überlagert wird durch andere stärkere Effekte, die mittels der vorliegenden Untersuchung nicht erfasst werden. Hierfür könnte sprechen, dass über den zeitlichen Verlauf (T1-3) bei fast allen durchgeführten Tests (Ausnahme: CPT IP False Alarms RP und FAIR) in *beiden* untersuchten Patientengruppen (M1⁻ und M1⁰) zumindest tendenziell eine Leistungsverbesserung zu verzeichnen war, d.h. die Lernfähigkeit offenbar erhalten war. Dieser Umstand könnte darauf hinweisen, dass sich zwar ein neutrales Verhalten des *atypischen* AP am m1AChR (Gruppe M1⁰) im Vergleich zu einem Antagonismus (Gruppe M1⁻) günstig auf Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnis-Funktion schizophrener Patienten auswirkt, dies jedoch im Vergleich mit unbekanntem weiteren Einflussfaktoren eine untergeordnete Rolle spielt. In diesem Zusammenhang sei insbesondere nochmals auf die divergierenden Rezeptorprofile der einzelnen *atypischen* AP hingewiesen (Kuroki, Meltzer et al. 1999; Meltzer 1999; Ichikawa, Ishii et al. 2001; Ichikawa, Dai et al. 2002; Shirazi-Southall, Rodriguez et al. 2002).

Da aus verschiedenen Gründen (welche unter Material und Methoden ausführlich geschildert werden) in der vorliegenden Studie keine Vergleichsgruppen über die einzelnen Messzeitpunkte zusätzlich zu den beiden Interventionsgruppen (M1⁻ und M1⁰) mitgeführt wurden, können zugrundeliegende Medikations-unabhängige Lerneffekte nicht ausgeschlossen werden. Bei zukünftigen Studiendesigns sollte daher neben der Mitführung von Kontrollgruppen (nikotinabhängige paranoid Schizophrene, die zu allen

Testzeitpunkten rauchen dürfen) auch ein größerer Zeitabstand zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (T1, 2, 3) gewählt werden, um Lerneffekte mit größerer Wahrscheinlichkeit ausschließen zu können. Einstweilen sollte schizophrenen Patienten im Rahmen eines ganzheitlichen Therapiekonzeptes kognitives Training angeboten werden.

5.3. Interaktionen zwischen muskarinerg und nikotinerg modulierten Prozessen

Die vorliegende Studie lässt wenige Aussagen über mögliche Interaktionen von nikotinerg und muskarinerg vermittelten Prozessen in Bezug auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit paranoider Schizophrenie zu.

Denn erstens erbrachte der Vergleich der Patientengruppen untereinander - entgegen unserer Hypothese - für einige kognitiven Leistungsparameter sogar eine Tendenz zur Überlegenheit der Gruppe M1⁻ (*atypische* AP mit antagonistischer Aktivität am m1AChR) gegenüber der Gruppe M1⁰ (*atypische* AP mit fehlender Aktivität am m1AChR). Zweitens ließ sich für die Mehrzahl der durchgeführten neuropsychologischen Tests keine signifikante kognitive Leistungseinbuße unter Nikotinentzug (T2) nachweisen. Außerdem zeigte die durchgeführte Regressionsanalyse (s. Tab. 21-24 S. 61ff.) keinen signifikanten Einfluss der Serumnikotin- (T1 und T3) bzw. Serumcotininkonzentration (T1) auf irgendeinen der durchgeführten neuropsychologischen Tests. Eine Ausnahme stellt die Rate systematischer Fehler beim CPT-IP SFN (s. auch Ergebnisse S. 56 und Tab. 23 S. 63 sowie Diskussion S. 74) dar. Betrachtet man dieses Ergebnis isoliert (ohne Bezug zur Trefferquote CPT-IP SFN Hits RP), so könnte es darauf hinweisen, dass eine Blockade des m1AChR die Entwicklung positiver Nikotineffekte verhindert - ähnlich wie Levin und Rose (1991) das Ausbleiben einer Nikotin-vermittelten Verbesserung von Arbeitsgedächtnis-Funktionen unter dem muskarinergen Acetylcholin-Rezeptor-Antagonist Scopolamin beobachteten. Die Autoren vermuteten, dass Nikotin indirekt als Agonist an mAChR wirken kann, indem es die Freisetzung von Acetylcholin auslöst.

5.4. Limitationen der Studie

Nicht unerwähnt bleiben sollen die Begrenzungen dieser Studie. Genannt werden muss hier vor allem die geringe Stichprobengröße, deren Umfang von verschiedenen Faktoren stark begrenzt wurde: zunächst einmal muss erwähnt werden, dass die engen Ein- und Ausschlusskriterien (s. S. 27) die Rekrutierung nur verhältnismäßig weniger Patienten zuließ. Bekanntermaßen gehören schizophrene Patienten zu einem Patientenkontext mit ausgeprägtem komorbiden Substanzabusus (Regier, Farmer et al. 1990), so dass nur sehr wenige Drogen-naive Patienten für die Rekrutierung überhaupt in Frage kamen.

Weiterhin erschwerte wurde der Einschluss der Patienten durch die Auswahl der antipsychotischen Medikation. So musste auch von dem Plan, nur monotherapeutisch medizierte Patienten einzuschließen, abgesehen werden, da diese Bedingung kaum auf einen der stationär behandelten Patienten zutraf. Anstelle dessen wurden schließlich auch Patienten mit einer dualen antipsychotischen Therapie in die Studie aufgenommen. Dennoch gestaltete sich die Patientenrekrutierung schwierig, da viele Patienten eine Kombination aus beiden Medikamenten-Studiengruppen erhielten und daher nicht eingeschlossen werden konnten.

Begrenzt wurde die Stichprobengröße weiterhin durch die zudem bekanntermaßen geringe Compliance (Kane 2011) und Motivation des untersuchten Klientels. So waren viele Patienten nicht an der Teilnahme der Studie interessiert, zumal diese nicht finanziell honoriert wurde. Einige Patienten lehnten nach erfolgreicher Beendigung des ersten Studienabschnittes (T1) die Fortsetzung des zweiten Abschnittes (T2 und T3) ab. Ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten (sieben von siebenunddreißig Patienten) musste nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden, weil sich anhand der gewonnenen Serumproben eine Incompliance bezüglich der Nikotinkarenz herausstellte.

Die Schwierigkeit der Erreichung eines ausreichend großen Stichprobenumfangs innerhalb eines absehbaren Zeitraumes bewirkte schließlich auch den Verzicht auf schizophrene Kontrollgruppen (= nikotinabhängige paranoid schizophrene Patienten, die zu allen drei Testzeitpunkten [T1-3] rauchen). Dies führt dazu, dass vom Nikotinkonsum unabhängige Lerneffekte im zeitlichen Verlauf (T1 -> T2 -> T3) nicht sicher ausgeschlossen werden können. Zukünftige Studien sollten daher Kontrollgruppen (= nikotinabhängige paranoid schizophrene Patienten, die zu allen drei Messzeitpunkten hätten rauchen sollen) mitführen. Weiterhin sollte der Abstand

zwischen den einzelnen Testsitzungen größer gewählt werden, um auch Erschöpfungseffekte weitestgehend ausschließen zu können.

Eine wesentliche Schwäche der Studie ist auch die fehlende Randomisierung, die aus medizinischen und ethischen Gründen nicht durchgeführt werden konnte. Denn die Zuordnung der Patienten zu den Gruppen erfolgte in Abhängigkeit ihrer antipsychotischen Medikation, deren Auswahl aufgrund der klinischen Symptomatik und der medikamentösen Vorgeschichte des Patienten getroffen wurde. So konnten beispielsweise mit Clozapin behandelte Patienten nicht umgestellt werden.

Open-label-Studien sind anfällig für sekundäre Effekte. Ein Selektionsfaktor dieser Studie war z.B. die Durchführbarkeit einer mehrstündigen testpsychologischen Untersuchung. Die Testdurchführung wurde beeinflusst durch den Schweregrad der Psychopathologie. So waren einige Patienten beispielsweise aufgrund pathognomonisch reduzierten Antriebs, fehlender Motivation oder paranoider Gedanken nicht in der Lage, alle neuropsychologischen Tests zu vollenden. Hierdurch bedingt variiert die Probandenzahl bei den einzelnen Tests, und es verstärkt sich der Selektionsbias.

Ein weiterer Kritikpunkt an der vorliegenden Studie ist die fehlende Messung von Serum-Medikamenten-Spiegeln, zumal sich die beiden untersuchten Patientengruppen ($M1^0$ und $M1^-$) durch die Höhe der CPZ unterscheiden. Einfluss auf die Ergebnisse könnte auch die antidepressive Begleitmedikation haben. Andererseits konnten Wingen et al. (2007) keinen Hinweis auf eine kognitive Beeinflussung durch selektive Serotonin-Re-uptake-Inhibitoren finden. Eine Verfälschung der Ergebnisse durch eine geringdosierte Benzodiazepin-Therapie ist unwahrscheinlich - da mehr Patienten der Gruppe $M1^-$, welche tendenziell bessere Testleistungen erbrachten, Benzodiazepine erhielten – aber möglich.

Unklar bleibt leider auch die Wirkung der zahlreichen Zigarettenzusatzstoffe auf die kognitive Leistungsfähigkeit der von uns untersuchten Patienten. Ursprünglich war eine Studie mit transdermaler Nikotinzufuhr (=Nikotin-Patches) geplant; dieses Vorgehen wurde jedoch von der Ethikkommission abgelehnt.

5.5. Abschließende Beurteilung

Vieles spricht für eine pathologische Veränderung cholinerg modulierter kognitiver Prozesse im Rahmen des Krankheitsbildes Schizophrenie. Sowohl für Nikotin(-Rezeptoragonisten) als auch für m1AChR-Agonisten mehrten sich die Hinweise darauf, dass sie eine Behandlungsoption darstellen könnten für bestimmte Patientenkollektive mit krankheitsimmanenten Kognitionsdefiziten (Bodick, Offen et al. 1997; Bymaster, Felder et al. 2002) im Hinblick auf spezifische Kognitionsbereiche, zu denen insbesondere Aufmerksamkeits- und AG-Funktion (Strauss, Reynolds et al. 1990; Newhouse, Potter et al. 1994; Elvevag and Goldberg 2000; George, Vessicchio et al. 2002; Levin, Bradley et al. 2002) gehören. Die vorliegende Studie kann im Vergleich zu einigen anderen Untersuchungen mit schizophrenen Patienten kaum Ergebnisse liefern, welche diese Thesen stützen können. So ließen sich zum einen nur im Einzelfall Nikotin-assoziierte Veränderungen von Aufmerksamkeits- bzw. AG-Funktionen erfassen, zum anderen fand sich eine schlechtere kognitive Leistung der Patienten unter Therapie mit atypischen AP mit antagonistischer Aktivität am m1AChR versus solchen mit fehlender Affinität zum m1AChR nur für einen einzigen der von uns untersuchten Testparameter. Die Frage nach möglichen Interaktionen zwischen nikotinerger und muskarinerger vermittelten Prozessen konnte daher nicht zufriedenstellend beantwortet werden. Mögliche Ursachen für die gefundenen Ergebnisse wurden oben anstehend ausführlich diskutiert. Da bislang jedoch nur wenige aussagekräftige Studien die „*Nikotin-Selbstmedikationshypothese*“ (Kumari and Postma 2005; Sacco, Termine et al. 2005) im engeren Sinne stützen (Heishman, Taylor et al. 1994; Punnoose and Belgamwar 2006), muss auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass das bekannt hohe Nikotin-Suchtpotential schizophrener Patienten (Hughes, Hatsukami et al. 1986) nicht Folge des Versuchs einer Selbstmedikation kognitiver Defizite mit dem Zigaretteninhaltsstoff Nikotin ist, sondern durch andere Faktoren bedingt ist. Wie bereits in der Einleitung dargelegt, werden als weitere Ursachen beispielsweise ein verstärktes Belohnungserleben und eine Veränderung des Stress-Response-Systems durch Nikotin (für eine Übersicht s. bitte Mobascher und Winterer (2008)) diskutiert. Weiterhin kommen die pathognomonisch bedingte mangelnde Selbstkontrolle und fehlende Intentionalität sowie genetische Faktoren (Gilbert and Gilbert 1995; Leonard, Adams et al. 1996; Harrison and Weinberger 2005; Adams and Stevens 2007) und Nebenwirkungen durch die antipsychotische Therapie (Goff, Henderson et al. 1992;

Kumari and Postma 2005; Barnes, Lawford et al. 2006; Barr, Procyshyn et al. 2008) als Gründe in Frage.

Im Hinblick auf Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen schizophrener Patienten hat möglicherweise auch die Affinität des gewählten *atypischen* AP zum m1AChR einen geringen Einfluss, steht jedoch sicherlich nicht im Vordergrund. Die Ursache für die bei unserer Untersuchung beobachtete nicht-signifikante Tendenz zu einer besseren kognitiven Leistung von Patienten unter *atypischer* antipsychotischer Therapie mit antagonistischer Aktivität am m1AChR (Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon) lässt sich auf Basis der erhobenen Daten nicht klären. Der Mechanismus, über welchen *atypische* Antipsychotika ihre prokognitiven Effekte vermitteln, bleibt weiterhin unklar, zumal sich Studien diesbezüglich aufgrund der zum Teil stark divergierenden Rezeptorprofile der einzelnen Substanzen (Kuroki, Meltzer et al. 1999; Meltzer 1999; Ichikawa, Ishii et al. 2001; Ichikawa, Dai et al. 2002; Shirazi-Southall, Rodriguez et al. 2002) schwierig gestalten.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass nach derzeitiger Studienlage eine Involvierung des cholinergen Systems in das Krankheitsgeschehen der Schizophrenie als wahrscheinlich anzusehen ist. Unklar allerdings bleibt die Größenordnung der zukünftigen therapeutischen Beeinflussungsmöglichkeiten von kognitiven Defiziten, die speziell mit den pathologischen Veränderungen im cholinergen System verbunden sind (Segarra, Zabala et al. 2010; Luckhaus, Henning et al. 2011). Die Rolle von Nikotinzufuhr durch Zigarettenrauchen lässt sich diesbezüglich mittels unserer Untersuchung nicht klar beantworten und ist weiterhin strittig. Auf diesem Gebiet ist weitere Forschungsaktivität erforderlich. Einstweilen sollten schizophrene Raucher aufgrund der mit langjährigem Tabakabusus assoziierten negativen gesundheitlichen Auswirkungen (Newcomb and Carbone 1992; Peto, Lopez et al. 1996) weiterhin zur Entwöhnung animiert werden. Die Ergebnisse unserer Studie sprechen weiterhin dafür, dass kognitivem Training ein fester Platz in der Therapie kognitiver Defizite schizophrener Patienten eingeräumt werden sollte.

6. Verzeichnisse

6.1. Verzeichnis der Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge

aAP	Atypische Antipsychotikum/ atypische Antipsychotika
AaWM	Attention and Working Memory
Abb.	Abbildung
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
AG	Arbeitsgedächtnis
ANOVA	Analysis of Variance
AP	Antipsychotikum/ Antipsychotika
AuAG	Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis
AV	Abhängige Variable
Bf-S	Befindlichkeits-Skala
Bzgl.	bezüglich
Bzw.	Beziehungsweise
Chi ²	Chi ² -Test
CPT-IP	Continuous Performance Test Identical Pairs
CPZ	Chlorpromazinäquivalent
d ₋	Messwertdifferenz zwischen
d'prime	Maß für die Fähigkeit, ein Signal vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
D2-Rezeptor	Dopamin-Rezeptor vom Typ 2
d2	Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2
EPS	Extrapyramidalstörungen
F	Prüfwert (Regressionsanalyse)
FAIR	Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar
False Alarms m Rz	Mittlere Reaktionszeit Verwechslungsfehler beim Continuous Performance Test-IP
False Alarms RP	Rate Verwechslungsfehler beim Continuous Performance Test-IP
FSB	Farbstriche-Benennen
FWIT	Farbe-Wort-Interferenz-Test
FWL	Farbwörter-Lesen
FTND	Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit
GL	Gesamtleistung beim Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2
Gruppe M1 ⁻	Schizophrene Patienten, die mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden, für die ein Antagonismus am muskarinergen M1-Acetylcholin-Rezeptor beschrieben wurde
Gruppe M1 ⁰	Schizophrene Patienten, die mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden, für die keine Affinität zum muskarinergen M1-Acetylcholin-Rezeptor beschrieben

	wurde
GZ	Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen beim FAIR und beim Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2
H	Stunde(n)
Hits m Rz	Mittlere Reaktionszeit Treffer beim Continuous Performance Test-IP
Hits RP	Trefferquoten beim Continuous Performance Test-IP
ICD-10	Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
INT	Interferenz-Bedingung
IQ	Intelligenzquotient
K	Kontinuität der Konzentrationsleistung beim FAIR
KAI	Kurztest für Allgemeine Intelligenz
KL	Konzentrationsleistung beim Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2
L	Zahl konzentriert bearbeiteter Zeichen beim FAIR
M	Markierungswert beim FAIR
M.	Morbus
mAChR	Muskarinerner Acetylcholin-Rezeptor
m1AChR	Muskarinerner M1-Acetylcholin-Rezeptor
m2AChR	Muskarinerner M2-Acetylcholin-Rezeptor
m3AChR	Muskarinerner M3-Acetylcholin-Rezeptor
m4AChR	Muskarinerner M4-Acetylcholin-Rezeptor
m5AChR	Muskarinerner M5-Acetylcholin-Rezeptor
MWU	Mann-Whitney-U-Test
MWWT-B	Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test B
NA	Newer antipsychotic(s)
nAChR	Nikotinerger Acetylcholin-Rezeptor
NWG	Nachweisgrenze
p	Signifikanz-Niveau
p*	Signifikanz-Niveau $p = 0,05$
p**	Signifikanz-Niveau $p = 0,01$
PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale
Pat.	Patient(en)
PDS	Paranoid-Depressivitäts-Skala
PY	Pack Years
Q	Prozentsatzes konzentriert bearbeiteter Zeichen beim FAIR
QSUG	Questionnaire on Smoking Urges
R	Regressionskoeffizient
R ²	Korrigierter quadrierter Regressionskoeffizient
Random m Rz	Mittlere Reaktionszeit zufälliger Fehler beim Continuous Performance Test-IP
Random RP	Rate zufälliger Fehler beim Continuous Performance Test-IP

Rez.	Rezeptor(en)
S.	Seite
SFN	Untertest „Symbols“ des Continuous Performance Test-IP
β	Maß für die Konservativität bezüglich des Reaktionsstils
TMT-A	Trail Making Test Teil A
TMT-B	Trail Making Test Teil B
T1	Tag 1 - Testsitzung bzw. Messzeitpunkt 1; Nikotin ad libitum
T2	Tag 2 - Testsitzung bzw. Messzeitpunkt 2; nach/unter Nikotinkarenz
T2-1	Messwertdifferenz zwischen Messzeitpunkt T2 und T1
T3	Tag 2 - Testsitzung bzw. Messzeitpunkt 3; Nikotin ad libitum
T3-2	Messwertdifferenz zwischen Messzeitpunkt T3 und T2
UV	Unabhängige Variable

6.2. Verzeichnis der Abbildungen in chronologischer Abfolge

- Abb. 1 S. 25 Zeitliche Abfolge der drei Testsitzungen
- Abb. 2 S. 32 FAIR – Targets und Non-Targets
- Abb. 3 S. 33 FAIR - Bearbeitungsbeispiel
- Abb. 4 S. 34 TMT-A und B
- Abb. 5 S. 34 Die drei Untertests des FWIT
- Abb. 6 S. 37 Altersverteilung innerhalb der beiden Patientengruppen
- Abb. 7 S. 64 Anzahl systematischer Fehler beim CPT-IP SFN in Abhängigkeit von der Affinität des Atypischen Antipsychotikums zum muskarinergen Acetylcholin-Rezeptor und der Serumnikotinkonzentration zum Testzeitpunkt T1

6.3. Verzeichnis der Tabellen in chronologischer Abfolge

Tab. 1	S. 24	Klinische Zusammensetzung der Versuchsgruppen
Tab. 2	S. 37	Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs
Tab. 3	S. 38	Intelligenz und Bildung des Patientenkollektivs
Tab. 4	S. 39	Nikotinabhängigkeit des Patientenkollektivs
Tab. 5	S. 40	Klinische Diagnose und Psychopathologie des Patientenkollektivs
Tab. 6	S. 41	Antipsychotische Medikation des Patientenkollektivs
Tab. 7	S. 42	Begleitmedikation des Patientenkollektivs
Tab. 8a	S. 43	A) Befindlichkeits-Skala (Bf-S)
Tab. 8b	S. 43	B) Befindlichkeits-Skala (Bf-S)
Tab. 9a	S. 44	A) Serumkonzentrationen von Nikotin und Cotinin
Tab. 9b	S. 44	B) Serumkonzentrationen von Nikotin und Cotinin
Tab. 10a	S. 45	A) Questionnaire on Smoking Urges (QSUG)
Tab. 10b	S. 46	B) Questionnaire on Smoking Urges (QSUG)
Tab. 11a	S. 47	A) Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2
Tab. 11b	S. 47	B) Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2
Tab. 12a	S. 48	A) Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (FAIR)
Tab. 12b	S. 49	B) Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (FAIR)
Tab. 13a	S. 51	A) Continuous-Performance Test (CPT-IP), Untertest "Symbols" (SFN)
Tab. 13b	S. 52	B) Continuous-Performance-Test (CPT-IP), Untertest "Symbols" (SFN)
Tab. 14a	S. 54	A) Trail Making-Test A und B (TMT-A und B)
Tab. 14b	S. 54	B) Trail Making-Test A und B (TMT-A und B)
Tab. 15a	S. 55	A) Farbe-Wort-Interferenz-Test (FWIT), Untertest Farbwörter-Lesen (FWL)
Tab. 15b	S. 55	B) Farbe-Wort-Interferenz-Test (FWIT), Untertest Farbwörter-Lesen (FWL)
Tab. 16	S. 57	Kognitive Leistungsfähigkeit - Einfluss von Intelligenz und Bildung
Tab. 17	S. 58	Kognitive Leistungsfähigkeit - Abhängigkeit vom Lebensalter
Tab. 18	S. 58	Kognitive Leistungsfähigkeit - Einfluss der Medikamentendosis (CPZ)
Tab. 19	S. 59	Kognitive Leistungsfähigkeit - Einfluss von Erkrankungsdauer bzw. Alter bei ED
Tab. 20	S. 60	Kognitive Leistungsfähigkeit - Einfluss der Stärke der Nikotinabhängigkeit
Tab. 21	S. 61	Kognitive Leistungsfähigkeit - Einfluss von Serumnikotin- & Cotininkonzentration
Tab. 22	S. 62	Kognitive Leistungsfähigkeit - Einfluss von Serumnikotinkonzentration & CPZ
Tab. 23	S. 63	Kognitive Leistungsfähigkeit - Einfluss von Serumnikotinkonzentration & M1-Rez.- Affinität
Tab. 24	S. 65	Kognitive Leistungsfähigkeit - Einfluss von Negativ-Symptomatik sowie Negativ- Symptomatik & Serumnikotinkonzentration

6.4. Literaturverzeichnis

- Adams, C. E. and K. E. Stevens (2007). "Evidence for a role of nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenia." Front Biosci **12**: 4755-72.
- Addy, N. and E. D. Levin (2002). "Nicotine interactions with haloperidol, clozapine and risperidone and working memory function in rats." Neuropsychopharmacology **27**(4): 534-41.
- Aguilar, M. C., M. Gurpegui, et al. (2005). "Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia: naturalistic study of complex interactions." Br J Psychiatry **186**: 215-21.
- AhnAllen, C. G., P. G. Nestor, et al. (2008). "Early nicotine withdrawal and transdermal nicotine effects on neurocognitive performance in schizophrenia." Schizophr Res **100**(1-3): 261-9.
- Allen, T. B. and J. P. McEvoy (2002). "Galantamine for treatment-resistant schizophrenia." Am J Psychiatry **159**(7): 1244-5.
- Amitai, N. and A. Markou (2008). "Chronic nicotine improves cognitive performance in a test of attention but does not attenuate cognitive disruption induced by repeated phencyclidine administration." Psychopharmacology (Berl).
- Anagnostaras, S. G., G. G. Murphy, et al. (2003). "Selective cognitive dysfunction in acetylcholine M1 muscarinic receptor mutant mice." Nat Neurosci **6**(1): 51-8.
- Andreasen, J. T., K. K. Andersen, et al. (2006). "Nicotine and clozapine selectively reverse a PCP-induced deficit of PPI in BALB/cByJ but not NMRI mice: comparison with risperidone." Behav Brain Res **167**(1): 118-27.
- Andreasen, N. C. (1982). "Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability." Arch Gen Psychiatry **39**(7): 784-8.
- Anfang, M. K. and H. G. Pope, Jr. (1997). "Treatment of neuroleptic-induced akathisia with nicotine patches." Psychopharmacology (Berl) **134**(2): 153-6.
- Atzori, G., C. A. Lemmonds, et al. (2008). "Efficacy of a nicotine (4 mg)-containing lozenge on the cognitive impairment of nicotine withdrawal." J Clin Psychopharmacol **28**(6): 667-74.
- Baddeley, A. D., Ed. (1986). Working Memory. Oxford, Oxford University Press.
- Balfour, D. J. (1982). "The effects of nicotine on brain neurotransmitter systems." Pharmacol Ther **16**(2): 269-82.
- Balfour, D. J. and K. O. Fagerstrom (1996). "Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders." Pharmacol Ther **72**(1): 51-81.
- Banich, M. T., Ed. (2004). Cognitive neuroscience and neuropsychology. Boston, Houghton Mifflin.
- Barak, S. (2009). "Modeling cholinergic aspects of schizophrenia: focus on the antimuscarinic syndrome." Behav Brain Res **204**(2): 335-51.

- Barnes, M., B. R. Lawford, et al. (2006). "Smoking and schizophrenia: is symptom profile related to smoking and which antipsychotic medication is of benefit in reducing cigarette use?" Aust N Z J Psychiatry **40**(6-7): 575-80.
- Barr, A. M., R. M. Procyshyn, et al. (2008). "Self-reported motivation to smoke in schizophrenia is related to antipsychotic drug treatment." Schizophr Res **100**(1-3): 252-60.
- Barrett, S. L., R. Bell, et al. (2004). "Effects of amisulpride, risperidone and chlorpromazine on auditory and visual latent inhibition, prepulse inhibition, executive function and eye movements in healthy volunteers." J Psychopharmacol **18**(2): 156-72.
- Batra, A., Ed. (2000). Tabakabhängigkeit. Biologische und psychosoziale Entstehungsbedingungen und Therapiemöglichkeiten. Darmstadt, Steinkopff-Verlag.
- Bäumler, G. (1985). Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Göttingen Toronto Zürich, Verlag für Psychologie, Dr. C.J. Hogrefe.
- Benowitz, N. L. and P. Jacob, 3rd (1985). "Nicotine renal excretion rate influences nicotine intake during cigarette smoking." J Pharmacol Exp Ther **234**(1): 153-5.
- Benwell, M. E., D. J. Balfour, et al. (1995). "Desensitization of the nicotine-induced mesolimbic dopamine responses during constant infusion with nicotine." Br J Pharmacol **114**(2): 454-60.
- Berman, I., B. Viegner, et al. (1997). "Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia." Schizophr Res **25**(1): 1-10.
- Bilder, R. M., R. S. Goldman, et al. (2000). "Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates." Am J Psychiatry **157**(4): 549-59.
- Bilder, R. M., R. S. Goldman, et al. (2002). "Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder." Am J Psychiatry **159**(6): 1018-28.
- Bilder, R. M., L. Lipschutz-Broch, et al. (1991). "Neuropsychological deficits in the early course of first episode schizophrenia." Schizophr Res **5**(3): 198-9.
- Bleich, S., U. Havemann-Reinecke, et al. (2002). Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit, FTNA. Göttingen, Beltz Test.
- Bodick, N. C., W. W. Offen, et al. (1997). "The selective muscarinic agonist xanomeline improves both the cognitive deficits and behavioral symptoms of Alzheimer disease." Alzheimer Dis Assoc Disord **11 Suppl 4**: S16-22.
- Breese, C. R., M. J. Lee, et al. (2000). "Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia." Neuropsychopharmacology **23**(4): 351-64.
- Breese, C. R., M. J. Marks, et al. (1997). "Effect of smoking history on [3H]nicotine binding in human postmortem brain." J Pharmacol Exp Ther **282**(1): 7-13.
- Brickenkamp, R., Ed. (1994). Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Hogrefe-Verlag.
- Broadbent, D. E., Ed. (1958). Perception and Communication. London, Pergamon Press.

- Broks, P., G. C. Preston, et al. (1988). "Modelling dementia: effects of scopolamine on memory and attention." Neuropsychologia **26**(5): 685-700.
- Brown, E. N. and J. J. Galligan (2003). "Muscarinic receptors couple to modulation of nicotinic ACh receptor desensitization in myenteric neurons." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **285**(1): G37-44.
- Bymaster, F. P., C. Felder, et al. (2002). "Muscarinic receptors as a target for drugs treating schizophrenia." Curr Drug Targets CNS Neurol Disord **1**(2): 163-81.
- Bymaster, F. P., C. C. Felder, et al. (2003). "Muscarinic mechanisms of antipsychotic atypicality." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **27**(7): 1125-43.
- Cannady, R., R. Weir, et al. (2009). "Nicotinic antagonist effects in the mediodorsal thalamic nucleus: regional heterogeneity of nicotinic receptor involvement in cognitive function." Biochem Pharmacol **78**(7): 788-94.
- Cannon, T. D., L. E. Zorrilla, et al. (1994). "Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers." Arch Gen Psychiatry **51**(8): 651-61.
- Carpenter, W. T. and J. M. Gold (2002). "Another view of therapy for cognition in schizophrenia." Biol Psychiatry **51**(12): 969-71.
- Carpenter, W. T., Jr., D. W. Heinrichs, et al. (1988). "Deficit and nondéficit forms of schizophrenia: the concept." Am J Psychiatry **145**(5): 578-83.
- Carvalho, R. C., D. F. Fukushiro, et al. (2009). "Long-term haloperidol treatment (but not risperidone) enhances addiction-related behaviors in mice: role of dopamine D2 receptors." Addict Biol **14**(3): 283-93.
- Clarke, L. A., C. W. Cassidy, et al. (2004). "Psychosis induced by smoking cessation clinic administered anticholinergic overload." Ann Clin Psychiatry **16**(3): 171-5.
- Cohen, R. A., Ed. (1993). The neuropsychology of attention. New York, Oxford University press.
- Cook, M. R., M. M. Gerkovich, et al. (2003). "Effects of the nicotine patch on performance during the first week of smoking cessation." Nicotine Tob Res **5**(2): 169-80.
- Cornblatt, B. A., M. F. Lenzenweger, et al. (1989). "The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients." Psychiatry Res **29**(1): 65-85.
- Cornblatt, B. A., N. J. Risch, et al. (1988). "The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families." Psychiatry Res **26**(2): 223-38.
- Couey, J. J., R. M. Meredith, et al. (2007). "Distributed network actions by nicotine increase the threshold for spike-timing-dependent plasticity in prefrontal cortex." Neuron **54**(1): 73-87.
- Coyle, J. T. (2006). "Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis." Cell Mol Neurobiol **26**(4-6): 365-84.
- Cramon, D. Y. v., N. Mai, et al. (1993). Neuropsychologische Diagnostik. Weinheim, Wiley-VCH.

- Dalack, G. W., D. J. Healy, et al. (1998). "Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings." Am J Psychiatry **155**(11): 1490-501.
- Davis, K. L., L. E. Hollister, et al. (1975). "Cholinergic imbalance hypotheses of psychoses and movement disorders: strategies for evaluation." Psychopharmacol Commun **1**(5): 533-43.
- de Leon, J., M. Dadvand, et al. (1995). "Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital." Am J Psychiatry **152**(3): 453-5.
- de Leon, J. and F. J. Diaz (2005). "A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors." Schizophr Res **76**(2-3): 135-57.
- de Leon, J., J. Tracy, et al. (2002). "Schizophrenia and tobacco smoking: a replication study in another US psychiatric hospital." Schizophr Res **56**(1-2): 55-65.
- Dean, B., F. P. Bymaster, et al. (2003). "Muscarinic receptors in schizophrenia." Curr Mol Med **3**(5): 419-26.
- Dean, B., M. McLeod, et al. (2002). "Decreased muscarinic1 receptors in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia." Mol Psychiatry **7**(10): 1083-91.
- Depatie, L., G. A. O'Driscoll, et al. (2002). "Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study." Neuropsychopharmacology **27**(6): 1056-70.
- Dervaux, A. and X. Laqueille (2008). "[Smoking and schizophrenia: epidemiological and clinical features]." Encephale **34**(3): 299-305.
- Doolan, D. M. and E. S. Froelicher (2006). "Efficacy of smoking cessation intervention among special populations: review of the literature from 2000 to 2005." Nurs Res **55**(4 Suppl): S29-37.
- Drew, A. E., A. E. Derbez, et al. (2000). "Nicotinic receptor-mediated regulation of dopamine transporter activity in rat prefrontal cortex." Synapse **38**(1): 10-6.
- Durany, N., R. Zochling, et al. (2000). "Human post-mortem striatal alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor density in schizophrenia and Parkinson's syndrome." Neurosci Lett **287**(2): 109-12.
- Ellis, J. R., K. A. Ellis, et al. (2006). "Muscarinic and nicotinic receptors synergistically modulate working memory and attention in humans." Int J Neuropsychopharmacol **9**(2): 175-89.
- Elvevag, B. and T. E. Goldberg (2000). "Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder." Crit Rev Neurobiol **14**(1): 1-21.
- Erskine, F. F., J. R. Ellis, et al. (2004). "Evidence for synergistic modulation of early information processing by nicotinic and muscarinic receptors in humans." Hum Psychopharmacol **19**(7): 503-9.
- Evans, D. E. and D. J. Drobos (2009). "Nicotine self-medication of cognitive-attentional processing." Addict Biol **14**(1): 32-42.

- Fay, E. (1992). "Über die Übbarkeit der Leistung in einem Durchstreichverfahren zur Messung der Konzentrationsfähigkeit." Diagnostica(38): 310-311.
- Fay, E., Ed. (1996). Tests unter der Lupe: aktuelle Leistungstests, kritisch betrachtet. Heidelberg, Asanger.
- Felder, C. C., A. C. Porter, et al. (2001). "Elucidating the role of muscarinic receptors in psychosis." Life Sci **68**(22-23): 2605-13.
- Fenster, C. P., M. F. Rains, et al. (1997). "Influence of subunit composition on desensitization of neuronal acetylcholine receptors at low concentrations of nicotine." J Neurosci **17**(15): 5747-59.
- Ferrea, S. and G. Winterer (2009). "Neuroprotective and neurotoxic effects of nicotine." Pharmacopsychiatry **42**(6): 255-65.
- Fiore, M. C. (2000). "US public health service clinical practice guideline: treating tobacco use and dependence." Respir Care **45**(10): 1200-62.
- Freedman, R., C. E. Adams, et al. (2000). "The alpha7-nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia." J Chem Neuroanat **20**(3-4): 299-306.
- Freedman, R., H. Coon, et al. (1997). "Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus." Proc Natl Acad Sci U S A **94**(2): 587-92.
- Freedman, R., M. Hall, et al. (1995). "Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia." Biol Psychiatry **38**(1): 22-33.
- Friedman, J. I. (2004). "Cholinergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia: focus on cholinesterase inhibitors and muscarinic agonists." Psychopharmacology (Berl) **174**(1): 45-53.
- Frith, C. D., M. A. McGinty, et al. (1989). "The effects of scopolamine and clonidine upon the performance and learning of a motor skill." Psychopharmacology (Berl) **98**(1): 120-5.
- Fuller, R., P. Nopoulos, et al. (2002). "Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance." Am J Psychiatry **159**(7): 1183-9.
- Gallinat, J. and F. Schubert (2007). "Regional cerebral glutamate concentrations and chronic tobacco consumption." Pharmacopsychiatry **40**(2): 64-7.
- George, T. P., M. J. Sernyak, et al. (1995). "Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients." J Clin Psychiatry **56**(8): 344-6.
- George, T. P., J. C. Vessicchio, et al. (2002). "A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia." Biol Psychiatry **52**(1): 53-61.
- George, T. P., J. C. Vessicchio, et al. (2002). "Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia." Neuropsychopharmacology **26**(1): 75-85.

- Gerber, D. J., T. D. Sotnikova, et al. (2001). "Hyperactivity, elevated dopaminergic transmission, and response to amphetamine in M1 muscarinic acetylcholine receptor-deficient mice." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(26): 15312-7.
- Gilbert, D. G. and B. O. Gilbert (1995). "Personality, psychopathology, and nicotine response as mediators of the genetics of smoking." Behav Genet **25**(2): 133-47.
- Giniatullin, R., A. Nistri, et al. (2005). "Desensitization of nicotinic ACh receptors: shaping cholinergic signaling." Trends Neurosci **28**(7): 371-8.
- Glassman, A. H. (1993). "Cigarette smoking: implications for psychiatric illness." Am J Psychiatry **150**(4): 546-53.
- Goff, D. C., D. C. Henderson, et al. (1992). "Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects." Am J Psychiatry **149**(9): 1189-94.
- Goldberg, T. E., R. S. Goldman, et al. (2007). "Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect?" Arch Gen Psychiatry **64**(10): 1115-22.
- Goldberg, T. E. and D. R. Weinberger (1994). "The effects of clozapine on neurocognition: an overview." J Clin Psychiatry **55 Suppl B**: 88-90.
- Goldberg, T. E., D. R. Weinberger, et al. (1989). "Recall memory deficit in schizophrenia. A possible manifestation of prefrontal dysfunction." Schizophr Res **2**(3): 251-7.
- Golden, C. J. (1978). "A group version of the Stroop Color and Word Test." Journal of Clinical Psychology **32**: 502-506.
- Gomez, J., L. Zhang, et al. (1999). "Enhancement of D1 dopamine receptor-mediated locomotor stimulation in M(4) muscarinic acetylcholine receptor knockout mice." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(18): 10483-8.
- Gray, J. A. and B. L. Roth (2007). "Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia." Schizophr Bull **33**(5): 1100-19.
- Gray, R., A. S. Rajan, et al. (1996). "Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine." Nature **383**(6602): 713-6.
- Green, A., K. A. Ellis, et al. (2005). "Muscarinic and nicotinic receptor modulation of object and spatial n-back working memory in humans." Pharmacol Biochem Behav **81**(3): 575-84.
- Green, D. M. and J. A. Swets, Eds. (1989). Signal detection theory and Psychophysics, Peninsula Pub.
- Green, M. F. (1996). "What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?" Am J Psychiatry **153**(3): 321-30.
- Grinevich, V. P., R. L. Papke, et al. (2009). "Atypical antipsychotics as noncompetitive inhibitors of alpha4beta2 and alpha7 neuronal nicotinic receptors." Neuropharmacology **57**(2): 183-91.
- Grunder, G., H. Hippus, et al. (2009). "The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined." Nat Rev Drug Discov **8**(3): 197-202.

- Hagger, C., P. Buckley, et al. (1993). "Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine." Biol Psychiatry **34**(10): 702-12.
- Harrison, P. J. and D. R. Weinberger (2005). "Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence." Mol Psychiatry **10**(1): 40-68; image 5.
- Harvey, P. D. and R. S. Keefe (2001). "Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment." Am J Psychiatry **158**(2): 176-84.
- Haustein, K.-O. and D. Groneberg (2001). Tabakabhängigkeit, gesundheitliche Schäden durch das Rauchen - Ursachen, Folgen, Behandlungsmöglichkeiten, Konsequenzen für Politik und Gesellschaft. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag.
- Heishman, S. J., R. C. Taylor, et al. (1994). "Nicotine and smoking: a review of effects on human performance. ." Experimental and Clinical Psychopharmacology **2**(4): 345-395.
- Heubrock, D. and F. Petermann, Eds. (2001). Aufmerksamkeitsdiagnostik. Kompendien. Psychologische Diagnostik. Göttingen, Hogrefe-Verlag.
- Hoff, A. L., W. O. Faustman, et al. (1996). "The effects of clozapine on symptom reduction, neurocognitive function, and clinical management in treatment-refractory state hospital schizophrenic inpatients." Neuropsychopharmacology **15**(4): 361-9.
- Holt, D. J., S. E. Bachus, et al. (2005). "Reduced density of cholinergic interneurons in the ventral striatum in schizophrenia: an in situ hybridization study." Biol Psychiatry **58**(5): 408-16.
- Hori, H., H. Noguchi, et al. (2006). "Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia." Schizophr Res **86**(1-3): 138-46.
- Hughes, J. R., D. K. Hatsukami, et al. (1986). "Prevalence of smoking among psychiatric outpatients." Am J Psychiatry **143**(8): 993-7.
- ICD-10, D. I. f. M. D. u. I., Ed. (2009). ICD-10 GM 2010 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag.
- Ichikawa, J., J. Dai, et al. (2002). "5-HT(1A) and 5-HT(2A) receptors minimally contribute to clozapine-induced acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex." Brain Res **939**(1-2): 34-42.
- Ichikawa, J., J. Dai, et al. (2002). "Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum." Neuropsychopharmacology **26**(3): 325-39.
- Ichikawa, J., H. Ishii, et al. (2001). "5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release." J Neurochem **76**(5): 1521-31.

- Imperato, A., M. C. Obinu, et al. (1993). "Evidence that neuroleptics increase striatal acetylcholine release through stimulation of dopamine D1 receptors." J Pharmacol Exp Ther **266**(2): 557-62.
- Jacobsen, L. K., D. C. D'Souza, et al. (2004). "Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia." Biol Psychiatry **55**(8): 850-8.
- Johnson, I., O. Ben Azouz, et al. (2009). "[Evaluation of correlations between cognitive performances and clinical dimensions of schizophrenia]." Tunis Med **87**(10): 664-9.
- Johnstone, E. C., T. J. Crow, et al. (1983). "Adverse effects of anticholinergic medication on positive schizophrenic symptoms." Psychol Med **13**(3): 513-27.
- Kane, J. M. (2011). "Improving treatment adherence in patients with schizophrenia." J Clin Psychiatry **72**(9): e28.
- Kay, S. R., A. Fiszbein, et al. (1987). "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." Schizophr Bull **13**(2): 261-76.
- Keefe, R. S., R. M. Bilder, et al. (2007). "Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial." Arch Gen Psychiatry **64**(6): 633-47.
- Kircher, T. and S. Gauggel (2008). Neuropsychologie der Schizophrenie - Symptome, Kognition, Gehirn. Heidelberg, Springer-Verlag.
- Kroon, L. A. (2007). "Drug interactions with smoking." Am J Health Syst Pharm **64**(18): 1917-21.
- Kumari, V. and P. Postma (2005). "Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses." Neurosci Biobehav Rev **29**(6): 1021-34.
- Kuroki, T., H. Y. Meltzer, et al. (1999). "Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens." J Pharmacol Exp Ther **288**(2): 774-81.
- Langmead, C. J., J. Watson, et al. (2008). "Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets." Pharmacol Ther **117**(2): 232-43.
- Lee, M. A., K. Jayathilake, et al. (1999). "A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia." Schizophr Res **37**(1): 1-11.
- Lehrl, S. (1991). Mehrfachwahl-Wortschatz-Test B (MWT-B). Balingen, Spitta-Verlag.
- Lehrl, S., A. Gallwitz, et al. (1992). Kurz-Test für allgemeine Intelligenz, KAI. Ebersberg, Vless-Verlag.
- Leonard, S., C. Adams, et al. (1996). "Nicotinic receptor function in schizophrenia." Schizophr Bull **22**(3): 431-45.
- Leonard, S., J. Gault, et al. (2002). "Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **59**(12): 1085-96.

- Levin, E. D., A. Bradley, et al. (2002). "Hippocampal alpha 7 and alpha 4 beta 2 nicotinic receptors and working memory." Neuroscience **109**(4): 757-65.
- Levin, E. D., A. Petro, et al. (2005). "Olanzapine interactions with nicotine and mecamylamine in rats: effects on memory function." Neurotoxicol Teratol **27**(3): 459-64.
- Levin, E. D. and J. E. Rose (1991). "Nicotinic and muscarinic interactions and choice accuracy in the radial-arm maze." Brain Res Bull **27**(1): 125-8.
- Levin, E. D., J. E. Rose, et al. (1990). "Characterization of the cognitive effects of combined muscarinic and nicotinic blockade." Behav Neural Biol **53**(1): 103-12.
- Levin, E. D., W. Wilson, et al. (1996). "Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics." Neuropsychopharmacology **15**(5): 429-36.
- Li, Z., D. W. Bonhaus, et al. (2007). "AC260584 (4-[3-(4-butylpiperidin-1-yl)-propyl]-7-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one), a selective muscarinic M1 receptor agonist, increases acetylcholine and dopamine release in rat medial prefrontal cortex and hippocampus." Eur J Pharmacol **572**(2-3): 129-37.
- Li, Z., M. Huang, et al. (2005). "N-desmethylozapine, a major metabolite of clozapine, increases cortical acetylcholine and dopamine release in vivo via stimulation of M1 muscarinic receptors." Neuropsychopharmacology **30**(11): 1986-95.
- Little, J. T., D. N. Johnson, et al. (1998). "Combined nicotinic and muscarinic blockade in elderly normal volunteers: cognitive, behavioral, and physiologic responses." Neuropsychopharmacology **19**(1): 60-9.
- Lohr, J. B. and K. Flynn (1992). "Smoking and schizophrenia." Schizophr Res **8**(2): 93-102.
- Luckhaus, C., U. Henning, et al. (2011). "Nicotinic acetylcholine receptor expression on B-lymphoblasts of healthy versus schizophrenic subjects stratified for smoking: [3H]-nicotine binding is decreased in schizophrenia and correlates with negative symptoms." J Neural Transm **119**(5): 587-95.
- Lussier, I. and E. Stip (2001). "Memory and attention deficits in drug naive patients with schizophrenia." Schizophr Res **48**(1): 45-55.
- Maelicke, A., A. Schrattenholz, et al. (1995). "Noncompetitive agonism at nicotinic acetylcholine receptors; functional significance for CNS signal transduction." J Recept Signal Transduct Res **15**(1-4): 333-53.
- Mancama, D., M. J. Arranz, et al. (2003). "Reduced expression of the muscarinic 1 receptor cortical subtype in schizophrenia." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **119B**(1): 2-6.
- Mansvelder, H. D. and D. S. McGehee (2002). "Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction." J Neurobiol **53**(4): 606-17.
- Mansvelder, H. D., K. I. van Aerde, et al. (2006). "Nicotinic modulation of neuronal networks: from receptors to cognition." Psychopharmacology (Berl) **184**(3-4): 292-305.
- Marneros, A., Ed. (1997). Negative Symptome der Schizophrenie. Stuttgart, New York, Thieme.

- McCreadie, R. G. (2002). "Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: case-control study." Br J Psychiatry **181**: 321-5.
- McEvoy, J., O. Freudenreich, et al. (1995). "Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia." Biol Psychiatry **37**(8): 550-2.
- McEvoy, J. P. and S. Brown (1999). "Smoking in first-episode patients with schizophrenia." Am J Psychiatry **156**(7): 1120-1.
- McEvoy, J. P., O. Freudenreich, et al. (1995). "Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia." Psychopharmacology (Berl) **119**(1): 124-6.
- McEvoy, J. P., O. Freudenreich, et al. (1999). "Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia." Biol Psychiatry **46**(1): 125-9.
- Medalia, A., J. Gold, et al. (1988). "The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenics." Arch Clin Neuropsychol **3**(3): 249-71.
- Meltzer, H. Y. (1999). "The role of serotonin in antipsychotic drug action." Neuropsychopharmacology **21**(2 Suppl): 106S-115S.
- Meltzer, H. Y. and S. R. McGurk (1999). "The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia." Schizophr Bull **25**(2): 233-55.
- Minzenberg, M. J., J. H. Poole, et al. (2004). "Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia." Am J Psychiatry **161**(1): 116-24.
- Mishara, A. L. and T. E. Goldberg (2004). "A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book." Biol Psychiatry **55**(10): 1013-22.
- Miyakawa, T., M. Yamada, et al. (2001). "Hyperactivity and intact hippocampus-dependent learning in mice lacking the M1 muscarinic acetylcholine receptor." J Neurosci **21**(14): 5239-50.
- Miyake, A. and N. Shah, Eds. (1999). Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control. New York, Cambridge Press.
- Miyake, A. and N. J. Shah (1999). Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control. New York, Cambridge University Press.
- Mobascher, A. and G. Winterer (2008). "The molecular and cellular neurobiology of nicotine abuse in schizophrenia." Pharmacopsychiatry **41 Suppl 1**: S51-9.
- Moghaddam, B. and B. S. Bunney (1990). "Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat: an in vivo microdialysis study." J Neurochem **54**(5): 1755-60.
- Moosbrugger, H. and J. Oehlschlägel, Eds. (1996). Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar FAIR. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, Hans Huber Verlag.

- Moran, V. E. (2012). "Cotinine: Beyond that Expected, More than a Biomarker of Tobacco Consumption." Front Pharmacol **3**: 173.
- Moss, T. G., K. A. Sacco, et al. (2009). "Prefrontal cognitive dysfunction is associated with tobacco dependence treatment failure in smokers with schizophrenia." Drug Alcohol Depend **104**(1-2): 94-9.
- Mueller, V., R. F. Mucha, et al. (2001). "Die Erfassung des Cravings bei Rauchern mit einer deutschen Version des "Questionnaire on Smoking Urges" (QSU-G)." Zeitschrift für Klinische Psychologie **30**: 164–171.
- Myers, C. S., R. C. Taylor, et al. (2008). "Dose-related enhancement of mood and cognition in smokers administered nicotine nasal spray." Neuropsychopharmacology **33**(3): 588-98.
- Naber, D. (2008). "Subjective effects of antipsychotic drugs and their relevance for compliance and remission." Epidemiol Psychiatr Soc **17**(3): 174-6.
- Narvaez, J. M., E. W. Twamley, et al. (2008). "Subjective and objective quality of life in schizophrenia." Schizophr Res **98**(1-3): 201-8.
- Newcomb, P. A. and P. P. Carbone (1992). "The health consequences of smoking. Cancer." Med Clin North Am **76**(2): 305-31.
- Newcomer, J. W. (2007). "Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk." J Clin Psychiatry **68 Suppl 4**: 8-13.
- Newhouse, P. A., A. Potter, et al. (1994). "Age-related effects of the nicotinic antagonist mecamylamine on cognition and behavior." Neuropsychopharmacology **10**(2): 93-107.
- Nomikos, G. G., B. Schilstrom, et al. (2000). "Role of alpha7 nicotinic receptors in nicotine dependence and implications for psychiatric illness." Behav Brain Res **113**(1-2): 97-103.
- Ochoa, E. L. and J. Lasalde-Dominicci (2007). "Cognitive deficits in schizophrenia: focus on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and smoking." Cell Mol Neurobiol **27**(5): 609-39.
- Ochoa, E. L., L. Li, et al. (1990). "Desensitization of central cholinergic mechanisms and neuroadaptation to nicotine." Mol Neurobiol **4**(3-4): 251-87.
- Oldendorf, W. H. (1992). "Some relationships between addiction and drug delivery to the brain." NIDA Res Monogr **120**: 13-25.
- Olincy, A., D. A. Young, et al. (1997). "Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers." Biol Psychiatry **42**(1): 1-5.
- Parada, M. A., L. Hernandez, et al. (1997). "Selective action of acute systemic clozapine on acetylcholine release in the rat prefrontal cortex by reference to the nucleus accumbens and striatum." J Pharmacol Exp Ther **281**(1): 582-8.
- Perry, P. J., D. C. Wilding, et al. (1978). "Anticholinergic psychosis." Am J Hosp Pharm **35**(6): 725-8.
- Peto, R., A. D. Lopez, et al. (1996). "Mortality from smoking worldwide." Br Med Bull **52**(1): 12-21.

- Posner, M. I. and S. E. Petersen (1990). "The attention system of the human brain." Annu Rev Neurosci **13**: 25-42.
- Punnoose, S. and M. R. Belgamwar (2006). "Nicotine for schizophrenia." Cochrane Database Syst Rev(1): CD004838.
- Quick, M. W. and R. A. Lester (2002). "Desensitization of neuronal nicotinic receptors." J Neurobiol **53**(4): 457-78.
- Raedler, T. J., M. B. Knable, et al. (2003). "In vivo determination of muscarinic acetylcholine receptor availability in schizophrenia." Am J Psychiatry **160**(1): 118-27.
- Regier, D. A., M. E. Farmer, et al. (1990). "Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study." JAMA **264**(19): 2511-8.
- Reitan, R. M. (1958). "Validity of the trailmaking test as an indication of organic brain damage." Perceptual and Motor Skills **8**: 271-276.
- Rezvani, A. H. and E. D. Levin (2004). "Nicotine-antipsychotic drug interactions and attentional performance in female rats." Eur J Pharmacol **486**(2): 175-82.
- Rezvani, A. H., Y. Tizabi, et al. (2008). "Chronic nicotine and dizocilpine effects on nicotinic and NMDA glutamatergic receptor regulation: interactions with clozapine actions and attentional performance in rats." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **32**(4): 1030-40.
- Robbins, T. W. (2002). "The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry." Psychopharmacology (Berl) **163**(3-4): 362-80.
- Robinson, S. E., R. E. Vann, et al. (2007). "Cellular nicotinic receptor desensitization correlates with nicotine-induced acute behavioral tolerance in rats." Psychopharmacology (Berl) **192**(1): 71-8.
- Roesch-Ely, D., U. Pfueller, et al. (2010). "Treatment of cognitive deficits in schizophrenia : Part 2: Pharmacological strategies." Nervenarzt.
- Rohsenow, D. J., J. W. Tidey, et al. (2008). "Olanzapine reduces urge to smoke and nicotine withdrawal symptoms in community smokers." Exp Clin Psychopharmacol **16**(3): 215-22.
- Rupniak, N. M., S. J. Tye, et al. (1997). "Enhanced performance of spatial and visual recognition memory tasks by the selective acetylcholinesterase inhibitor E2020 in rhesus monkeys." Psychopharmacology (Berl) **131**(4): 406-10.
- Sacco, K. A., A. Termine, et al. (2005). "Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms." Arch Gen Psychiatry **62**(6): 649-59.
- San, L., B. Arranz, et al. (2007). "Antipsychotic drug treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders." Eur Addict Res **13**(4): 230-43.
- Sass, H., H.-U. Wittchen, et al., Eds. (1998). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV, Hogrefe-Verlag.

- Scarr, E. and B. Dean (2008). "Muscarinic receptors: do they have a role in the pathology and treatment of schizophrenia?" J Neurochem **107**(5): 1188-95.
- Schmauß, M. (2002). Schizophrenie - Pathogenese, Diagnostik, Therapie. Bremen, Uni-Med, S. 38.
- Segarra, R., A. Zabala, et al. (2010). "Cognitive performance and smoking in first-episode psychosis: the self-medication hypothesis." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.
- Sellin, A. K., M. Shad, et al. (2008). "Muscarinic agonists for the treatment of cognition in schizophrenia." CNS Spectr **13**(11): 985-96.
- Shannon, H. E., K. Rasmussen, et al. (2000). "Xanomeline, an M(1)/M(4) preferring muscarinic cholinergic receptor agonist, produces antipsychotic-like activity in rats and mice." Schizophr Res **42**(3): 249-59.
- Sharma, T. (1999). "Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia." Br J Psychiatry Suppl(38): 44-51.
- Shirazi-Southall, S., D. E. Rodriguez, et al. (2002). "Effects of typical and atypical antipsychotics and receptor selective compounds on acetylcholine efflux in the hippocampus of the rat." Neuropsychopharmacology **26**(5): 583-94.
- Smith, R. C., J. Warner-Cohen, et al. (2006). "Effects of nicotine nasal spray on cognitive function in schizophrenia." Neuropsychopharmacology **31**(3): 637-43.
- Strauss, M. E., K. S. Reynolds, et al. (1990). "Effects of anticholinergic medication on memory in schizophrenia." Schizophr Res **3**(2): 127-9.
- Sur, C., P. J. Mallorga, et al. (2003). "N-desmethylozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(23): 13674-9.
- Svensson, T. H., J. Grenhoff, et al. (1990). "Effect of nicotine on dynamic function of brain catecholamine neurons." Ciba Found Symp **152**: 169-80; discussion 180-5.
- Thomsen, T., B. Kaden, et al. (1991). "Inhibition of acetylcholinesterase activity in human brain tissue and erythrocytes by galanthamine, physostigmine and tacrine." Eur J Clin Chem Clin Biochem **29**(8): 487-92.
- Tiffany, S. T. and D. J. Drobes (1991). "The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges." Br J Addict **86**(11): 1467-76.
- Ucok, A., A. Polat, et al. (2004). "Cigarette smoking among patients with schizophrenia and bipolar disorders." Psychiatry Clin Neurosci **58**(4): 434-7.
- Vessicchio, J. C., A. Termine, et al. (2002). "Smoking cessation and panic attacks: a report of 2 cases." J Clin Psychiatry **63**(7): 594-5.
- Weickert, T. W. and T. E. Goldberg (2005). "First- and second-generation antipsychotic medication and cognitive processing in schizophrenia." Curr Psychiatry Rep **7**(4): 304-10.

- Weiser, M., A. Reichenberg, et al. (2004). "Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: a historical-prospective cohort study." Am J Psychiatry **161**(7): 1219-23.
- Wingen, M., K. P. Kuypers, et al. (2007). "Selective verbal and spatial memory impairment after 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor blockade in healthy volunteers pre-treated with an SSRI." J Psychopharmacol **21**(5): 477-85.
- Witte, E. A. and R. T. Marrocco (1997). "Alteration of brain noradrenergic activity in rhesus monkeys affects the alerting component of covert orienting." Psychopharmacology (Berl) **132**(4): 315-23.
- Wobrock, T., U. K. Ecker, et al. (2009). "Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia." World J Biol Psychiatry **10**(4 Pt 2): 442-51.
- Wonnacott, S., A. Drasdo, et al. (1990). "Presynaptic nicotinic receptors and the modulation of transmitter release." Ciba Found Symp **152**: 87-101; discussion 102-5.
- Wonnacott, S., J. Irons, et al. (1989). "Presynaptic modulation of transmitter release by nicotinic receptors." Prog Brain Res **79**: 157-63.
- Woods, S. W. (2003). "Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics." J Clin Psychiatry **64**(6): 663-7.
- Woodward, N. D., S. E. Purdon, et al. (2005). "A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia." Int J Neuropsychopharmacol **8**(3): 457-72.
- Woodward, N. D., S. E. Purdon, et al. (2007). "A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects." Schizophr Res **89**(1-3): 211-24.
- Yamauchi, K., H. Aki, et al. (2008). "Predictors of subjective and objective quality of life in outpatients with schizophrenia." Psychiatry Clin Neurosci **62**(4): 404-11.
- Yang, Y. K., Y. H. Tarn, et al. (2005). "Pharmacoeconomic evaluation of schizophrenia in Taiwan: model comparison of long-acting risperidone versus olanzapine versus depot haloperidol based on estimated costs." Psychiatry Clin Neurosci **59**(4): 385-94.
- Yeomans, J. S. (1995). "Role of tegmental cholinergic neurons in dopaminergic activation, antimuscarinic psychosis and schizophrenia." Neuropsychopharmacology **12**(1): 3-16.
- Yoon, T., J. Okada, et al. (2008). "Prefrontal cortex and hippocampus subserve different components of working memory in rats." Learn Mem **15**(3): 97-105.
- Yoshimura, R., S. Kakihara, et al. (2008). "Acute risperidone treatment did not increase daily cigarette consumption or plasma levels of cotinine and caffeine: a pilot study." Hum Psychopharmacol **23**(4): 327-32.
- Zammit, S., P. Allebeck, et al. (2003). "Investigating the association between cigarette smoking and schizophrenia in a cohort study." Am J Psychiatry **160**(12): 2216-21.

- Zerssen, D. v. and D.-M. Koeller (1975). Befindlichkeits-Skala, Bf-S, Beltz Test.
- Zerssen, D. v. and D.-M. Koeller (1976). Paranoid-Depressivitäts-Skala, PD-S/D-S, Beltz Test.
- Ziedonis, D., J. M. Williams, et al. (2003). "Serious mental illness and tobacco addiction: a model program to address this common but neglected issue." Am J Med Sci **326**(4): 223-30.
- Ziedonis, D. M., T. R. Kosten, et al. (1994). "Nicotine dependence and schizophrenia." Hosp Community Psychiatry **45**(3): 204-6.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Meike Kohl, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisleistung nikotinabhängiger paranoid-schizophrener Patienten unter dem Einfluss von Nikotinkarenz bzw. -zufuhr sowie in Abhängigkeit der Affinität ihres Atypischen Antipsychotikums zum muskarinergen M1-Rezeptor“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst allen teilnehmenden Patienten.

Ich danke Priv.-Doz. Dr. Maria Jockers-Scherübl, die mich als Mentorin meiner Dissertation sehr unterstützt hat. Der klinische Einblick in die Thematik unter ihrer Leitung war wichtige Grundlage und Voraussetzung für das Entstehen der vorliegenden Arbeit. Sie hatte jederzeit ein offenes Ohr für (die üblichen) Probleme, stand mir mit ihren hilfreichen Ideen beratend zur Seite und konnte kurzfristig Termine und Antworten geben.

Dr. Martin Holzhausen danke ich für seine kompetente und pragmatische Beratung in allen statistischen Belangen.

Schließlich danke ich Allen, die mich bei der Fertigstellung meiner Arbeit durch Rat und Tat unterstützten, insbesondere meiner Tante, Ingrid Scholz, und meinem Onkel, Guido Zingerl.

9. Curriculum Vitae

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

