

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

DISSERTATION

Auswirkungen von Nikotinkarenz auf die exekutiven Leistungen
in neuropsychologischen Testungen bei schizophrenen und
gesunden Raucherinnen und Rauchern

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Kigele

aus Ludwigshafen

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhalt

1. ZUSAMMENFASSUNG/ABSTRACT	3
1.1 Zusammenfassung	3
1.2 Abstract	4
2. EINLEITUNG	5
2.1 Schizophrenie und Kognition	5
2.1.1 Neurophysiologie der kognitiven Störungen bei Schizophrenie	6
2.1.2 Antipsychotika und ihre Wirkung auf die Kognition	7
2.2 Schizophrenie und Nikotin	9
2.2.1 Bedeutung von Zigarettenkonsum bei Schizophrenie	9
2.2.2 Verstoffwechslung und Aufnahme von Nikotin	11
2.2.3 Der Nikotinrezeptor	11
2.2.4 Wirkungen von Nikotin auf die Kognition	12
2.2.6 Antipsychotika und ihre Wechselwirkungen mit Nikotin	14
2.3 Schizophrenie und Exekutivfunktionen	16
2.3.1 Modelle der Exekutivfunktionen	16
2.3.1.1 Das „Supervisory-Attentional-System“	16
2.3.1.2 Die zentrale Exekutive des Multi-Komponenten-Modells des Arbeitsgedächtnisses von Baddeley	17
2.3.1.3 Die Einzelkomponenten nach Smith und Jonides (1999)	19
2.3.2 Neuroanatomische und neurophysiologische Korrelate der Exekutivfunktionen	19
2.3.4 Testung von Exekutivfunktionen	21
2.3.5 Defizite in den Exekutivfunktionen bei Schizophrenie	21
2.3.6 Wirkung von Nikotin auf die Exekutivfunktionen	23
2.3.7 Die Auswirkungen von Nikotin auf das exekutive Leistungsniveau bei schizophrenen Menschen	24
3. FRAGESTELLUNG	25
4. METHODE	28
4.1 Design der Studie	28
4.1.1 Beschreibung der Stichprobe	28
4.1.2 Ablauf der Studie	30
4.1.3 Erhebung krankheits- und personenbezogener Daten	32
4.2 Erhebung von subjektivem Befinden und Craving	33
4.3 Neuropsychologische Testserie	33
4.3.1 Tests der Testbatterie	34
4.3.2 Einmalig erhobener Test zur Erhebung der Intelligenz	39
4.4 Testsystem	39

4.5 Bestimmung von Serumnikotin und Serumcotinin	40
4.6 Drogenscreening im Urin.....	41
4.7 Fallzahlplanung	41
4.8 Statistische Auswertung:	42
5. ERGEBNISSE	44
5.1 Charakteristika der Stichprobe	44
5.1.1 Soziodemographische Charakteristika.....	44
5.1.2 Medikation und Angaben zur Erkrankung der schizophrenen Raucher*innen.....	45
5.2 Unterschiede zwischen den Gruppen unter Normalbedingung unter Berücksichtigung soziodemographischer und krankheitsbezogener Einflussfaktoren	47
5.2.1 Identifikation möglicher Einflussfaktoren zum Testzeitpunkt 1	48
5.2.2 Untersuchung der Gruppenunterschiede zum Testzeitpunkt 1 unter Berücksichtigung der Kovariaten Alter und Bildungsjahre	50
5.2.3 Identifikation krankheitsbezogener Einflussfaktoren auf die Testergebnisse zur Normalbedingung.....	50
5.3 Unterschiede im Verlauf über die Testzeitpunkte - im Gesamtkollektiv sowie auch unter Berücksichtigung des Gruppenunterschieds	52
5.3.1 Untersuchung von Veränderungen im Zeitverlauf nach Aufnahme von Kovariaten.....	57
5.3.2 Identifikation möglicher Einflussfaktoren in der Untergruppe der schizophrenen Raucher*innen.....	58
5.4. Einflüsse durch das Rauchverhalten	59
5.4.1 Serumnikotin und Serumcotinin.....	59
5.4.2 Stärke von Zigarettenkonsum und Abhängigkeit	61
5.4.3 Befindlichkeit und <i>Craving</i>	63
5.4.4 Rauchen und Krankheit	65
6. DISKUSSION	67
6.1 Untersuchung der Stichprobe unter Normalbedingung	67
6.1.1 Einfluss der Erkrankung	67
6.1.2 Krankheitsbezogene Einflüsse auf die Leistung der schizophrenen Raucher*innen unter Normalbedingung.....	69
6.2 Einflussfaktor Nikotinkarenz unter Berücksichtigung des Krankheitsstatus	71
6.2.1 Einflussfaktor Nikotinkarenz auf die gesamte Stichprobe	71
6.2.2 Einflussfaktor Krankheit über die Nikotinkarenz	73
6.2.3 Krankheitsbezogene Einflüsse über den Testverlauf.....	76
6.3 Einflüsse des Rauchverhaltens	77
6.3.1 Einfluss von Serumnikotin und Serumcotinin.....	77
6.3.2 Einfluss der Stärke des Zigarettenkonsums und der Abhängigkeit	79
6.3.3 Zusammenhänge von Rauchverhalten, -stärke und Krankheit.....	80

6.4 Limitationen der vorliegenden Arbeit	81
6.5 Abschließende Beurteilung	83
7. LITERATUR	85
8. ANHANG	103
8.1 Abbildungsverzeichnis	103
8.2 Tabellenverzeichnis	103
8.3 Abkürzungsverzeichnis	105
8.4 Ergebnistabellen	106
9. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	109
10. LEBENSLAUF	110
11. DANKSAGUNG	11012

1. ZUSAMMENFASSUNG/ABSTRACT

1.1 Zusammenfassung

Hintergrund: Die Prävalenz des chronischen Zigarettenkonsums ist bei schizophrenen Menschen mit ca. 70-80% deutlich erhöht. Als Grund hierfür wird unter dem Schlagwort „Selbstmedikationshypothese“ die positive Wirkung von Nikotin auf die Kognition diskutiert. Zumindest hinsichtlich Aufmerksamkeit und das Gedächtnis liegen entsprechende Hinweise vor. Unter den kognitiven Defiziten bei Schizophrenen sind vor allem die Exekutivfunktionen für die Alltagsbewältigung und die soziale Teilhabe relevant. Ob Exekutivfunktionen generell und insbesondere bei schizophrenen Menschen durch das Rauchen beeinflussbar sind, ist bislang noch wenig erforscht. Die zentrale Bedeutung von nikotinergen Acetylcholinrezeptoren für die Freisetzung von Dopamin legt einen Einfluss von Nikotin auf Exekutivfunktionen aber nahe.

Fragestellung: Wir untersuchten, ob sich in neurokognitiven Tests Rauchen bzw. Rauchkarenz auf die Exekutivfunktionen bei schizophrenen und gesunden Raucher*innen auswirkt. Dabei postulierten wir ein schlechteres Ergebnis unter der Nikotinkarenz insbesondere bei den schizophrenen Raucher*innen. Ferner interessierten wir uns auch für die Zusammenhänge von krankheitsbezogenen Kenngrößen und Rauchgewohnheiten.

Methoden: 30 gesunde und 26 schizophrene Raucher*innen wurden einer neuropsychologischen Testbatterie, bestehend aus exekutiven Funktionstests, unterzogen. Die Testung wurde insgesamt dreimal durchgeführt: unter Normalbedingung, nach einer zwölfstündigen Nikotinkarenz und nach Wiederaufnahme des Rauchens.

Ergebnisse: Unabhängig vom Testzeitpunkt schnitten die schizophrenen Raucher*innen schlechter ab als die gesunde Kontrollgruppe. Es zeigten sich in beiden Gruppen Verbesserungen über den Testverlauf. Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen über den Testverlauf (Gruppe*Testzeitpunkt).

Die Proband*innen, welche höhere CPZ-Äquivalenzdosen einnahmen, rauchten weniger, wiesen niedrigere Serumcotininwerte und Serumnikotinwerte auf und waren in einem geringeren Ausmaß zigarettenabhängig.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Arbeit unterstützt die Selbstmedikationshypothese nicht. Auch andere Studien stellen diese in Frage und gehen eher von einer erhöhten Vulnerabilität für Zigarettenabhängigkeit aus. Um die Gründe für die erhöhte Nikotinabhängigkeit bei schizophrenen Menschen zu verstehen, müssen weitere Studien durchgeführt werden. Außerdem ist insbesondere zu erforschen, welche Maßnahmen gegen den erhöhten Zigarettenkonsum wirksam sind. Unserer Studie legt nahe, dass eine suffiziente antipsychotische Medikation die Rauchentwöhnung unterstützen könnte.

1.2 Abstract

Background: The prevalence of chronic cigarette consumption is about 70-80% higher among schizophrenics than in the general population. A possible explanation cited in the “self-medication hypothesis” is the positive effect of nicotine on cognition. Indications of such an effect can be seen, at least for attention and memory. Among the cognitive deficits of schizophrenics, executive functions appear to be most important for daily routines and social life. Little research has been conducted to date into whether executive functions in general and in schizophrenics in particular can be influenced by smoking. The importance of nicotinic acetylcholine receptors for the release of dopamine suggests an influence of nicotine on executive functions.

Objectives: We investigated whether there was an impact of smoking or smoking abstinence on executive functions of schizophrenic individuals and healthy smokers. We suspected a worse outcome under nicotine abstinence, especially among schizophrenic smokers. Furthermore, we analysed the relations between the disease-related parameters and smoking habits.

Methods: 30 healthy and 26 schizophrenic smokers were analysed in a neuropsychological test under three conditions: normal smoking baseline, after a nicotine abstinence for 12 hours and after resumption of smoking.

Results: Independent of the time-frame of the test, the schizophrenic smokers showed poorer results than the reference group of healthy smokers. Both groups showed improvements over the

course of the test. No significant differences were observed in the performances of schizophrenic versus healthy smokers over the course of the test (group*time).

The test persons with higher levels of Chlorpromazine dose equivalents smoked less, showed lower levels of serum nicotine and cotinine and they were less addicted to cigarettes.

Conclusion: The present study doesn't support the "self-medication hypothesis". Other studies also questioned this hypothesis and tend to assume a stronger vulnerability for cigarette addiction in schizophrenic subjects. Further research is required for understanding the increased rate of nicotine addiction among schizophrenic people and identifying appropriate measures. Our study suggests that a sufficient antipsychotic medication could be helpful in supporting smokers towards quitting.

2. EINLEITUNG

2.1 Schizophrenie und Kognition

„*Dementia Praecox*“ wurde von Emil Kraepelin 1898 das Krankheitsbild benannt, das heute am ehesten der Schizophrenie zuzuordnen ist. Kraepelin erkannte schon damals, welche herausragende Bedeutung der kognitiven Dysfunktion bei diesem Krankheitsbild zukommt.

Heute wird allgemein anerkannt, dass kognitive Beeinträchtigungen zu den Kernsymptomen der Schizophrenie gehören (Keefe 2007, Keefe et al. 2007, Owen et al. 2016), auch wenn sie aktuell nicht zur Diagnostik einer Schizophrenie erforderlich sind. Ob dieses Vorgehen weiterhin sinnvoll ist, wird in der aktuellen Literatur diskutiert. Einige Autoren plädieren sogar dafür, die kognitive Beeinträchtigung als entscheidendes Kriterium für die Diagnostik einer Schizophrenie aufzunehmen (Lewis 2012, Loch 2019).

Die kognitive Dysfunktion ist insbesondere deshalb von großer Bedeutung, da sie eng mit sozialen Funktionsverlusten einhergeht (Fett et al. 2011, Green 1996, Green et al. 2019). Innerhalb der Gruppe der Schizophrenieerkrankten gibt es große individuelle Ausprägungsunterschiede der kognitiven Störungen (Green et al. 2019) und ihre Ausprägung entscheidet maßgeblich über den Verlauf der Erkrankung und die Lebensqualität der Erkrankten (Keefe 2007, Kahn und Keefe 2013, Barch und Ceaser 2012). Die kognitiven Defizite gehen der Erkrankung häufig um Jahre voraus und sind zumindest bei der Erstmanifestation schon vorhanden (Hoff et al. 1992, Young et al. 2009, Lewis 2012, Green et al. 2019). Sogar Verwandte von an Schizophrenie Erkrankten weisen häufig mildere kognitive Störungen auf (Cornblatt und Obuchowski 1997). Zwar ist die intraindividuelle Ausprägung der kognitiven Einschränkung vom aktuellen Krankheitszustand

abhängig, sie bleibt jedoch im Krankheitsverlauf, auch nach Remission der Positivsymptomatik, bestehen (Green 1998, Green et al. 2019).

Während sich sowohl Positiv- als auch Negativsymptomatik im Krankheitsverlauf über die Jahre stabil zu halten scheinen, gibt es Hinweise, dass die kognitiven Einschränkungen sich weiter verschlechtern (Heilbronner et al. 2016). Dies wird in Zusammenhang gebracht mit einer Zunahme der Veränderungen im präfrontalen Kortex (Heilbronner et al. 2016). Gleichwohl scheint es eine, wenn auch nicht sehr ausgeprägte, Korrelation der kognitiven Defizite mit den Positivsymptomen und eine etwas stärker ausgeprägte Korrelation mit den Negativsymptomen zu geben (MacKenzie et al. 2018). In Bezug auf die Positivsymptome sind die Ergebnisse jedoch nicht einheitlich (Keefe et al. 2006). Allerdings scheint die erfolgreiche Behandlung der Negativsymptome nicht unbedingt auch die kognitiven Funktionen zu verbessern und umgekehrt (Lautenbacher 2008).

Kognitive Defizite bei an Schizophrenie erkrankten Menschen erstrecken sich über alle Bereiche der Kognition. Die Wahrnehmung kann als eine Grundvoraussetzung der Kognition verstanden werden. Sowohl die visuelle als auch die akustische Wahrnehmung erwies sich bei schizophrenen Menschen in vielen Studien als reduziert. Gerade die akustische Wahrnehmungsfähigkeit zeigte sich sogar bei Verwandten von Erkrankten und Menschen, die einem hohen Risiko unterliegen eine Schizophrenie zu entwickeln, herabgesetzt. (Green et al. 2019)

Die von der *National Institute of Mental Health* (NIMH) finanzierte Arbeitsgruppe „*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*“ (MATRICS) identifizierte sieben kognitive Domänen, in denen an Schizophrenie erkrankte Menschen robust Defizite aufweisen: Aufmerksamkeit/Vigilanz, Arbeitsgedächtnis, logisches Denken und Problemlösen, Bearbeitungsgeschwindigkeit, visuelles Lernen und Gedächtnis, verbales Lernen und Gedächtnis, soziale Kognition. (Young et al. 2009)

Es wurden Anstrengungen unternommen, die über viele Gebiete der Kognition ausgedehnten Einbußen auf eine Hauptproblematik zu reduzieren. Immer wieder wurde als das Kerndefizit der kognitiven Störungen dabei die Störung des Arbeitsgedächtnisses, mit Schwierigkeiten des zielgerichteten Denkens und Handeln, diskutiert (Barch und Ceaser 2012). Einige Autoren gehen darüber hinaus davon aus, dass die kognitiven Störungen der Schizophrenie primär als Störungen der höheren Kognition, worunter maßgeblich die Exekutivfunktionen fallen, verstanden werden können (Lesh et al. 2011, Miller und Cohen 2001).

2.1.1 Neurophysiologie der kognitiven Störungen bei Schizophrenie

Schon vor dem Ausbruch der Erkrankung weisen die Gehirne von vielen Menschen, die später eine Schizophrenie entwickeln, ein geringeres Volumen auf. Am stärksten davon betroffen ist der

präfrontale Kortex. Dies scheint trotz gleichzeitiger Zunahme der Zelldichte an verminderter Neuropils und einer Reduktion der Gliazellen zu liegen. Diese Befunde lassen eine Störung der neuronalen Konnektivität als Pathogenese vermuten. (Lewis 2012, Owen et al. 2016)

Auf Transmitterebene spielt seit der Entdeckung der Wirksamkeit von Antipsychotika Dopamin eine zentrale Rolle in der Erforschung der Neurophysiologie und Ätiologie der Schizophrenie. Das Ungleichgewicht der Dopaminaktivität im Gehirn - mit vor allem einer Hyperaktivität subkortikal und einer Hypoaktivität präfrontal - wurde mit der Symptomatik der Schizophrenie in Verbindung gebracht (Howes und Kapur 2009). Es liegen Hinweise vor, dass bei schizophren Erkrankten im Striatum präsynaptisch eine erhöhte Dopaminverfügbarkeit vorliegt, dieses leichter freigesetzt wird und die Dopaminrezeptoren (D2) öfter gebunden sind. Zudem scheinen im Striatum etwas mehr D2/3-Dopaminrezeptoren vorzuliegen. Letzteres scheint unabhängig von einer erfolgreichen Medikation und wird schon im Prodromalstadium und vor Krankheitsausbruch vermutet (Howes und Kapur 2009, Howes et al. 2012). Diese Dopaminhyperaktivität wird vor allem mit der Positivsymptomatik verbunden. Im präfrontalen Kortex hingegen befinden sich vor allem D1-Rezeptoren. Zahlreiche Studien zeigen bei an Schizophrenie erkrankten Menschen eine reduzierte Dopaminaktivität im präfrontalen Kortex (Goldman-Rakic et al. 2004), welche vermutlich zu den kognitiven Defiziten und der Negativsymptomatik beiträgt. Die dopaminerge Dysfunktion allein scheint jedoch nicht das volle Symptombild und insbesondere nicht die kognitiven Defizite erklären zu können (Owen et al. 2016). Neuere Theorien für die Neurophysiologie der Schizophrenie und insbesondere der kognitiven Defizite beziehen weitere mögliche Dysregulationen von Transmittersystemen mit ein: Serotonin, Glutamat und Acetylcholin (Yang und Shih-Jen Tsai 2017, Kantrowitz und Javitt 2010, Snyder und Gao 2019). Hierbei scheint, vor allem für die Genese der kognitiven Defizite, die glutamaterge Dysfunktion eine wichtige Rolle zu spielen (Owen et al. 2016, Kantrowitz und Javitt 2010, Snyder und Gao 2019). Genetische Studien unterstützen diese Bedeutung für die Genese der Schizophrenie. Glutamat wirkt primär exzitatorisch und bindet vor allem an den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren. Genau an diesen Rezeptoren scheinen mehrere für die Schizophrenie und hier insbesondere für das Symptom der kognitiven Defizite verantwortlichen Dysfunktion vorzuliegen und auch auf die Rezeptorsysteme Dopamin und GABA zu wirken (Kantrowitz und Javitt 2010, Snyder und Gao 2019).

2.1.2 Antipsychotika und ihre Wirkung auf die Kognition

Wie schon genannt, entscheiden Störungen der Kognition als ein Kernsymptom der Schizophrenie maßgeblich über den Verlauf der Erkrankung (Keefe 2007, Kahn und Keefe 2013, Barch und Ceaser 2012). Umso zentraler ist die Frage nach einer adäquaten Therapie der kognitiven

Störungen. In dem CATIE-Projekt (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), bei dem chronisch schizophrene Erkrankte eine 90-minütige Testbatterie durchliefen, ergab sich keine Korrelation der kognitiven Defizite der Proband*innen mit den Positivsymptomen (Keefe et al. 2006). So stellt sich die Frage, ob Medikamente, die vorwiegend zur Behandlung der Positivsymptomatik eingesetzt werden, ebenfalls einen Benefit für die Kognition erbringen. Es liegen mittlerweile in etlichen Studien Hinweise vor, dass Antipsychotika der zweiten und dritten Generation die Kognition positiv beeinflussen können (Meltzer und McGurk 1999, Keefe 2006). Es liegen außerdem zahlreiche Studien vor, die darauf hindeuten, dass kognitive Funktionsleistungen unter Antipsychotika der zweiten und dritten Generation höher sind als unter Antipsychotika der ersten Generation (Keefe et al. 1999; Bilder et al. 2002). In manchen wird sogar von einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit unter Antipsychotika der ersten, aber auch der zweiten Generation mit starker D2-Blockade berichtet (Keefe et al. 2004, Keefe et al. 1999). Allerdings scheinen diese älteren Ergebnisse durch die im Verhältnis zu hoch gewählte Dosierung der Antipsychotika der ersten Generation beeinflusst gewesen zu sein. In neueren Studien konnte bei einer niedrigeren Dosierung von Antipsychotika der ersten Generation eine Verbesserung der Kognition auch unter diesen Antipsychotika festgestellt werden, wenn auch nicht in dem Maße wie unter denen der zweiten und dritten Generation (Keefe et al. 2007). Green und Mitarbeiter (2002) fanden im langfristigen Verlauf sowohl unter Risperidon als auch unter Haloperidol eine leichte Verbesserung der kognitiven Leistungen. In der CATIE-Studie ergaben sich bei neuropsychologischen Testungen an 817 Proband*innen sowohl für vier Antipsychotika der zweiten und dritten Generation (Olanzapin, Ziprasidon, Risperdal, Quetiapin) als auch für ein Antipsychotikum der ersten Generation (Perphenazin) nach zwei Monaten und nach 18 Monaten leichte kognitive Verbesserungen (Keefe et al. 2006), wobei die Vergleichbarkeit wegen der Wahl der verabreichten Medikamentendosierungen umstritten ist (Dettling und Anghelescu 2006). Unklar bleibt, ob der Effekt auf die Kognition direkt erfolgt oder über die Reduktion der psychotischen Symptomatik (Goff et al. 2011).

Inwieweit es Unterschiede in der Wirkung auf die Kognition zwischen den einzelnen Substanzen der zweiten und dritten Generation gibt, ist in der aktuellen Literatur nicht eindeutig geklärt. Eine Metaanalyse ergab einen unterschiedlich großen Benefit von manchen Substanzen nach einer Einnahme von mindestens sechs Monaten: Quetiapin und Olanzapin zeigten sich überlegen, danach folgten Risperidon, Ziprasidon, Amisulprid und schließlich Haloperidol. In dieser Studie zeigten sich auch unterschiedliche Kognitionsprofile (Désaméricq et al. 2014). Andere Studien konnten keine Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen der zweiten und dritten

Generation hinsichtlich der Wirkung auf die Kognition finden (Keefe 2014; Clissold und Crowe 2019).

Grundsätzlich scheinen Menschen mit Erstmanifestation von der positiven Wirkung der Antipsychotika auf die Kognition zu profitieren, wohingegen dies bei chronisch Erkrankten fraglich ist (MacKenzie et al. 2018).

Die positive Wirkung von Antipsychotika der zweiten und dritten Generation scheint insbesondere im Bereich der Aufmerksamkeit vorzuliegen (z.B. Meltzer und McGurk 1999, Keefe 2006). Ihre Wirkung auf die Gedächtnisfunktionen und das Arbeitsgedächtnis ist umstrittener (Harvey und Keefe 2001, Levin und Rezvani 2007).

Die Forschungsergebnisse bezüglich des Effekts auf die exekutiven Funktionen durch antipsychotische Medikation sind nicht eindeutig: So ergaben klinische Studien mit schizophrenen Proband*innen keine oder nur sehr geringe Verbesserungen des *Wisconsin Card Sorting Tests* (Berg und Grant 1948, PC-Form von Heaton 1981), einem Standardtest zur Überprüfung kognitiver Flexibilität, unter Risperidon oder Haloperidol (Green et al. 2000), andere hingegen konnten Verbesserungen in der exekutiven Teilleistung verzeichnen und hier wiederum zeigten sich neuere den konventionellen Antipsychotika überlegen (Bilder et al. 2002; O`Grada und Dinan 2007). So wurden beispielsweise Studien durchgeführt, bei denen die Inhibition, gemessen mit dem Farb-Wort-Interferenztest (Stroop 1935) durch Olanzapin (Cuesta et al. 2001) und Quetiapin (Velligan et al. 2002) verbessert wurde. Es gibt Hinweise, dass Clozapin die Funktionen des Arbeitsgedächtnisses eher beeinträchtigt (Levin und Rezvani 2007).

Zusammenfassend werden die kognitiven Funktionen, einschließlich der Exekutivfunktionen, durch Antipsychotika, und darunter vor allem der zweiten und dritten Generation, wohl leicht positiv beeinflusst, allerdings nicht in einem Ausmaß, welches die Lebensqualität der Patient*innen erheblich verbessern würde (Keefe et al. 2007, Kitchen et al. 2012).

Daher stellt sich weiterhin und dringlich die Frage nach anderen therapeutischen Optionen für die Behandlung kognitiver Defizite von schizophrenen Menschen.

2.2 Schizophrenie und Nikotin

2.2.1 Bedeutung von Zigarettenkonsum bei Schizophrenie

Verglichen mit der Gesamtbevölkerung haben Schizophrene eine zwei- bis dreifach erhöhte Mortalitätsrate, die in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen hat (McGrath et al. 2008, Goff et al. 2005). Diese beruht nicht nur auf der höheren Suizidrate, sondern auch auf dem vermehrten Vorkommen von somatischen Erkrankungen. Gehäuftes Auftreten von Adipositas, metabolischem

Syndrom, Rauchen, Alkohol und Bewegungsarmut sind Gründe für die schlechtere allgemeine Gesundheit von schizophrenen Menschen (McGrath et al. 2008, Goff et al. 2005). Auch scheint es plausibel, dass Antipsychotika der zweiten und dritten Generation mit diesen Ergebnissen in einer kausalen Beziehung stehen, da viele von ihnen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms einhergehen (Goff et al. 2005, MacKenzie 2018). Mittlerweile scheint es, dass die erhöhte Mortalität von Schizophrenen auch kausal mit dem Rauchen in Verbindung gebracht werden kann, insbesondere in der Altersgruppe der 35- bis 54-Jährigen (Kelly et al. 2011).

Suchterkrankungen sind die häufigste Komorbidität bei Schizophrenen: Eine Übersichtsarbeit von Drake und Mueser (2000) ergab, dass sich unter psychotischen Patient*innen die Lebenszeitprävalenzen für Missbrauch oder Abhängigkeit auf etwa 50 % und die Prävalenzen für aktuellen Missbrauch oder Abhängigkeit (bezogen auf die letzten sechs Monate) auf 25 - 30 % belaufen. So konnte insbesondere Cannabiskonsum ursächlich mit der Entstehung von Schizophrenien in Verbindung gebracht werden (Tandon et al. 2008). Nicht berücksichtigt wurde hingegen der Tabakkonsum. Dabei ist Nikotinabhängigkeit die bei weitem häufigste Suchterkrankung bei Schizophrenie. Die Prävalenz liegt bei Menschen mit einer schizophrenen Erkrankung mit vermutlich ca. 70 – 80 % weltweit deutlich über der der Gesamtbevölkerung (de Leon et al. 1995, de Leon und Diaz 2005, Ziedonis et al. 2008). Unter den schizophrenen Raucher*innen befinden sich mehr starke Raucher*innen, sie weisen eine stärkere Abhängigkeit sowie eine geringere Erfolgsquote der Rauchentwöhnung auf (de Leon und Diaz 2005). Schon vor Ausbruch der Erkrankung ist der Anteil der Raucher*innen höher als bei Menschen, die nie an Schizophrenie erkranken werden (Weiser et al. 2004, de Leon et al. 2005, Myles 2012).

Interessanterweise scheint der Cotininspiegel - Cotinin ist das wichtigste Abbauprodukt des Nikotins - bei schizophrenen Raucher*innen höher zu liegen als bei gesunden Raucher*innen mit gleichen Rauchgewohnheiten (Olinicy et al. 1997, Parikh 2016). So rauchen Schizophrene vermutlich sehr viel intensiver, also mit einer stärkeren Inhalation als Vergleichsgruppen (Olinicy et al. 1997).

Zudem scheint der Grad der Nikotinabhängigkeit von der Ausprägung der schizophrenen Symptomatik abzuhängen (Levin und Razvani 2007). Einen ganz besonders großen Anteil unter den rauchenden Schizophrenen bilden die Patient*innen, die besonders ausgeprägte Negativsymptomatik aufweisen (Patkar et al. 2002, Glassman 1993). Hier wird vor allem auf die aktivierende Eigenschaft des Nikotins und die nikotinvermittelte Erhöhung von Dopamin verwiesen. Über diesen Mechanismus wiederum könnte der frontale Dopaminmangel, der für die

Negativsymptomatik verantwortlich zu sein scheint, teilweise ausgeglichen werden (Patkar et al. 2002, Glassman 1993).

2.2.2 Verstoffwechslung und Aufnahme von Nikotin

Nikotin als einer der rund 4700 Inhaltsstoffe des Zigarettenrauchs gehört zu der Gruppe der Stimulanzen (Swan und Lessov-Schlaggar 2007). Es wird vor allem über die Lungenalveolen aufgenommen und von dort innerhalb weniger Sekunden ins Gehirn transportiert (Cattapan-Ludewig et al. 2005). Diese kurze Zeitspanne zwischen Aufnahme und Anfluten im Gehirn spielt verhaltenspsychologisch eine wichtige Rolle für das hohe Suchtpotential von Nikotin (Oldendorf et al. 1992). Innerhalb weniger Minuten erreicht Nikotin sein Plasmamaximum. Die Halbwertszeit unterliegt großen individuellen Schwankungen, im Mittel ca. zwei Stunden, bei starkem Rauchen kann sie allerdings sehr viel kürzer ausfallen (Cattapan-Ludewig et al. 2005). Verstoffwechselt wird Nikotin in der Leber und sein Hauptmetabolit ist zu ca. 80 % Cotinin, das mit 15 - 19 Stunden eine deutliche längere Halbwertszeit als Nikotin hat. Ausgeschieden werden sowohl Nikotin als auch seine Abbauprodukte über den Urin. (Terry et al. 2005, Majdi et al. 2019)

2.2.3 Der Nikotinrezeptor

Nikotin bindet als partieller Agonist an den nikotinerge Acetylcholinrezeptor (nAChR) im zentralen Nervensystem (ZNS) und an periphere sensorische und motorische Axone (Wonnacott et al. 2005). Der nikotinerge Acetylcholinrezeptor ist ein pentamerer Protein-Komplex mit einem zentralen Kationen-Kanal, der am präsynaptischen Ende, an Zellkörpern und Dendriten des ZNS zu finden ist (Lindstrom et al. 2003). Es gibt verschiedene Subtypen, die sich aus α - ($\alpha 2 - \alpha 10$) und/oder β ($\beta 2 - \beta 4$)- Einheiten zusammensetzen (Lindstrom et al. 2003, Swan und Lessov-Schlaggar 2007). Am häufigsten kommen die homomeren $\alpha 7$ - und der heteromere $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren vor. Nikotin weist die höchste Affinität zu $\beta 2$ -enthaltenden Rezeptoren auf. Präsynaptisch führt eine Stimulation über einen Ca^{2+} -Einstrom zu einer Neurotransmitterfreisetzung. An Zellkörpern und Dendriten führt eine Stimulation zu einer Depolarisation mit einer Steigerung der Erregbarkeit und Feuerrate (Wonnacott et al. 2005). Über diese Mechanismen beeinflusst der nAChR zahlreiche Transmittersysteme und bewirkt insbesondere eine erhöhte Freisetzung von Dopamin, Glutamat, GABA und Serotonin (Dajas-Bailador und Wonnacott 2004, Rousseau et al. 2005, Guo et al. 1998, Lucach et al. 2018).

Im Gegensatz zu Acetylcholin kann Nikotin nicht über die Acetylcholinesterase abgebaut werden (Robinson et al. 2007). Nikotin stimuliert nAChR bei einer vergleichsweise niedrigen Dosierung deswegen länger als seine physiologischen Liganden. Diese kontinuierliche, niedrig dosierte Stimulation verursacht eine inaktivierte, desensibilisierte Konfiguration des Rezeptors und ist

somit wahrscheinlich der Grund für die Entwicklung einer Nikotintoleranz (Robinson et al. 2007). Durch chronische Exposition von Nikotin werden $\beta 2$ -erhaltende Subtypen, v.a. $\alpha 4\beta 2$, hochreguliert. So kommt es trotz der vermehrt inaktiviert vorliegenden Rezeptorkonfiguration zu einer Steigerung der Nikotinantwort (Wonnacott et al. 2005).

2.2.4 Wirkungen von Nikotin auf die Kognition

Nikotin verändert kognitive Prozesse sowohl bei nikotinabhängigen als auch bei nikotinnaiven Menschen und Tieren (Levin et al. 2006). In einem überwiegenden Anteil der hierzu durchgeführten Studien verbesserten sowohl chronischer als auch akuter Nikotinkonsum die kognitive Leistung vor allem im Bereich der Aufmerksamkeit und des Lernens (Levin et al. 2006; Azizian et al. 2009). Dies geschieht insbesondere über eine Stimulation der $\alpha 7$ - und $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren (Levin et al. 2006).

Zahlreiche präklinische Studien belegen eine Veränderung des Aufmerksamkeitssystems infolge von akutem Nikotinkonsum. Als anatomische Korrelate wurden hierzu der Präfrontalkortex, der anteriore cinguläre Kortex (ACC) und parietotemporalen Assoziationsareale identifiziert. Sowohl die Injektion von $\alpha 7$ - als auch $\beta 2$ -Rezeptorantagonisten in den präfrontalen Kortex führten in Tiermodellen zu einer Verschlechterung der kognitiven Performance, insbesondere der Aufmerksamkeit (Poorthuis et al. 2009). Als neurophysiologische Grundlage der Verbesserungen des Arbeitsgedächtnisses wird dabei diskutiert, ob Nikotin über den Mechanismus der Langzeit-Plastizität im Hippocampus die synaptische Übertragung effizienter macht (Levin et al. 2006). Dementsprechend führt die Applikation von Acetylcholinantagonisten in den Hippocampus von Ratten zu einer Verminderung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses (Ohno et al. 1993).

Auch in Studien an gesunden Menschen konnte eine Verbesserung der kognitiven Leistung unter Nikotin nachgewiesen werden: Sowohl Nichtraucher*innen als auch Raucher*innen, bei denen Entzugsstudien durchgeführt wurden, zeigten unter Nikotin Verbesserungen im Bereich der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses (Levin et al. 2006; Mancuso et al. 1999, Herman und Sofuoglu 2010).

Exekutives bzw. zielgerichtetes Verhalten hängen wie auch Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis stark mit der Dopamin-Freisetzung im präfrontalen Kortex zusammen, welche wiederum über nikotinerge Acetylcholinrezeptoren stimuliert zu werden scheint (Herman und Sofuoglu 2010; Lucatch et al. 2018). Dies geschieht direkt sowie indirekt über die Wirkung auf glutamaterge und GABA-erge Neuronen (Lucatch et al. 2018, Parikh et al. 2016).

Immer wieder wurde auch auf prokognitive Effekte des Hauptmetabolits Cotinin hingewiesen, welche allerdings noch wenig untersucht sind (Grizzell und Echeverria 2015, Majdi et al. 2019).

Von der direkten, eher positiven Wirkung des akuten Nikotinkonsums auf die Kognition abzugrenzen sind jedoch die Auswirkungen des chronischen und in jungen Jahren begonnenen Tabakkonsums (Swan und Lessov-Schlaggar 2007). Sowohl chronischer als auch früh begonnener Tabakkonsum ist eindeutig assoziiert mit präklinischen Veränderungen im Gehirn wie Atrophie und latenten Infarkten, mit einem beschleunigten kognitiven Abbau und einem erhöhten Risiko zur Entwicklung von Demenzen (Swan und Lessov-Schlaggar 2007). Dabei spielen vor allem die zahlreichen, zum Teil hirntoxischen Inhaltsstoffe des Tabaks eine Rolle. Lediglich auf die Hirnentwicklung von Feten und Kindern scheint Nikotin selbst bereits toxisch zu wirken (Swan und Lessov-Schlaggar 2007).

2.2.5 Auswirkungen von Nikotin auf die Kognition bei Schizophrenie

Die zentralen nikotinergen Acetylcholinrezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der Kognition (Woolf und Butcher 2011). Das Gehirn schizophrener Menschen mit und ohne antipsychotische Medikation scheint allerdings eine verminderte Anzahl dieser Rezeptoren aufzuweisen - ganz besonders trifft dies zu auf den $\alpha 7$ -Rezeptor, aber auch auf den $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptor. Der Mangel an $\alpha 7$ -Rezeptoren ist vor allem im Hippocampus und dem frontalen Kortex zu finden (Freedman et al. 1995, Guan et al. 1999), wobei gerade der Mangel im Hippocampus von großer Bedeutung für die krankheitsbedingte Störung der Kognition zu sein scheint (Rezvani und Levin 2001). Dieser Mangel an $\alpha 7$ -Rezeptoren wurde in der Vergangenheit mit der ausgeprägten Störung des sensorischen *gatings* bei manchen an Schizophrenie erkrankten Menschen in Verbindung gebracht (Potter et al. 2006). Neuere Studien weisen eher auf eine Dysfunktion des nikotinergen Acetylcholinrezeptors hin – vor allem im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Boggs 2014). Diese Störungen scheinen durch Rauchen normalisiert zu werden (Adler et al. 1993). Selbst bei untersuchten Verwandten von schizophren Erkrankten, welche ebenfalls diese präattentive Informationsverarbeitung aufwiesen, konnte eine Normalisierung durch Nikotinkaugummi festgestellt werden (Adler et al. 1992). Jedoch erwiesen sich diese Ergebnisse in späteren Studien nicht als robust (Mackowick et al. 2014). Die Aktivierung der zentralen nAChR durch Zigarettenrauchen bei Schizophrenen könnte somit von großer Bedeutung sein. Eine der Hypothesen, warum so viele Schizophrene rauchen, lautet, dass sie durch Nikotinzufuhr die kortikale Hypo- und die subkortikale Hyperaktivität des Dopamins normalisieren. Zumindest fand sich in präklinischen Studien, dass chronischer Nikotinkonsum die Sensitivität der subkortikalen Nikotinrezeptoren stärker verändert als die der kortikalen und somit kortikal nikotinvermittelt mehr Dopamin ausgeschüttet wird (Dalack et al. 1998). In der Literatur wurde schon vielfach die Selbstmedikationshypothese (Adler et al. 1993, Leonard et al. 2001, Sacco et al. 2004, Winter

2010) diskutiert und untersucht. Diese besagt, dass schizophrene Erkrankte vor allem zur Verbesserung ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit rauchen. Wie auch bei gesunden Raucher*innen wurde bislang eine Verbesserung durch Nikotin vor allem in den Bereichen der Aufmerksamkeit und der Leistungen des Arbeitsgedächtnisses nachgewiesen (Jacobsen et al. 2004, Myers 2004, Sacco et al. 2005).

Diese Ergebnisse sind aber gerade im Hinblick auf den Einfluss chronischen Rauchens nicht einheitlich. Einige Studien ergaben, dass schizophrene Raucher*innen im Vergleich zu schizophrenen Nichtraucher*innen gleich oder schlechter in kognitiven Funktionstests abschnitten (Lucach et al. 2018, Wang et al. 2019, Reed 2016). Dies lässt vermuten, dass gerade die schizophrenen Menschen intensiv rauchen, die unter besonders starken kognitiven Beeinträchtigungen leiden. Ein methodisches Problem könnte zudem sein, dass bei vielen Studien die Nikotinkarenzzeit nicht beachtet wurde und während der Testungen Entzugserscheinungen auftraten (Lucach et al. 2018, Wing 2011). In Studien, in denen hingegen Nikotin zugeführt wurde oder aber nach einer Karenzzeit das Rauchen wiederaufgenommen wurde, zeigten sich eher positive Effekte des Rauchens und dies insbesondere hinsichtlich Arbeitsgedächtnis, visuellem Gedächtnis und Aufmerksamkeit (Lucach 2018). Allerdings weisen einige Autoren die Selbstmedikations-hypothese zurück und gehen vielmehr von einer erhöhten Vulnerabilität bei schizophrenen Menschen hinsichtlich des Rauchens aus (Menzella et al. 2015, Chambers 2009, Mackowick et al. 2014).

2.2.6 Antipsychotika und ihre Wechselwirkungen mit Nikotin

Rauchen beeinflusst die Clearance diverser Antipsychotika (Ereshefsky et al. 1985, de Leon et al. 2005, Dettling 2000) und sorgt somit für niedrigere Plasmaspiegel. Es scheint plausibel, dass sich schizophrene Patient*innen genau diesen Effekt zunutze machen und über eine Senkung der Plasmaspiegel auch die Nebenwirkungen der Antipsychotika reduzieren. Andererseits finden sich in klinischen Studien Hinweise darauf, dass die Gabe mancher, atypischer Antipsychotika zu einer Reduktion der konsumierten Zigarettenanzahl oder zumindest des Verlangens nach der Zigarette führen, so zum Beispiel Clozapin (Mc Evoy et al. 1999, Noordsy und Green 2003) und Olanzapin (Rohsenow 2008). In einer anderen Studie konnte dieser Effekt für Clozapin allerdings nicht gefunden werden (de Leon et al. 2005). Andere Antipsychotika ließen das Rauchverhalten unbeeinflusst, so z.B. Risperidon (Yoshimura 2008) oder steigerten sogar den Zigarettenkonsum, z.B. Haloperidol (Mc Evoy et al. 1995). Im Tiermodell konnten diverse sich zum Teil widersprechende Interaktionen von Antipsychotika und Nikotin nachgewiesen werden, die Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit hatten. Zum Beispiel zeigten Levin et al.

(2009) in einer präklinischen Studie an Ratten, dass eine chronische Inhibition der $\beta 2$ -enthaltenden nikotinergen Acetylcholinrezeptoren im Hippocampus zu einer Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses führt. Dieser Effekt kann durch die Gabe von Clozapin wieder aufgehoben werden. Im Gegensatz dazu potenziert die Inhibition der $\alpha 7$ -Rezeptoren eine Clozapin-induzierte Gedächtnisbeeinträchtigung bei gesunden Ratten. Bei einer Infusion von DH β E (β -Inhibition) in den medialen frontalen Kortex lässt die gleiche Dosis, die am Hippocampus zu Gedächtnisverschlechterungen führt, die Gedächtnisfunktionen unbeeinträchtigt. Besteht aber bei der Infusion von DH β E in den medialen frontalen Kortex schon ein durch Clozapin herbeigeführte Gedächtnisdefizit, so wird dieses potenziert. Die Applikation von Methyllycaconitin ($\alpha 7$ -Inhibition) in den medialen frontalen Kortex bleibt ohne Effekt (Levin et al. 2009). Der Autor fasst zusammen, dass Nikotin und selektive $\alpha 7$ -, $\alpha 4\beta 2$ -Agonisten signifikant Lernen, Gedächtnis und Aufmerksamkeit verbessern können. Nikotin ist in der Lage, einige antipsychotikainduzierte Verschlechterungen zu reduzieren. Er schlussfolgert, dass eine adjuvante Therapie mit Nikotinagonisten zu Verbesserung der kognitiven Funktionen sinnvoll sein könnte (Levin et al. 2009). Hierfür sind jedoch dringend klinische Studien notwendig, welche untersuchen, ob und inwieweit sich diese Ergebnisse auf das menschliche Gehirn übertragen lassen.

2.2.7 Weitere Wirkungen von Nikotin auf das Gehirn

Im Bereich des Nucleus accumbens findet sich eine über nAChR entweder direkt oder indirekt über die exzitatorischen dopaminergen und glutamatergen Neuronen vermittelte, vermehrte Dopaminausschüttung (Wonnacott et al. 2005, Lucatch et al. 2018). Das Rauchen führt über diesen Mechanismus subjektiv zu einem starken Belohnungserleben und damit zu einer Konditionierung von Umweltreizen auf das Rauchen (Ikemoto et al. 2007). Dieser Vorgang ist für die Suchtentwicklung verantwortlich. Der infolge von Nikotinkarenz entstehende Dopaminmangel bei Raucher*innen erklärt die Entzugssymptome Anhedonie und Depression (Ikemoto et al. 2007). Auch darüber hinaus scheinen Depressionen über dieses Belohnungssystem mit dem Nikotinkonsum in Verbindung zu stehen. Depressive Menschen rauchen ebenfalls häufiger und intensiver (Breslau et al. 1993) als die Vergleichsgruppen tun, auch wenn die Nikotinabhängigkeit bei weitem nicht so ausgeprägt ist wie bei den schizophrenen Menschen. Entsprechend kann die Selbstmedikationshypothese grundsätzlich auch auf depressive Menschen angewendet werden. Eine weitere zentrale Wirkung von Nikotin ist die Veränderung des Stress-Response-Systems. Über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse führt Nikotin zu einer vermehrten Freisetzung von Kortisol, was wiederum eine erhöhte Stresstoleranz zur Folge hat. Bei

chronischen Raucher*innen stellt sich allerdings eine homöostatische Anpassung im System ein, bei erhaltener Sensitivität für akut hochdosierten Nikotinkonsum (Rohleder et al. 2006).

2.3 Schizophrenie und Exekutivfunktionen

Bei 45 - 95 % der an Schizophrenie Erkrankten können Störungen der Exekutivfunktionen nachgewiesen werden (Evans et al. 1997). Es gibt Theorien, denen zufolge kognitive Störungen der Schizophrenie sogar primär als Störungen der höheren Kognition beschrieben werden (Lesh et al. 2011, Miller und Cohen 2001). Dies gewinnt vor allem dann an Brisanz, wenn man sich vor Augen führt, welche Bedeutung Exekutivfunktionen für die soziale Teilhabe und die Bewältigung des Alltags haben: Zahlreiche Studien konnten belegen, dass kognitive Beeinträchtigungen und vor allem reduzierte exekutive Leistungsfähigkeit mit deutlichen Einschränkungen in Schule und Arbeit einhergehen (Addington und Addington 1999, Bilder et al. 2000, Snyder et al. 2015).

2.3.1 Modelle der Exekutivfunktionen

Komplexes, zielgerichtetes Denken und Handeln sind Fähigkeiten, die für den Alltag des Menschen unbedingt notwendig sind. Zusammenfassend wird der Begriff Exekutivfunktionen benutzt (Alvarez und Emory 2006; Miyake et al. 2000, Snyder 2015). Hierbei handelt es sich allerdings weniger um ein einheitliches Konzept, als vielmehr um einen Katalog verschiedener, kognitiver Teilbereiche höherer Ordnung (Miyake et al. 2000, Smith und Jonides 1999).

Exekutivfunktionen interagieren stark mit anderen Bereichen der Kognition, wie z. B. der Aufmerksamkeit, dem Gedächtnis und vor allem dem Arbeitsgedächtnis (Shallice und Burgess 1996, Repovs und Baddeley 2006).

Die meisten Studien, wie auch die vorliegende Arbeit, testen pragmatisch in Funktionstests einzelne Bereiche der Exekutivfunktionen, ohne dass die Frage eines einheitlichen Konzeptes geklärt wäre (Miyake et al. 2000, Pickens et al. 2010). Trotzdem gibt es verschiedene theoretische Modelle zum Wesen der Exekutivfunktionen. Im Folgenden sollen hier beispielhaft drei von diesen zahlreichen Modellen beschrieben werden, denen zum Teil eine große historische Bedeutung zukommen.

2.3.1.1 Das „*Supervisory-Attentional-System*“

Norman und Shallice entwickelten 1986 ein Modell, bei dem ein übergeordnetes System, das „*Supervisory-Attentional-System*“ (SAS), die Aufmerksamkeitskontrolle übernimmt. In habituellen Situationen stimulieren Umweltreize zur Ausführung von schon erlernten Verhaltensprogrammen. Die Steuerung geschieht hierbei über das halbautomatisierte „*Contention-Scheduling*“. Tritt jedoch eine neue oder unvorhergesehene Situation ein, in der die

Aufmerksamkeit bewusst fokussiert werden muss, so wird das *Supervisory-Attentional-System* aktiv, das aus schon vorhanden Schemata auswählen, sie modulieren oder neue entwerfen kann. So entstand mit dem Konzept des *Supervisory-Attentional-System* erstmalig ein Erklärungsmodell für die Generierung neuer Handlungsschemata (Norman und Shallice 1986, Shallice und Burgess 1996).

2.3.1.2 Die zentrale Exekutive des Multi-Komponenten-Modells des Arbeitsgedächtnisses von Baddeley

Das Arbeitsgedächtnismodell, das von Baddeley und Hitch 1974 erstmalig vorgestellt wurde und im Weiteren vorrangig von Alan Baddeley weiterentwickelt wurde (Baddeley 1986, Repovs und Baddeley 2006), gilt als „das einflussreichste und am besten untersuchte“ (Wolf und Walter 2008). Bedeutend für die Definition von Exekutivfunktionen ist dabei vor allem die „zentrale Exekutive“, eine übergeordnete Komponente (Baddeley 1986). Sie erfüllt Funktionen, die im Allgemeinen mit dem Begriff der Exekutivfunktionen zusammengefasst werden. Daran, dass Teile eines Arbeitsgedächtnismodells auch den Prozess der Exekutivfunktionen konzipieren, lässt sich auch erkennen, wie eng die Exekutivfunktionen mit dem Arbeitsgedächtnis zusammenhängen.

Das initiale Modell von Baddeley und Hitch von 1974 schlug drei funktionelle Komponenten des Arbeitsgedächtnisses vor (Baddeley und Hitch 1974, Baddeley 1986). Als erstes Element nannten Baddeley und Hitch die phonologische Schleife. Sie soll z.B. für das Verstehen eines verschachtelten Satzes verantwortlich sein, indem sie über einige Sekunden akustische und phonologische Inhalte speichert. In einem Artikulationsprozess können auch nicht phonologische Informationen in solche übersetzt werden (Baddeley und Hitch 1974, Repovs und Baddeley 2006). Das zweite Glied bildete der visuell-räumliche Skizzenblock (Baddeley 1986). In diesem werden visuelle und räumliche Informationen gespeichert und verarbeitet. Sie dienen zum Beispiel der Orientierung. Mittlerweile wird davon ausgegangen, dass die beiden einzelnen Subbereiche (visuell bzw. räumlich) getrennt voneinander arbeiten, das heißt in separaten Systemen operieren (Repovs und Baddeley 2006). Das dritte Element stellt die oben bereits genannte, zentrale Exekutive dar. Es ist die wichtigste, aber noch am wenigsten untersuchte und verstandene Komponente (Repovs und Baddeley 2006). Im ursprünglichen Modell fungierte die zentrale Exekutive als eine Art Blackbox für ungelöste Phänomene, die mit den beiden Untersystemen direkt nicht erklärt werden konnten (Baddeley 1996, 2003). 1996 postulierte Baddeley dann vier Grundfähigkeiten der zentralen Exekutive: die Fähigkeit, Aufmerksamkeit zu fokussieren, sie zu teilen und zu wechseln, und außerdem die Fähigkeit, Inhalte aus dem Arbeitsgedächtnis mit dem aus dem Langzeitgedächtnis zu verknüpfen. 2000 führte Baddeley eine vierte Komponente ein, die genau diese Verknüpfung von Langzeit- und Arbeitsgedächtnis vermittelt: der episodische

Zwischenspeicher (Baddeley 2000). Die Funktionen der zentralen Exekutive sind dem Modell zufolge sowohl in die Prozesse der Arbeitsgedächtnisspeicher involviert als auch in eine Anzahl von globaleren kognitiven Vorgängen. Im Bereich der Arbeitsgedächtnis-Aufgaben kommt die zentrale Exekutive dann ins Spiel, wenn die Inhalte der Arbeitsspeicher manipuliert werden und nicht nur aufgerufen werden müssen (Repovs und Baddeley 2006, Perry et al. 2001). In komplexen kognitiven Vorgängen fungiert die zentrale Exekutive auch als Aufmerksamkeitskontrolle. Sie dient der Aufmerksamkeitsfokussierung beim Wechsel zwischen verschiedenen Aufgaben und bei der Aufmerksamkeitssteilung (Repovs und Baddeley 2006). Als letzte Ergänzung zum Mehr-Komponenten-Modell fügte Baddeley später den episodischen Zwischenspeicher hinzu (Baddeley 2000). Er kann Inhalte verschiedener Modalitäten aus unterschiedlichen Systemen, das heißt dem Langzeitspeicher und den beiden anderen untergeordneten Arbeitsspeichersystemen, zu komplexen Strukturen episodischer Natur verknüpfen und behalten. Dieser Vorgang wiederum hängt von der zentralen Exekutive ab. So kreiert und manipuliert jener Vorstellungen und befähigt sogar dazu, mögliche Konsequenzen des eigenen Handelns zu antizipieren. Der episodische Zwischenspeicher spielt somit eine große Rolle bei der Generierung künftiger Handlungsstrategien. Die folgende Abbildung illustriert das Zusammenspiel von den einzelnen Bereichen des Baddeley'schen Arbeitsgedächtnismodells und der wichtigen Bedeutung der zentralen Exekutive.

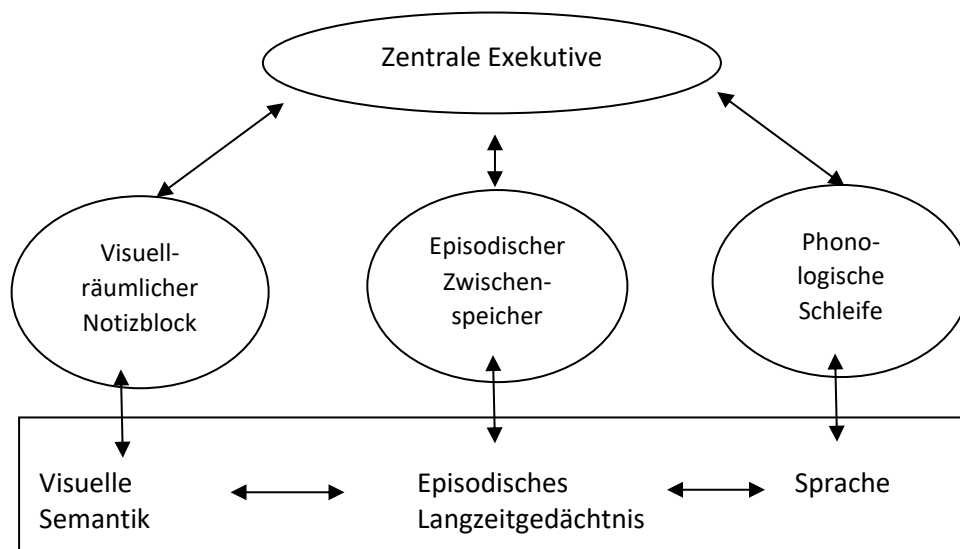


Abbildung 1: Das Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley 2000

2.3.1.3 Die Einzelkomponenten nach Smith und Jonides (1999)

Smith und Jonides (1999) brachen mit dem Konzept eines einheitlichen Erklärungsmodells und versuchten, exekutive Funktionen in ihre Einzelkomponenten aufzutrennen. Sie schlugen dabei fünf Subprozesse vor, die eng mit den Funktionen des Arbeitsgedächtnisses verknüpft sind:

- Aufmerksamkeit und Inhibition („*Attention and inhibition*“): Dieses System wird aktiv, sobald zwei Prozesse in Konflikt geraten. Eine von zwei simultan ablaufenden Operationen muss inhibiert werden, während auf die andere alle Aufmerksamkeit fokussiert werden muss. Als ein paradigmatischer Test kann hier der Farb-Wort-Interferenztest gesehen werden (MacLeod 1991), welcher im Methodenteil beschrieben wird.
- Aufgabenkoordination („*Task-Management*“): Bei Dual-Task-Tests ist eine intakte Aufgabenkoordination von größter Relevanz. Hier müssen zwei konkurrierende Aufgaben gleichzeitig bewältigt werden, die eine jeweils höhere Kontrolle erfordern. Die Fähigkeit, zwischen diesen beiden Prozessen hin und her zu wechseln, ist für die korrekte Ausführung entscheidend.
- Planen („*Planning*“): Die Fertigkeiten zielorientiert und über mehrere Zwischenschritte hinweg zu denken, seine Handlungen zu organisieren und Probleme strukturiert zu lösen, bilden einen komplexen Bereich der Exekutivfunktionen. Untersucht wird diese Fertigkeit der Problemlösung vor allem mit dem Tower of London-Test (Phillips et al. 2001).
- Überwachen („*Monitoring*“): Das Beobachten, Überwachen und kritische Hinterfragen der Inhalte des Arbeitsgedächtnisses stellt eine notwendige Voraussetzung für die Ausführung des nächsten Schrittes in einer sequenzierten Aufgabe dar.
- Kodieren („*Coding*“): Das Kodieren von Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis bezüglich ihres räumlichen und zeitlichen Auftretens stellt die letzte exekutive Subkomponente dar.

2.3.2 Neuroanatomische und neurophysiologische Korrelate der Exekutivfunktionen

Klassischerweise wurden Exekutivfunktionen mit dem präfrontalen Kortex als anatomischem Korrelat in Verbindung gebracht (Goldman-Rakic 1995, Alexander et al. 1986). Diese Zuschreibung musste wegen der Ergebnisse aus Läsionsstudien und bildgebenden Studien allerdings teilweise revidiert oder zumindest auf zusätzliche Hirnareale erweitert werden (Alvarez und Emory 2006). Trotzdem bleibt der präfrontale Kortex (PFC) die zentrale anatomische Struktur zur Ausführung von Exekutivfunktionen (Ardila 2008). Nach Ridderinkhof (2004) wird er in drei verschiedene Regionen unterteilt: lateral, medial und ventral (orbitofrontal). Der laterale PFC wird weiter unterteilt in den dorsolateralen PFC, den ventrolateralen PFC und der unteren frontalen

Verbindung („*inferior frontal junction*“) (Ridderinkhof et al. 2004). Im medialen PFC wird der anteriore cingulate Kortex (ACC) vom medialen frontalen Gyrus abgegrenzt (Ridderinkhof et al. 2004). Die einzelnen Regionen des frontalen Kortexes sind stark miteinander verschaltet und zudem reich an Verbindungen zu fast allen anderen Regionen des restlichen Gehirns (Ridderinkhof et al. 2004, Alvarez und Emory 2006, Ardila 2008). Von mehreren Forschern wird vor allem dem dorsolateralen PFC eine zentrale Rolle für die Ausführung von exekutiven Funktionen zugeschrieben (Alvarez und Emory 2006). Mediale und ventrale Anteile des PFC werden eher mit emotionalen und motivationalen Prozessen in Verbindung gebracht (Alvarez und Emory 2006, Postle und D’Esposito 2000).

Läsionsstudien sind in ihren Ergebnissen bezüglich der Rolle des präfrontalen Kortexes für die Ausführung von Exekutivfunktionen nicht eindeutig: Patient*innen mit frontalen Läsionen wiesen reduzierte oder auch normale exekutive Leitungen auf, andererseits konnten auch Patient*innen, die keine frontalen Läsionen erlitten hatten, eine deutliche Beeinträchtigung der exekutiven Leistungen zeigen. Diese Ergebnisse zeigen, dass frontale Läsionen nicht zwingendermaßen eine exekutive Beeinträchtigung mit sich bringen, und dass exekutive Funktionen somit auch nicht ausschließlich auf präfrontalen Netzwerken beruhen (Colette et al. 2006).

Auch bildgebende Studien weisen darauf hin, dass für die Ausführung von exekutiven Funktionen viele Hirnregionen, kortikale, subkortikale und posteriore (v.a. parietale) beansprucht werden (Colette et al. 2005). Trotzdem können mittlerweile einzelne Teilkomponenten der Exekutivfunktionen mit bestimmten Hirnarealen in Verbindung gebracht werden (Postle und D’Esposito 2000, Kondo et al. 2004, Konishi et al. 1999, Peterson et al. 2002).

Zusammenfassend können zwar einzelnen, vor allem präfrontalen Regionen eine Bedeutung für die Performance einzelner Teilbereiche der Exekutivfunktionen zugeschrieben werden, gleichzeitig wird in neueren Studien immer darauf hingewiesen, dass Exekutivfunktionen nicht einzig im PFC generiert werden, sondern andere Hirnregionen, thalamische, subkortikale und parietale, ebenso entscheidend sind (Colette et al. 2006, Leh et al. 2010). Miller und Cohen (2001) entwickelten ein Modell, dem zufolge der PFC die primäre Struktur ist, die die ankommenden Informationen verarbeitet und daraufhin ein koordiniertes Verhalten entsprechend einer Top-down-Regulation veranlasst.

Im präfrontalen Kortex kommen verschiedene Neurotransmittersysteme vor: Dopamin, Noradrenalin, Serotonin und Acetylcholin (Robbins und Roberts 2007).

Die Dopaminfreisetzung im präfrontalen Kortex spielt eine wichtige Rolle für die Ausführung von Exekutivfunktionen und Arbeitsgedächtnis. Für das Arbeitsgedächtnis geschieht dies wohl vor allem über D1-Rezeptoren, von denen bekannt ist, dass ihre Blockade eine Verschlechterung von

verzögerten Antworttests mit sich bringen kann (Sawaguchi und Goldman-Rakic 1994). Die D1-Rezeptoren-Aktivität im präfrontalen Kortex scheint sich nach dem Prinzip einer umgekehrten U-förmigen Kurve zu verhalten, d.h. zu viel oder zu wenig Rezeptoraktivierung behindert die Aktivierung im neuronalen Netzwerk des PFC, welches für eine effiziente Vermittlung der Arbeitsgedächtnisprozesse wichtig ist (Williams und Castner 2006). Verhaltensflexibilität scheint hingegen auf einem Zusammenspiel von D1- und D2-Rezeptoren zu beruhen. In dem Prozess der Entscheidungsfindung scheinen D1-, D2- und D4- Rezeptoren von Bedeutung zu sein (Floresco und Magyar 2006).

Es liegen Hinweise vor, dass das noradrenerge System Einfluss auf die Fähigkeit des Aufmerksamkeitswechsels hat (Robbins und Roberts 2007). Über die Rolle des 5-HT- Rezeptors bei präfrontalen Prozessen ist noch wenig bekannt. In Tierstudien zeigten sich Indizien für die Bedeutung von Serotonin im präfrontalen Kortex für das Revidieren von erlernten Inhalten (Clarke et al. 2005). Insgesamt sind trotz zahlreicher Veröffentlichungen sowohl die anatomischen als auch besonders die neurobiologischen Grundlagen der Exekutivfunktionen in ihrem komplexen Zusammenspiel noch weit davon entfernt, verstanden zu werden.

2.3.4 Testung von Exekutivfunktionen

Da Exekutivfunktionen ein Sammelbegriff Kognitionen höherer Ordnung darstellen, die stark mit anderen Bereichen der Kognition interagieren und sich selber in einzelne Teilbereiche untergliedern lassen, stellt sich die Frage ob unterschiedliche Testverfahren miteinander verglichen werden können. Bisher gibt es keinen Goldstandard der Testung von Exekutivfunktionen. In den meisten Studien werden pragmatisch einzelne Tests unter den am häufigsten verwendeten herausgegriffen (Miyake et al. 2000, Pickens et al. 2010) – so wurde auch in der vorliegenden Studie verfahren. Aufgrund der großen Divergenz der Inhalte, die der Begriff „Exekutivfunktion“ umfasst, ist fraglich, ob nicht eine Vereinheitlichung der Testverfahren zur besseren Vergleichbarkeit dringend erforderlich wäre.

2.3.5 Defizite in den Exekutivfunktionen bei Schizophrenie

Defizite in den Exekutivfunktionen lassen sich häufig schon bei Erstmanifestation der Erkrankung feststellen (Hutton et al. 1998). Chan und Mitarbeiter (2006) fanden bei ersterkrankten, noch neuroleptikanaiven Patient*innen kognitive Beeinträchtigungen, die vor allem den Bereich der exekutiven Funktionen betrafen. Auch bei erstgradig Verwandten von schizophren Erkrankten können latente Defizite der Exekutivfunktionen festgestellt werden (Goldberg et al. 1995). Sie sind unter den kognitiven Auffälligkeiten bei Verwandten die am stärksten ausgeprägten (Snitz et al. 2006). Schizophrene Proband*innen schneiden in exekutiven Funktionstests nicht nur

schlechter ab als gesunde Kontrollen sondern auch als andere psychisch erkrankte Menschen (Johnson-Selfridge und Zalewski 2001, Snyder et al. 2015). Zu den in den Studien ausgewerteten Tests gehörten unter anderen der *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) (Berg und Grant 1948, PC-Form von Heaton 1981), der *Trail Making Test B* (TMT-B) (Reitan et al. 1955 1974) und der Farb-Wort-Interferenztest (FWIT) (Stroop 1935).

Patient*innen mit frühem oder sehr frühem Krankheitsbeginn, die grundsätzlich größere kognitive Einbußen erfahren, zeigen diese insbesondere im Bereich der exekutiven Teilleistung (Rhinewine et al. 2005). Im Krankheitsverlauf scheinen die Einschränkungen in den Exekutivfunktionen stabil zu sein (Rund et al. 2007, Hoff et al. 1999).

Ob Exekutivfunktionen infolge einer Schizophrenie unabhängig von anderen kognitiven Bereichen reduziert sein können, wird in der Literatur nicht eindeutig beantwortet. Bilder und Mitarbeiter (2000) konnten zeigen, dass spezifische exekutive Leistungen nur bei den Proband*innen vermindert waren, die eine über dem Median liegende Gesamtbeeinträchtigung ihrer Leistung aufwiesen. In einer anderen Studie traten Defizite auch isoliert von einer allgemeinen kognitiven Leistungsminderung auf (Evans et al. 1997).

Sowohl die funktionellen Abweichungen bei schizophrenen Menschen mit Negativsymptomatik als auch die Ausübung von Exekutivfunktionen finden ihre anatomischen Korrelate im präfrontalen Kortex. Daher lässt sich ein Zusammenhang des Ausmaßes von Negativsymptomatik und Defiziten der Exekutivfunktion vermuten. Zahlreiche Studien weisen auf einen solchen Zusammenhang in diversen Teilbereichen hin (Censits et al. 1997, Lesh et al. 2011).

Häufig werden Exekutivfunktionen in Forschungsarbeiten in ihre Einzelkomponenten unterteilt und untersucht (O`Grada und Dinan 2007). Im Folgenden werden einige dieser Teilbereiche herausgegriffen und Ergebnisse einzelner Studien mit schizophrenen Proband*innen dargestellt.

Inhibition: Für eine gezielte Handlung ist es essentiell, inadäquate, aber zum Teil automatisierte Handlungen oder Handlungstendenzen zu unterdrücken. Menschen, die an Schizophrenie erkrankt sind, zeigen hier eine deutliche Schwäche (Chen et al. 2001, Hepp et al. 1996). Ein häufig verwendeter Test für die Messung von Inhibition ist der Farb-Wort-Interferenztest (Stroop 1935), der auch in der vorliegenden Studie Verwendung fand. In einer großen Metastudie, die 1081 schizophrene Proband*innen und 1026 gesunde Kontrollen einschloss, konnte beispielsweise mittels dieses Tests eine deutlich verminderte Inhibitionsleistung der schizophrenen Proband*innen belegt werden (Westerhausen et al. 2011). Zudem konnte gezeigt werden, dass schizophrene Menschen für die Bearbeitung von Inhibitionsaufgaben Aktivitäten in anderen Bereichen des Gehirns aufweisen als die Kontrollgruppen (Arce et al. 2006).

Aufmerksamkeitskontrolle: Die Fähigkeit zur Aufmerksamkeitskontrolle, das heißt Aufmerksamkeitsfokussierung, -wechsel und -teilung, ist die Voraussetzung für zielgerichtetes Handeln (O`Grada und Dinan 2007). Getestet wird dieser exekutive Anteil des Arbeitsgedächtnisses z. B. mit Dual-Task-Aufgaben, worunter beispielsweise der Subtest „Geteilte Aufmerksamkeit“ fällt, einer Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Zimmermann und Fimm 1989). Daban und Mitarbeiter (2005) verwendeten diesen Untertest in einer Studie an medizierten und unmedizierten schizophrenen Proband*innen sowie gesunden Kontrollproband*innen. Schizophrene Proband*innen zeigten konsistent eine Störung der Aufmerksamkeitskontrolle.

Kognitive Flexibilität, Erkennen von Regeln: Um sich adäquat an die Umwelt anzupassen, muss der Mensch sein Denken und Handeln ständig variieren können. Diese „Umstellungsfähigkeit“ wird auch kognitive Flexibilität genannt (O`Grada und Dinan 2007). Ein dazu passendes Testverfahren ist z. B. der *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). Dass dieser Test bei schizophrenen Menschen pathologisch verändert ist, wurde in zahlreichen Studien belegt (Goldberg und Weinberger 1994).

Auch auf neuroanatomischer Ebene lassen sich in Studien mit funktioneller Bildgebung bei an Schizophrenie erkrankten Menschen Veränderungen während der Bearbeitung von exekutiven Funktionstests feststellen. Es bestehen deutliche Hinweise, dass bei schizophren erkrankten Menschen mit Desorganisationssymptomen und verschlechterten exekutiven Leistungen eine verminderte Aktivität im dorsolateralen PFC während der Performance von exekutiven Tests vorliegt, während der ventrolaterale PFC (VLPFC) unbeeinträchtigt arbeitet (Lesh et al. 2011). Diese Ergebnisse wurden auch von einer Metaanalyse mit 41 funktionalen Bildgebungsstudien bestätigt, bei denen schizophrene und gesunde Proband*innen exekutive Funktionstests ausführten (Minzenberg et al. 2009). Die Autoren fanden bei den schizophren Erkrankten Defizite in der Aktivität des dorsolateralen PFC, des ACC und des mediodorsalen Nucleus des Thalamus. Zudem wurden z. T. in anderen präfrontalen Bereichen eine verstärkte Aktivität gemessen, die vermutlich kompensatorischer Natur ist (Minzenberg et al. 2009). Außerdem scheint eine schlechtere Konnektivität zwischen dem dorsolateralen PFC und den anderen relevanten Hirnstrukturen vorzuliegen (Barch und Ceaser 2012).

2.3.6 Wirkung von Nikotin auf die Exekutivfunktionen

Die Datenlage zu der Frage, ob Nikotin nur das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeit beeinflusst oder darüber hinaus auch die Exekutivfunktionen, ist dünn. Mäuse mit fehlender $\beta 2$ -Untereinheit des nAChRs zeigten Defizite in exekutiven Leistungen und reduzierte

Verhaltensflexibilität (Granon et al. 2003). Die wenigen klinisch-experimentellen Studien erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Dawkins und Mitarbeiter (2007) z.B. fanden heraus, dass Raucher*innen nach einer Nikotinabstinenz schlechtere Ergebnisse in Tests zur inhibitorischen Kontrolle der Antisakkaden-Reaktion lieferten und im *Continuous Performance Test* (Campbell 1991) eine verzögerte motorische Antwortlatenz im Vergleich zur Vergleichsgruppe, die Nikotin erhielt, aufwiesen. Eine höhere kognitive Inhibitionskontrolle, die eine Rolle spielt für die Entscheidungsfindung, war jedoch von der Nikotinkarenz nicht betroffen. In einer Studie mit gesunden Raucher*innen und Nichtraucher*innen konnte eine längere Antwortlatenz im FWIT unter allen Bedingungen (kongruent und inkongruent) bei den Raucher*innen nach einer Nikotinkarenz von 13 Stunden im Vergleich zu einer einstündigen Nikotinkarenz festgestellt werden (Domier et al. 2007). Ebenso konnte unmittelbar nach Beendigung der Karenz eine Reduktion des sog. „Stroop-Effekts“ beobachtet werden. Unter dem „Stroop-Effekt“ wird eine reduzierte Leistung hinsichtlich Bearbeitungszeit und Fehlerquote unter Interferenz verstanden. Die Interpretation dieser Ergebnisse lautete, dass Nikotin direkt auf die selektive Aufmerksamkeit wirke (Domier et al. 2007). In einer Studie von Atzori (2008) wurden gesunde Raucher*innen nach einer 17 stündigen Nikotinkarenz getestet. Daraufhin wurde ihnen placebokontrolliert alle zwei Stunden über insgesamt acht Stunden Nikotinpatches verabreicht. Dabei zeigte sich eine Verbesserung unter Nikotin im Vergleich zu der Placebogruppe der „*divided attention*“, also der geteilten Aufmerksamkeit, die in dieser Studie mittels der „*Continuous Tracking Task*“ erfasst wurde.

2.3.7 Die Auswirkungen von Nikotin auf das exekutive Leistungsniveau bei schizophrenen Menschen

Inwieweit schizophrene Menschen ihr exekutives Leistungsniveau durch ihren Zigarettenkonsum beeinflussen, ist nicht eindeutig geklärt. Studien, die den Zusammenhang des Raucherstatus von Schizophrenen auf ihr exekutives Leistungsniveau untersuchten, zeigten uneinheitliche Resultate. In manchen Studien konnten sich bei den schizophrenen Raucher*innen in einzelnen exekutiven Tests bessere Ergebnisse feststellen lassen als bei den schizophrenen Nichtraucher*innen (Zabala et al. 2009, Hahn et al. 2012, Rabin et al. 2009), andere Studien konnten dies nicht bestätigen (Barnes et al. 2006, Hickling et al. 2018). Auch in Nikotinkarenzstudien wie der vorliegenden Arbeit gab es widersprüchliche Ergebnisse zu den exekutiven Leistungen der schizophrenen Raucher*innen. Eine Studie die 25 schizophrene und 25 gesunde Raucher*innen untersuchte, von denen zusätzlichen bei manchen Proband*innen den nichtselektiven nAChR-Antagonisten Mecamylaminehydrochlorid in verschiedenen Dosen erhielten, wurden unter der Karenzbedingung eine Verschlechterung des visio-räumlichen Arbeitsgedächtnisses und der

selektiven Aufmerksamkeit (gemessen mit dem *Continuous Performance Test*) gefunden, nicht aber in anderen exekutiven Teiltests (*Wisconsin Card Test*, Farb-Wort-Interferenztest) (Sacco et al. 2005). In einer Studie, die die Zusammenhänge von kognitiven Leistungen und Rauchmotivation bei schizophrenen (n=16) und gesunden (n=12) Raucher*innen untersuchten, zeigten sich die Inhibition und Daueraufmerksamkeit gemessen mit dem *Continuous Performance Test - Identical Pairs* bei den schizophrenen Raucher*innen von der Karenzsituation unverändert (Beck et al. 2015).

Eine neuere Studie, die sowohl kurz- (1 Tag) als auch längerfristige (1 Woche) Auswirkungen der Nikotinkarenz bei schizophrenen Raucher*innen (n=26) auf exekutive Leistungen untersuchte, konnte über den Zeitverlauf weder unter Nikotinkarenz noch nach Wiederaufnahme des Rauchens signifikanten Unterschiede feststellen (Boggs et al. 2018).

In Studien, in denen Nikotin verabreicht wurden, zeigten sich tendenziell Benefits durch die Nikotingabe. Smith und Kollegen (2006) verabreichten schizophrenen und gesunden Raucher*innen nach einer Nikotinkarenz placebokontrolliert intranasal Nikotin. Darunter verbesserte sich die selektive Aufmerksamkeit (gemessen mit dem *Continuous Performance Test*) bei den schizophrenen Raucher*innen, was bei den gesunden Raucher*innen und bei den placeboerhaltenden schizophrenen Raucher*innen nicht nachweisbar war. Barr und Mitarbeiter (2008) verabreichten placebokontrolliert Nikotinpatches an schizophrene (n=28) und gesunde (n=32) Nichtraucher*innen. Sie fanden heraus, dass sowohl die schizophrenen als auch die gesunden Raucher*innen mit Nikotinpatches bessere Ergebnisse erbrachten als die Placebogruppe. Die schizophrenen Proband*innen profitierten dabei insbesondere in der Antwortinhibition, also einer exekutiven Leistung. Insgesamt aber bleibt die Studienlage hierzu sehr dünn, die Studien haben zudem oft nur wenige Proband*innen. Interessanterweise konnten Studien einen spezifischen Zusammenhang zwischen schlechten Ergebnissen in der exekutiven Funktionsleistung und dem Abbruch der Rauchentwöhnung darstellen (Moss et al. 2009, Dolan 2004). Zwar waren die Ergebnisse dieser Studien in Bezug auf die einzelnen Tests nicht einheitlich, was zum Beispiel den *Wisconsin Card Sorting Test* (Berg und Grant 1948, PC-Form von Heaton 1981) betrifft, doch der Zusammenhang war trotzdem bei beiden Studien spezifisch für Tests aus dem exekutiven Teilbereich.

3. FRAGESTELLUNG

Die Morbidität und Mortalität von schizophrenen Menschen ist im Vergleich zu der Gesamtbevölkerung, insbesondere aus kardiovaskulären Gründen, zwei- bis dreifach erhöht (Kelly

et al. 2008). Ursächlich dafür ist unter anderem, dass Menschen, die an Schizophrenie erkrankt sind, deutlich häufiger rauchen (Kelly et al. 2011) - ca. 70 – 80 % im Vergleich zu ca. 30 % bei der Gesamtbevölkerung (de Leon et al. 1995, de Leon und Diaz 2005, Ziedonis et al. 2008). Daher ist es von großer Relevanz, die Gründe für die höhere Prävalenz des Rauchens zu identifizieren. In unsere Studie beziehen wir uns auf die „Selbstmedikationshypothese“ (Adler et al. 1993, Leonard et al. 2001, Sacco et al. 2004, Winter 2010), die besagt, dass schizophrene Menschen rauchen, um ihre kognitiven Defizite zu therapieren. Die positive Wirkung von Nikotin auf die kognitiven Leistungen bei schizophrenen Raucher*innen sowie auch bei ansonsten gesunden Raucher*innen wurde vor allem in Bereichen der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses nachgewiesen (Adler et al. 1992, Jacobsen et al. 2004, Myers 2004, Sacco et al. 2005). Die vorliegende Studie ist Teil eines größeren Forschungsvorhaben, in dem die Selbstmedikationshypothese in kognitiven Teilbereichen Gedächtnis und Aufmerksamkeit weiter nachgegangen wird. Diese Arbeit widmet sich den deutlich weniger untersuchten Zusammenhängen von Rauchen und Exekutivfunktionen bei schizophrenen und nichtschizophrenen Raucher. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da unter den kognitiven Defiziten gerade die Exekutivfunktionen bei an Schizophrenie Erkrankten häufig als die zentrale Störung benannt werden (Evans et al. 1997, Lesh et al. 2011). Gleichzeitig ist bekannt, dass gerade die exekutiven Funktionen maßgeblich für die Bewältigung des Alltags, die soziale Teilhabe und die Lebensqualität sind (Addington 1999, Bilder et al. 2000, Snyder et al. 2015). Exekutive Funktionen sind abhängig von der Dopamin-Freisetzung im präfrontalen Kortex, welche wiederum durch nikotinerge Acetylcholinrezeptoren direkt oder indirekt über andere Transmittersysteme (Glutamat, GABA) vermittelt werden kann (Lucatch et al. 2018, Parikh et al. 2016). Somit ist also zu vermuten, dass die Stimulation von nikotinergen Acetylcholinrezeptoren, wie sie beim Rauchen geschieht, zu einer Dopaminfreisetzung und -regulation des präfrontalen Kortex führt. Über diesen Mechanismus könnte das Rauchen somit Verbesserungen der für die zur Alltagsbewältigung sehr relevanten, Exekutivfunktionen bewirken. Da bei Menschen, die an Schizophrenie erkrankt sind, Nikotinrezeptoren in veränderter Anzahl und Funktion vorzuliegen scheinen, könnte diese Regulation des nikotinergen Systems über das Rauchen von besonderer Bedeutung sein (Boggs 2014, Rezvani und Levin 2001).

In klinisch experimentellen Studien ist jedoch nicht eindeutig geklärt, ob die exekutiven Leistungen insgesamt und insbesondere bei schizophrenen Menschen durch Nikotin beeinflussbar sind (Wing 2011, Moss et al. 2009, Zambala et al. 2009, Hahn et al. 2012, Lucach 2019). Dies soll Thema der vorliegenden Arbeit sein.

Wir gehen in unserer Studie der Frage weiter nach, ob Nikotin die verminderten exekutiven Leistungen verbessert, und ob eine eventuelle Leistungsverbesserung durch Nikotin bei schizophrenen stärker ausfällt als bei ansonsten gesunden Raucher*innen. Im Gegensatz zu Studien, die Nikotin an Nichtraucher*innen verabreichen, was in Deutschland nicht möglich ist und auch in unserem Fall durch die Ethikkommission verboten wurde, wählten wir das Design einer Nikotinkarenzstudie. Dies ist auch insofern sinnvoll, als es sich bei unserer Fragestellung um die Auswirkungen von Nikotin und Zigarettenkonsum auf das Gehirn von Raucher*innen handelt, bei denen die nikotinergen Acetylcholinrezeptoren aufgrund des chronischen Konsums wahrscheinlich modifiziert vorliegen (Robinson et al. 2007, Wonnacott et al. 2005).

Wir haben dazu chronische Raucher*innen (eine Gruppe mit schizophrenen Raucher*innen und einer Vergleichsgruppe mit gesunden Raucher*innen) unter Normalbedingung mit einem Konsum von mehr als zehn Zigaretten (Testzeitpunkt 1: T1), nach einer 12-stündigen Nikotinkarenz (Testzeitpunkt 2: T2) und nach Wiederaufnahme des Rauchens (Testzeitpunkt 3: T3) untersucht. Eine ursprünglich geplante Untersuchung von stärkeren Raucher*innen war nicht möglich, da in einer Pilotphase, sowohl die schizophrenen als auch die nicht-schizophrenen Raucher*innen es nicht schafften, die vorgegebene Karenzzeit einzuhalten. Gleichmaßen war es den Teilnehmern der Pilotstudie nicht möglich eine längere Karenzzeit (≥ 12 Stunden) auszuhalten. Wir entschieden uns gegen die Testung von nichtrauchenden Kontrollgruppen, da sich die Probandengruppen, um valide Ergebnisse zu erhalten, lediglich in dem Merkmal der Erkrankung unterscheiden sollten. Zudem ist es schwierig eine ausreichende Anzahl nichtrauchender schizophrener Proband*innen zu finden.

1. Untersuchung der Testergebnisse unter Normalbedingung

Es wurde vorerst die Stichprobe unter Normalbedingung (T1) untersucht. Relevant war hierbei, ob sich bei den schizophrenen Raucher*innen Einschränkungen in den exekutiven Funktionen im Vergleich zu den gesunden Raucher*innen zum Testzeitpunkt 1 fanden. Dabei sollten auch soziodemographische und, innerhalb der Gruppe der schizophrenen Raucher*innen, krankheitsbezogene Einflussfaktoren auf die Testergebnisse untersucht werden.

2. Untersuchung der Testergebnisse über den Testverlauf hinweg

Im Anschluss wurde der eigentlich relevanten Frage nachgegangen, ob es Veränderungen über den gesamten Testverlauf gibt, sowohl innerhalb des Gesamtkollektivs als auch zwischen den beiden Einzelgruppen. Dabei vermuteten wir entsprechend der Selbstmedikationshypothese insbesondere Verschlechterungen während der Nikotinkarenz (T 2), die die schizophrenen Raucher*innen

stärker treffen sollten als die gesunden Kontrollen. Auch hier wurden soziodemographische und auch krankheitsbezogene Einflussfaktoren untersucht und dafür kontrolliert. Bei der schizophrenen Untergruppe interessierte uns insbesondere, ob die Krankheitsausprägung oder die Höhe der Medikation einen Einfluss auf die Selbstmedikationshypothese hatte.

3. Untersuchung der Unterschiede in Rauchgewohnheiten und Nikotinabhängigkeit und deren Auswirkungen auf die Testergebnisse

Des Weiteren wurde untersucht, inwieweit das Rauchverhalten, die Nikotinabhängigkeit und ermittelte Laborwerte, Serumnikotin und Serumcotinin, sich in den Gruppen unterscheiden. Darüber hinaus wurde nach Zusammenhängen dieser Werte mit den Testergebnissen einerseits, andererseits aber auch mit krankheitsbezogenen Parametern gesucht.

4. METHODE

4.1 Design der Studie

Gesamtzusammenhang der Studie:

Die Arbeit ist eingebunden in ein größeres Forschungsvorhaben zur Untersuchung des Einflusses von Nikotin auf die kognitiven Funktionen schizophrener und nichtschizophrener Raucher*innen, das an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin durchgeführt wurde. Es wurde eine Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der Charité Berlin eingeholt. Für die vorliegende Untersuchung wurden die Tests zu den exekutiven Teilleistungen aus einer größeren Testbatterie herausgenommen und einzeln betrachtet.

Durchführung der Studie:

Es handelt sich um eine offene, quasiexperimentelle Verlaufsstudie im Parallelgruppendesign mit zwei Gruppen (schizophrenen und gesunden Raucher) und drei Messzeitpunkten. Die gesunden Raucher*innen wurden in Gruppen nach den Kriterien Bildung, Geschlecht und Alter zu den schizophrenen Raucher*innen gematcht.

4.1.1 Beschreibung der Stichprobe:

Insgesamt wurden 37 schizophrene und 37 gesunde Proband*innen untersucht. Sieben schizophrene und drei gesunde Proband*innen mussten wegen positiver Nikotinproben bei der 2. Testung ausgeschlossen werden. Weitere Proband*innen (vier schizophrene und ein gesunder) wurden ausgeschlossen, weil sie nicht an allen Tests teilgenommen hatten. Es verblieben 26

schizophrene und 34 gesunde Raucher*innen im Alter zwischen 20 und 61 (40 Männer, 19 Frauen) in der Studie. An den beiden Untertests der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, die am Ende der Testung durchgeführt wurde, nahmen aus organisatorischen Gründen jeweils nur 15 Proband*innen aus jeder Gruppe teil.

Einschlusskriterien und Rekrutierung für die schizophrenen Raucher*innen:

Sämtliche Patient*innen wurden über die Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité und über die Friedrich von Bodelschwingh-Klinik, Berlin, im Zeitraum März 2004 bis Juli 2008 rekrutiert. Die Proband*innen wurden in einem Vorgespräch durch die behandelnden Fachärzte von der Möglichkeit einer Studienteilnahme informiert. Bei Interesse an der Studie wurden sie ausführlich aufgeklärt und es wurde eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt. Die Diagnose wurde von erfahrenen Psychiatern anhand der operationalisierten Kriterien des DSM-IV (DSMV-IV: 295.30) (Wittchen et al. 1998) bzw. ICD-10 (ICD-10 2009) gestellt. Alle Patient*innen waren frei von extrapyramidaler Symptomatik. Voraussetzung für die Teilnahme war die klinische Stabilität der Proband*innen, welche wie folgt definiert wurde: eine für mindestens zwei Wochen lang unveränderte Medikation bei einer stabilen neuroleptischen Einstellung auf ein oder höchstens zwei Antipsychotika der zweiten oder dritten Generation (für eine Auflistung siehe Tabelle 5 im Ergebnisteil). Während der letzten zwei Wochen durften keine klinischen Veränderungen aufgetreten sein. Zudem durfte in der *Positiv And Negativ Syndrome Scale* (PANSS) bei der Positiv-Skala kein Item mehr als 4 betragen.

Einschlusskriterien:

- Diagnose einer Schizophrenie nach ICD-10, DSM-IV,
- ausreichende klinische Stabilität,
- ausreichende sensorische Leistungen,
- ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache,
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren,
- aktive Raucher*innen (Zigarettenkonsum zehn oder mehr Zigaretten pro Tag).

Ausschlusskriterien:

- komorbide Intelligenzminderung,
- komorbide Abhängigkeitsstörung über Nikotin hinaus,
- fehlende ausreichende psychische Stabilisierung,
- schwere Hirnerkrankungen (z.B. Epilepsie, Schädel-Hirn-Trauma),

- Raucher*innen mit einem Zigarettenkonsum von weniger als zehn Zigaretten pro Tag.

Abbruchkriterien:

- Rücknahme der gegebenen Einwilligung,
- Intoxikationen mit anderen Substanzen bei der Untersuchung.

Einschlusskriterien und Rekrutierung der gesunden Raucher*innen:

Die gesunden Raucher*innen wurden über Inserate in Berliner Zeitungen (Zitty, Berliner Morgenpost, Berliner Zeitung) geworben. Als Aufwandsentschädigung erhielten sie 50 Euro.

Einschlusskriterien:

- ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache,
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren,
- aktive Raucher*innen (Zigarettenkonsum zehn oder mehr Zigaretten pro Tag).

Ausschlusskriterien:

- Intelligenzminderung,
- psychische Erkrankung,
- komorbide Abhängigkeitsstörung über Nikotin hinaus,
- schwere Hirnerkrankungen (z.B. Epilepsie, Schädel-Hirn-Trauma),
- Raucher*innen mit einem Zigarettenkonsum von weniger als zehn Zigaretten pro Tag.

Abbruchkriterien:

- Rücknahme der gegebenen Einwilligung,
- Intoxikationen mit anderen Substanzen bei der Untersuchung.

4.1.2 Ablauf der Studie

Jeder teilnehmende Proband wurde zu drei verschiedenen Testzeitpunkten (T1-T3) getestet. Die erste Testung wurde an einem beliebigen Morgen (zwischen 8 und 13 Uhr) unter Normalbedingung durchgeführt. Die zweite Testung fand eine Woche später zur gleichen Uhrzeit wie die erste Testung nach einer zwölfstündigen Nikotinkarenz, die über Nacht eingehalten werden musste, statt. Die dritte Testung erfolgte am gleichen Tag wie die zweite, mindestens zwei Stunden nach Beendigung der zweiten Testung. Die Proband*innen wurden aufgefordert, in der Pause zwischen zweiter und dritter Testung so viel zu rauchen, dass sie sich befriedigt fühlten. Leider war aus Gründen der Durchführbarkeit eine längere Zeitpanne zwischen der zweiten und der dritten Testung nicht möglich. Dies wäre sinnvoll gewesen, um Lerneffekte zu verringern.

Vor jeder Testung wurden die Proband*innen gebeten, zuerst eine „Befindlichkeitsskala“ und ein „*Questionnaire on smoking urges*“ (Tiffany et al. 1991; Müller et al. 2001) auszufüllen. Daraufhin wurde ihnen Blut abgenommen, in dem der Serumnikotin- und Serumcotininwert bestimmt wurden, um zum einen die Compliance der Proband*innen zu überprüfen und zum anderen den Zusammenhang der Höhe dieser Blutwerte auf die späteren Testergebnisse zu untersuchen. Außerdem wurde bei jedem Proband*innen ein Drogenscreening (Mahsan-Kobi/DOA@4-Schnelltest von der MAHSAN® Diagnostika Vertriebsgesellschaft mbH, 21453 Reinbek) im Urin durchgeführt, dessen Ergebnis negativ sein musste.

Kurzübersicht zum Ablauf der Studie (siehe auch Tabelle 1):

1. Testung (T1):

- *Questionnaire on smoking urges* (Tiffany et al. 1991; Müller et al. 2001), Befindlichkeitsskala (Zerssen und Koeller 1976)
- Blutentnahme
- Drogenscreening
- Testbatterie (Einzelheiten siehe ...)
- Intelligenztest (Einzelheiten siehe ...)



Eine Woche später, nach 12 stündiger Nikotinkarenz

2. Testung (T2):

- *Questionnaire on smoking urges* (Tiffany et al. 1991; Müller et al. 2001), Befindlichkeitsskala (Zerssen und Koeller 1976)
- Blutentnahme
- Testbatterie (Einzelheiten siehe Tabelle 1)



Mindestens 2 Stunden später, nach Nikotinkonsum

3. Testung (T3):

- *Questionnaire on smoking urges* (Tiffany et al. 1991, Müller et al. 2001), Befindlichkeitsskala (Zerssen und Koeller 1976)
- Blutentnahme
- Testbatterie

Einmalig: Positive And Negative Syndrome Scale (Kay, Fiszbein und Opler 1987), Fagerströmtest (Fagerström und Schneider 1989), Erfassung von persönlichen Daten, Daten zu Krankheit, Medikation und Substanzkonsum

Abbildung 2: Kurzübersicht zum Ablauf der Studie

4.1.3 Erhebung krankheits- und personenbezogener Daten

Die Erfassung von persönlichen Daten, Bildung, Krankheitsverlauf, Medikation und Konsum von Substanzen und auch Rauchgewohnheiten wurden bei der ersten Sitzung anamnestisch und mittels eines Fragebogens schriftlich erhoben. Alle schizophrenen Proband*innen nahmen atypische Antipsychotika ein, deren Dosierung in Chlorpromazin-Äquivalente (CPZ-Äquivalent; Benkert und Hippus 2008) umgerechnet wurde (siehe Tabelle 6 im Ergebnisteil). Die Begleitmedikation wurde erfasst und wird im Ergebnisteil angegeben.

Das Alter der Erstmanifestation und Erkrankungsdauer wurden ebenfalls anamnestisch erfasst (siehe Ergebnisteil). Zur Erfassung der Krankheitsausprägung wurde die *Positiv And Negative Syndrome Scale* (PANSS; Kay, Fiszbein und Opler 1987) verwendet, sie wurde von darin erfahrenen Klinikärzten durchgeführt. Die nachfolgenden Bögen wurden einmalig Zuhause oder im Anschluss an die erste oder dritte Testung ausgefüllt.

Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay, Fiszbein und Opler 1987):

Bei der PANSS handelt es sich um eine international gebräuchliche und anerkannte Methode zur Fremdeinschätzung der Ausprägung und Qualität der schizophrenen Symptomatik. Sie erfasst das Ausmaß der positiven (PANSS+), negativen (PANSS-) und allgemeinen (PANSS allg.) psychopathologischen Symptome mittels 30 Items, die jeweils über eine siebenstufige Skala eingeschätzt werden.

In der vorliegenden Arbeit fand die deutsche Übersetzung der standardisierten englischen Fassung Verwendung, deren Validität aufgezeigt werden konnte (Müller et al. 2000). Sie wurde von erfahrenen Klinikärzten wenige Tage vor der ersten Testung erhoben.

Fagerström-Test (FTND; Fagerström und Schneider 1989):

Mittels des Fagerström-Tests wurden anhand von sechs Fragen, die sich auf das Rauchverhalten beziehen, die Abhängigkeit der Proband*innen ermittelt. Kunze und Mitarbeiter (1998) unterteilten die Abhängigkeit in fünf verschiedene Kategorien:

- 0-2 Punkte: sehr geringe Abhängigkeit
- 3-4 Punkte: geringe Abhängigkeit
- 5 Punkte: mittlere Abhängigkeit
- 6-7 Punkte: starke Abhängigkeit
- 8-10 Punkte: sehr starke Abhängigkeit

Weinberger und Mitarbeiter (2007) bestätigten eine Validität dieses Testverfahrens auch für die Anwendung bei Schizophrenen.

4.2 Erhebung von subjektivem Befinden und *Craving*

Vor der Blutentnahme jeder Testung wurden die Befindlichkeits-Skala (Zerssen und Koeller 1976) angewendet und der *Questionnaire on smoking urges* (Müller et al. 2001) durchgeführt.

Befindlichkeits-Skala (Bf-S; Zerssen und Koeller 1976):

Es handelt sich um eine Selbstbeurteilungsskala mittels derer die Proband*innen zu ihrem augenblicklichen Befinden Auskunft erteilten. Sie erfasst sowohl das Ausmaß einer möglichen Beeinträchtigung als auch eine mögliche pathologische Veränderung des Befindens. Bei 28 entgegengesetzten Eigenschaftspaaren (z. B. „frisch“ und „matt“) muss der Proband das Adjektiv wählen, das seiner Stimmung am ehesten entspricht oder aber ein „weder noch“ angeben. Die wiederholte Anwendung der Skala erlaubt eine Objektivierung von Befindlichkeitsänderungen.

Questionnaire on smoking urges (QSU; Tiffany und Drobes 1991; deutsche Version: QSU-G, Müller et al. 2001)

Es handelt sich hierbei um einen Selbstbeurteilungsfragebogen, mit dem das augenblickliche, subjektive *Craving* nach einer Zigarette ermittelt wird. Angewandt wurde die deutsche Version (QSU-G) des von S.T. Tiffany und D.J. Drobes 1991 entwickelten Tests (QSU). Für die deutsche Version wurde der QSU 2001 von Müller et al. übersetzt und hinsichtlich Faktorenstruktur, Reliabilität und Validität an 129 Raucher*innen überprüft.

Für die Faktorenanalyse werden mittels 32 Items vor allem zwei Faktoren untersucht (Tiffany und Drobes 1991, Müller et al. 2001): Faktor 1 beschreibt das Verlangen und „die Absicht zu rauchen sowie die Erwartung einer positiven Wirkung des Rauchens“ (Müller et al. 2001), Faktor 2 die „negative Verstärkung durch die Beseitigung von Entzugserscheinungen und das Verlangen zu Rauchen“ (Müller et al. 2001). Dieser Test wurde außerdem für die Anwendung bei Schizophrenen validiert (Weinberger et al. 2007).

In unserer Studie wurden die Proband*innen dabei jeweils aufgefordert, in einem siebenstufigen Antwortschema den Grad ihrer Zustimmung zu den einzelnen Items anzugeben (1 = stimme überhaupt nicht zu, 7 = stimme völlig zu). Für die Auswertung mussten einige Items umgepolt (4, 6, 8, 10, 16, 17, 21, 22, 26, 27, 28, 32) und im Anschluss ein Mittelwert bestimmt werden. Auf diese Weise wurde das *Craving* der Proband*innen vor jeder Testung erhoben.

4.3 Neuropsychologische Testserie

4.3.1 Tests der Testbatterie

In der folgenden Tabelle sind die einzelnen angewandten Tests und ihre Funktion zur besseren Übersicht aufgeführt:

Verwendete Tests und ihre Funktion

Test	Getestete Funktion
<i>Continuous Performance Test - Identical Pairs</i> (Campbell 1991)	Daueraufmerksamkeit, Reaktionsinhibition, selektive Aufmerksamkeit
<i>Trail Making Test, Teil B</i> (Reitan et al. 1955, 1974)	Aufmerksamkeitswechsel
Farb-Wort-Interferenztest (Stroop 1935; Bäumlner 1985)	Reaktionsinhibition, Verarbeitungsgeschwindigkeit, selektiver Aufmerksamkeit
Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung - Geteilte Aufmerksamkeit (Zimmermann und Fimm 1989)	Aufmerksamkeitskoordination, geteilte Aufmerksamkeit
Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung - Go/NoGo (Zimmermann und Fimm 1989)	Testung von Reaktionsinhibition

Tabelle 1: Übersichtstabelle zu den verwendeten Tests und ihren Funktionen (Lezak 2004, Zimmermann und Fimm 2004).

Continuous Performance Test - Identical Pairs (CPT-IP; Campbell 1991):

Der CPT-IP ist ein computergestütztes Verfahren zur Erfassung der Fähigkeit zu Daueraufmerksamkeit, selektiver Aufmerksamkeit und Inhibition. Dem/Der Proband*in werden hintereinander vor schwarzem Hintergrund weiß aufleuchtende vierstellige Zahlen präsentiert (im Intervall von einer Sekunde und einer Darbietungszeit von fünfzig Millisekunden). Er/Sie wird aufgefordert, den gesamten Testablauf über die linke Maustaste gedrückt zu halten und nur dann so schnell wie möglich kurz loszulassen, wenn direkt aufeinander die gleiche Zahl („*Identical Pairs*“) aufleuchtet. Der Test besteht aus einer Sequenz von 150 Stimuli, darunter 30 relevante Reize, sog. „*Target Trials*“, welche den „*Identical Pairs*“ entsprechen, sowie 28 sog. „*Catch Trials*“, bei welchen der dargebotene Reiz dem vorangegangenen stark ähnelt, jedoch nicht identisch ist.

Hierbei haben wir zwei Kennzahlen für unsere Studie ausgewertet, nämlich *Hit Rate* und *dPrime*. Beide erwiesen sich in einer Studie, die die Langzeitreliabilität des Tests für schizophrene Proband*innen untersuchte, als stabil (Hahn et al. 2014). Bei der *Hit Rate* handelt es sich um die Relation der richtig identifizierten Paare zur Gesamtzahl der identischen Paare. *dPrime* steht für das Sensitivitätsmaß d' nach der Signalentdeckungstheorie (Macmillan und Creelman 2005), welches neben korrekten auch falsche Reaktionen berücksichtigt. Es gilt als ein Maß für die Kapazität zur Daueraufmerksamkeit und gibt zum Beispiel an, ob eine anfängliche Aufmerksamkeitsleistung über den Zeitverlauf beibehalten werden kann.

Trail Making Test, Teil B, aus Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery (TMT-B; Reitan et al. 1955, 1974):

Der *Trail Making Test* besteht aus zwei Subtests. In dem ersten Subtest, Teil A, müssen auf einem Blatt Kreise, die von 1 bis 25 nummeriert sind, so schnell wie möglich in der richtigen Reihenfolge mit einer Linie verbunden werden. Bei Teil B befinden sich in den Kreisen sowohl die Zahlen von 1 bis 13 als auch die Buchstaben von A bis L. Die Kreise müssen ebenfalls mit einer Linie verbunden werden, wobei die aufeinanderfolgenden Zahlen und Buchstaben immer alternieren sollen (1-A-2-B-3-C..., usw.). Die dafür benötigte Zeit bildet den relevanten Parameter. Auf mögliche Fehler wird der Proband hingewiesen, worauf er bei dem letzten richtigen Kreis wieder neu beginnt, während die Zeit weiterläuft.

Für die Exekutivfunktionen ist lediglich Test B (TMT-B) von Bedeutung, welcher die Fähigkeit, einen Aufmerksamkeitswechsels durchzuführen, misst, weshalb nur dieser in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt wurde.

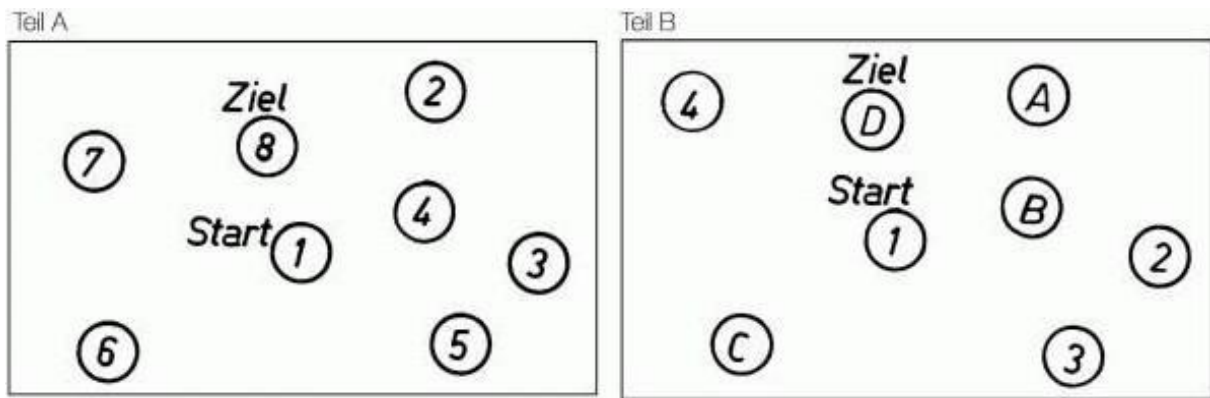












Abbildung 3: Beispiel aus *Trail Making Test*, Teil A und Teil B (aus: Hilger und Kasper *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2002; 3 (4): 17-22)

Farb-Wort-Interferenztest (FWIT; Stroop 1935; deutsche Version: Bäumlner 1985):

Der Farb-Wort-Interferenztest untersucht vor allem die Faktoren kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, selektive Aufmerksamkeit und Reaktionsinhibition. Er besteht aus drei Subtests: dem Farbwortlesen, dem Farbstrichbenennen und der Interferenzliste. Beim Farbwortlesen werden die Proband*innen aufgefordert, die in ungeordneter Reihenfolge, immer wiederkehrenden, schwarz geschriebenen Wörter Blau, Rot, Gelb und Grün vorzulesen. Beim Farbstrichbenennen sollen ebendiese Farben anhand von Farbbalken bestimmt werden. Beim letzten Untertest, der Interferenzliste, stimmen die Farben, in denen die Farbwörter geschrieben standen, nicht mit der Bedeutung der Wörter überein. Die Interferenzleistung besteht darin, die Farbe der Schrift zu nennen und nicht das geschriebene Wort vorzulesen.

Für unsere Studie haben wir die benötigte Zeit für die Interferenzliste (Benennungsleistung in Sekunden; INT) als maßgebliches Kriterium herangezogen. Die begangenen Fehler wurden nicht separat ausgewertet. Sie sind jedoch indirekt eingeflossen, da die Proband*innen bei der Bearbeitung der Interferenzliste nach fünf Fehler in Folge wieder beim ersten fehlerhaft genannten Wort beginnen sollten, während die Zeit weiterlief. Zudem wurde eine von der Benennungsgeschwindigkeit bereinigte Interferenzleistung (T-SEL) errechnet. Sie wird in T-Werten abgelesen.

ROT	BLAU
GRÜN	GELB
ROT	ROT
BLAU	GRÜN
GELB	GELB

GELB	ROT
BLAU	GELB
GRÜN	ROT
BLAU	GELB
ROT	GRÜN

Abbildung 4: Beispiele aus dem Farb-Wort-Interferenztest, nach Bäumler (1985)

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann und Fimm 1989; Version 1.7 © Vera Fimm/Psychologische Testsysteme):

Bei der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung handelt es sich um ein computergestütztes Verfahren mit zwölf Subtests, die einem differenzierten Erkennen von Aufmerksamkeitsstörungen dienen. Dabei zeichnet sie sich durch eine niedrige Komplexität der Testverfahren aus, wodurch eine Beeinträchtigung durch andere Defizite motorischer oder kognitiver Natur relativ gut ausgeschlossen werden können. Für diese Arbeit wurden die beiden Untertests gewählt, die eine exekutive Kontrolle der Aufmerksamkeit erfordern.

Geteilte Aufmerksamkeit:

Dieser Untertest stellt eine klassische Dual-Task-Aufgabe dar, bei der durch die gleichzeitige Bearbeitung von zwei Aufgaben („*dual-task*“) die Fähigkeit zum Aufmerksamkeitswechsel geprüft wird. Dem/Der Proband*in werden Reize in zwei verschiedenen Qualitäten, visuell und akustisch, dargeboten, wobei beide beachtet und verfolgt werden müssen. Auf einem definierten Feld leuchten Kreuze auf, die in unregelmäßigen Abständen ein Quadrat bilden. Dies stellt den relevanten Reiz dar, der den/die Proband*in veranlassen soll, so schnell wie möglich eine Taste zu drücken. Gleichzeitig wird eine alternierende Sequenz aus einem hohen und einem tiefen Ton abgespielt. Tritt zweimal hintereinander der gleiche Ton auf, so stellt dies wiederum einen Auslöser zum Tastendruck dar. Es wurden insgesamt 200 akustische und 100 optische Reize dargeboten. Um die Daten zu reduzieren, wurden folgende, relevanten Parameter ausgewertet:

- Median der Reaktionszeit (RZ)
- *dPrime*

Dabei wurde das aus der Signalentdeckungstheorie abgeleitete Sensitivitätsmaß *dPrime*, wie bei Macmillan und Creelman (2005) empfohlen, nach den aufgeführten Formeln berechnet.

Auslasser > 0, Treffer = Richtige / (Richtige + Auslasser),

Auslasser = 0, Treffer = (Richtige – 0.5) / (Richtige + Auslasser),

Fehler > 0, falscher Alarm = Fehler / (Fehler + Gesamtzahl der Reizdarbietungen – Richtige – Auslasser – Fehler),

Fehler = 0, falscher Alarm = 0.5 / (Fehler + Gesamtzahl der Reizdarbietungen – Richtige – Auslasser – Fehler),

$dPrime = z\text{-Wert (Treffer)} - z\text{-Wert (falscher Alarm)}$. Wobei die z-Werte bei SPSS standardisierte Werte sind, die zu der Fläche der Normalverteilungskurve gehören. Sie geben das Verhältnis der Antwort zur Gesamthäufigkeit an (Bühl und Zöpfen 2002).

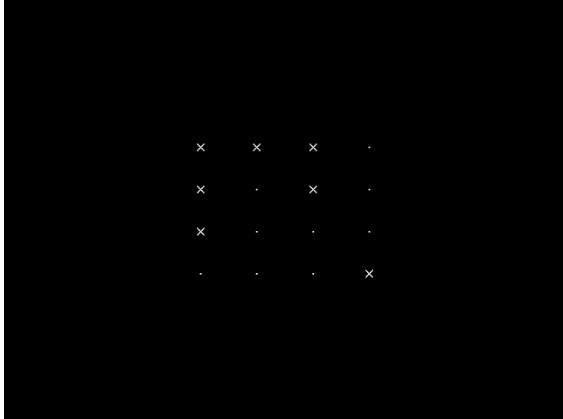


Abbildung 5: Screenshot: Geteilte Aufmerksamkeit, unkritischer Stimulus (Zimmermann und Fimm 1989; Version 1.7 © Vera Fimm/Psychologische Testsysteme)

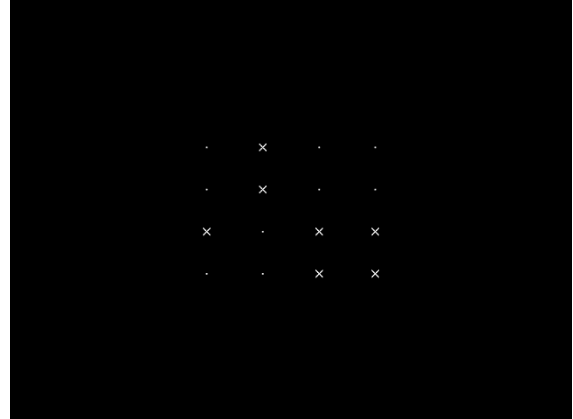


Abbildung 6: Screenshot: Geteilte Aufmerksamkeit, kritischer Stimulus (Zimmermann und Fimm 1989; Version 1.7 © Vera Fimm/Psychologische Testsysteme)

Go/NoGo:

Getestet wird hier die Fertigkeit der Reizselektion relevanter Stimuli sowie die Reaktionsinhibition irrelevanter Stimuli.

Bei diesem Untertest wurden zwei aus fünf Mustern als relevant definiert und dem/der Proband*in präsentiert. Daraufhin wurden die Muster hintereinander in einer zufälligen Folge auf dem Bildschirm abgespielt. Der Proband sollte immer dann so schnell wie möglich auf eine Taste drücken, wenn eines der beiden relevanten Muster auftauchte. Die dargebotenen Reize betragen 50.

Die relevanten Parameter waren hierbei:

- Median der Reaktionszeit (RZ),

- *dPrime*, das wiederum nach oben genannter Formel berechnet wurde.

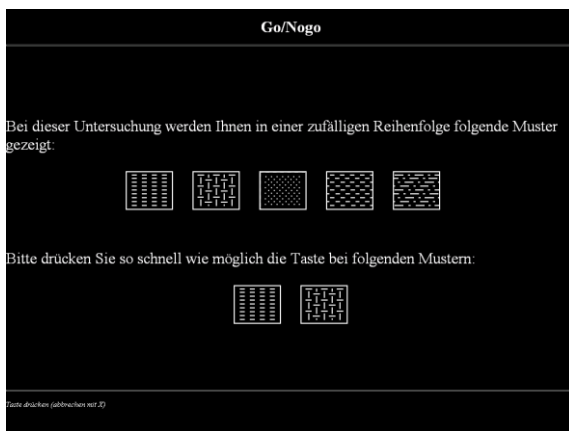


Abbildung 7: Screenshot: *Go/NoGo*, Präsentation der relevanten und irrelevanten Muster und Anleitung zur 1989, Version 1.7 © Vera Fimm/Psychologische Testsysteme)

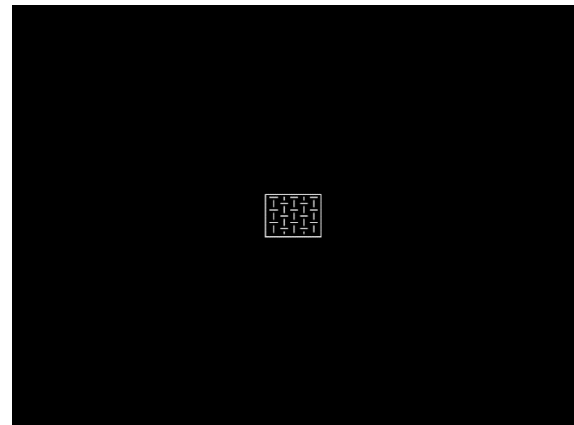


Abbildung 8: Screenshot: *Go/NoGo*, kritischer Stimulus (Zimmermann und Fimm 1989, Version 1.7 © Vera Fimm/Psychologische Testsysteme)

4.3.2 Einmalig erhobener Test zur Erhebung der Intelligenz

Im Anschluss an die erste Testung wurden einmalig Tests erhoben, mit denen ein basales Leistungsprofil der Proband*innen erstellt wurde. In unserer Studie wurde lediglich der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT; Lehrl 1991) herangezogen.

Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B; Lehrl 1991):

Beim Mehrfachwahl-Wortschatz-Test wird zeilenweise ein existierendes Wort unter vier sinnlose Wörter gemischt (z.B. Kirse - Sirke - Krise - Krospe - Serise). Insgesamt gibt es 37 Zeilen, bei denen der Schwierigkeitsgrad langsam ansteigt. Der Proband wird aufgefordert, aus jeder Zeile das sinnvolle Wort heraus zu filtern und im Zweifelsfall dasjenige zu nehmen, welches am ehesten nach einem real existierenden Wort klingt.

Dieser Test soll die allgemeine, kristalline Intelligenz eines Menschen bestimmen. Er scheint dabei relativ unbeeinflusst vom Krankheitsgeschehen zu bleiben und soll so ein prämorbidest Intelligenzniveau bestimmen, das allerdings vom Bildungs- und Ausbildungsgrad des Proband*innen abhängt.

4.4 Testsystem

Für die Tests *Continuous Performance Test - Identical Pairs* und die Tests der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung wurde ein Computer verwendet mit den folgenden Systemen:

Verwendete Hardware: Eingesetzt wurde ein IBM-kompatibler PC mit Intel Pentium-I-Prozessor und einer Taktfrequenz von 120 MHz. Daran angeschlossen waren ein 17" Kathodenstrahl-Röhrenmonitor, der mit einer Bildwiederholfrequenz von 60 Hz betrieben wurde, sowie eine PS/2-Tastatur.

Verwendete Software: Als Betriebssystem wurde MS-DOS 5 Microsoft Disk Operation System (Version 6.22, Microsoft Deutschland GmbH, Konrad-Zuse-Straße 1, 85716 Unterschleißheim) verwendet.

Das Betriebssystem MS-DOS ermöglichte eine sehr genaue Zeiterfassung, da nicht um die Prozessorleistungen konkurriert wird, wie es bei Multitasking-Betriebssystemen (wie beispielsweise MS-Windows, Linux, MacOS) geschieht. Zwar kommt es unter MS-DOS zu einer Zeitverzögerung aufgrund der Mechanik der Tasten und der Signalübertragung zum Prozessor, diese sind allerdings minimal und belaufen sich auf durchschnittlich 18,5 ms ($\sigma = 2,2$ ms) (Beringer 2000).

4.5 Bestimmung von Serumnikotin und Serumcotinin

Vor jeder Testung wurden 20 ml Blut entnommen, welches dann zehn Minuten bei einer Umdrehungszahl von 3000 U/min zentrifugiert wurde. Das so gewonnene Serum wurde abpipettiert und in einem Gefrierschrank bei -20° Celsius gelagert. Ausgewertet wurden die Proben gleichzeitig im Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben, Institut für Toxikologie - Klinische Toxikologie und Giftnotruf Berlin.

Zur Anwendung kam das Verfahren der Gaschromatographie, das der Auftrennung von Stoffgemischen durch Verteilung in eine stationäre und eine mobile Phase dient. Die Stoffe müssen dabei spätestens bei 400° Celsius verdampfen. Als Trägergas wurde Helium eingesetzt. Analysiert wurden die Substanzen mittels eines Massenspektrometers. Er besteht aus einer Ionenquelle, in der die gasförmigen Moleküle ionisiert werden, einem Massenanalysator, der die Ionen hinsichtlich ihres Masse-Ladungszahl-Verhältnisses auftrennt, und einem Detektor, der die Intensität der erzeugten Ionen misst.

Verwendetes Gerät und seine Eigenschaften:

Die Bestimmungsmethode wurde auf einem Gaschromatographen GC-2010 mit Massenspektrometrie-Kopplung QP210 (GC/MS) von der Firma Shimadzu neu installiert und validiert.

Bestimmungsgrenzen:	Nikotin: 3,3 ng/ml; Cotinin: 6,8ng/ml
Säule:	Agilent Ultra 1 12,5m x 0,2 mm, Fildicke 0.33 μ m
Injektionsvolumen:	1 μ l
Flussrate:	1ml/min Helium

Variationskoeffizienten von 6fach-Bestimmungen:

Nicotin:	21,6ng/ml:	11%	und	71,0ng/ml	3,51%
Cotinin:	227ng/ml:	2,66%	und	468ng/ml:	3,91%

Externe Kontrollproben standen nur für Cotinin zur Verfügung.

4.6 Drogenscreening im Urin

Vor der ersten Testsitzung erfolgte ein Drogenscreening (Mahsan-Kobi/DOA®4-Schnelltest, MAHSAN® Diagnostika Vertriebsgesellschaft mbH, 21453 Reinbek.) zum qualitativen Nachweis von Amphetamin (Grenzwert von 1.000 ng/ml AMP), Cocain (Grenzwert von 300 ng/ml COC), Opiaten (Grenzwert von 300 ng/ml OPI) und Cannabis (Grenzwert von 50 ng/ml THC) im Urin. Mittels Immunchromatographie-Technik wird eine eventuell im Urin enthaltene Droge (oder ihr Metabolit) über das Fehlen einer roten Linie nachgewiesen.

4.7 Fallzahlplanung

Aufgrund des beträchtlichen Aufwands, der auch den Proband*innen abverlangt wird, wurde eine Fallzahl von ca. 35 schizophrenen und 35 gesunden Raucher*innen angestrebt. Vergleichbare Studien arbeiteten mit ähnlichen, oft auch deutlich geringeren Fallzahlen (Sacco et al. 2005, Beck et al. 2015, Boggs et al. 2018). Wegen der oben beschriebenen Ausschlüsse (elf schizophrene und vier gesunden Raucher*innen) verblieben 26 schizophrene und 34 gesunde Raucher*innen im Alter zwischen 20 und 61 (40 Männer, 19 Frauen) in der Studie. Das geplante statistische Verfahren war das einer multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) mit Messwiederholungen. Da jeweils nur die Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten, bzw. der zweiten und der dritten Testung relevant sind, handelt es sich für die Fallzahlplanung um ein Design mit zwei Messwiederholungen. Bei einer statistischen Power von 0,8 und einem Signifikanzniveau von 0,5 werden für eine MANOVA mit zwei Messwiederholungen und zwei Gruppen nach dem Test (G*Power) (Faul et al. 2009) eine Anzahl von 66 Proband*innen für den signifikanten Nachweis eines Effekts von $f=0,25$ ($\eta^2=0,0588$) empfohlen. Dies entspricht einem kleinen bis mittleren Effekt. Diese Fallzahl konnte aufgrund der nötigen Ausschlüsse von Teilnehmern nicht ganz erreicht werden. Mit 59 Proband*innen erzielten wir eine statistische Power von ca. 0,75 bei beibehaltener Effektstärke im kleinen bis mittleren Bereich. Um mit den 59 eingeschlossenen Proband*innen bei einer Power von 0,8 ein Signifikanzniveau von 0,5 Effekte nachweisen zu können, müssen diese ($f=0,27$, $\eta^2=0,068$) einem kleinen mittleren Effekt entsprechen. Als Korrelationseffizient wurde, nach Untersuchung der Korrelationen zwischen den Ergebnissen der ersten und zweiten Testung abgeschätzt, gemittelt

0,5 eingesetzt. Für die Untersuchung der Testergebnisse der TAP können mit einer Proband*innenanzahl von 29, bei einer beibehaltenen Power von 0,8 und einem Signifikanzniveau von 0,5 nur mittlere bis große Effekte ($f=0,38$, $\eta^2= 0,126$) nachgewiesen werden.

4.8 Statistische Auswertung:

Es wurde eine computergestützte Auswertung der Daten mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (*Statistical Package for Social Sciences, Version 23.0*) durchgeführt.

Zuerst wurden die Daten anhand ihrer Gruppenzugehörigkeit nach ihren soziodemographischen Charakteristika und ihren Ergebnissen in dem Intelligenztest, Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test, verglichen. Dazu wurde bei nominalen Variablen der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, für den Vergleich von ordinalskalierten Variablen bei fehlender Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test (MWU) herangezogen.

Bei der Gruppe der schizophrenen Raucher*innen wurden zudem deskriptive, statistische Verfahren angewandt, um z.B. die Werte für prozentuale Verteilung, Mittelwert und Standardabweichung der Medikation (gemessen über CPZ-Äquivalente) und der Psychopathologie (gemessen über die PANSS (Kay, Fiszbein und Opler 1987)) zu berechnen. Da die Untergruppe der an der TAP-teilnehmenden Proband*innen ca. 50 % des Gesamtkollektivs ausmachte, wurden die Probandengruppen der an der TAP teilnehmenden Proband*innen zusätzlich deskriptiv charakterisiert.

Bei den verbleibenden 59 Proband*innen fehlten bei zehn Proband*innen einzelne Werte: Nikotin und Cotinintestungen der ersten oder dritten Testung sowie einmal der PANSS. Bei keinem/keiner Proband*in fehlten mehr als vier Werte, wobei dieser Höchstwert auch nur einmalig vorkam. Die fehlenden Werte waren jeweils nicht auf die Proband*innen zurückzuführen (*missing completely at random*). Es wurde daher in diesen Fällen ein paarweiser Fallausschluss durchgeführt. Die Anzahl der Proband*innen bzw. die Fehler der Freiheitsgrade wurden bei jeder Berechnung angegeben. Die Proband*innen, die aufgrund fehlender Tests ausgeschlossen wurden, unterscheiden sich nicht systematisch von der Gesamtstichprobe.

Zur Untersuchung der Testergebnisse unter Normalbedingung wurde ein einfaktorielle Multivarianzanalyse (MANOVA) durchgeführt. Zwar waren die Werte nicht durchgehend normalverteilt, aber es ist von einer Robustheit des Verfahrens gegenüber Verletzungen der Normalverteilung bei ungefähr gleich großen Gruppen auszugehen (Andy Field 2013; Beyer und Bühner 2010). Dabei wurden, wegen der deutlich unterschiedlichen Probandenanzahl,

getrennte Modelle für die Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT und für die Tests der TAP, Geteilte Aufmerksamkeit und *Go/NoGo*, berechnet. Für das letztere Modell ist, wie oben beschrieben, eine deutliche geringere statistische Power anzunehmen. Zur Identifikation von Störfaktoren wurden in Voranalysen bei metrisch skalierten Variablen Spearman-Korrelationen, bei kategorialen Einteilungen der Mann-Whitney-U-Test bzw. Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Entschieden wurde nach Signifikanz und Effektstärkemaß. Auf dieser Grundlage wurden Kovariaten eingeführt. Ob sich Krankheitsausprägung und -dauer innerhalb der Gruppe der schizophrenen Raucher*innen negativ auf die Leistungen in den Tests auswirkte, wurde in multivariaten Analysen untersucht, in denen der vermutete Einflussfaktor als Kovariate eingesetzt wurde.

Post-hoc wurden bei signifikanten Ergebnissen einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt. Bei Verletzungen der Sphärizität wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur vorgenommen. Die Ergebnisse der ANOVAs wurden Bonferroni-korrigiert.

Die Veränderungen über den Testverlauf hinweg, wurde mit dem Verfahren einer einfaktoriellen MANOVA mit Messwiederholungen durchgeführt. Dabei wurde jeweils nur die Veränderungen von Normalbedingung (T1) zu Nikotinkarenz (T2) und von Nikotinkarenz (T2) zu Wiederaufnahme des Rauchens (T3) untersucht. Auch hier wurden die für das Gesamtkollektiv sich schon unter Normalbedingung als relevant erwiesenen Kovariaten eingesetzt. Zur Untersuchung, ob sich bei den schizophrenen Raucher*innen Krankheitsausprägung (gemessen mit PANSS), Erkrankungsdauer und Höhe der Medikation (in CPZ-Äquivalente) negativ auf den Verlauf auswirkte, wurden verschiedene Multivarianzanalysen mit Messwiederholungen durchgeführt, in denen der Einflussfaktor als Kovariate eingesetzt wurde. Um die Richtung des Einflusses zu identifizieren, wurden die Einflussfaktoren mit der Differenz der Ergebnisse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten korreliert.

Zuletzt wurden die Rauchgewohnheiten und deren Einfluss auf die Testergebnisse untersucht. Dazu wurden vorerst der Gruppenunterschied in der Höhe der Werte (Serumnikotin, Serumcotinin), später auch die Rauchgewohnheiten und das Ausmaß der Abhängigkeit (gemessen über den Fagerströmtest) verglichen. Zur Untersuchung von nominalen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, für den Vergleich von ordinalskalierten Variablen wurde bei fehlender Normalverteilung der *Mann-Whitney-U-Test* (MWU) angewendet. Die Einflussfaktoren Rauchgewohnheiten und Abhängigkeit wurde anschließend ebenfalls in multivariaten Analysen untersucht, in denen der jeweilige Wert als Kovariate eingesetzt wurde. Dies wurde sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die schizophrenen sowie die gesunden

Rauchergruppen durchgeführt. Zur Analyse von Zusammenhängen von krankheits- und rauchverhaltensbezogenen Parametern wurden Spearman-Korrelationen berechnet.

5. ERGEBNISSE

5.1 Charakteristika der Stichprobe

5.1.1 Soziodemographische Charakteristika

In der folgenden Tabelle sind die soziodemografischen Charakteristika und anamnestische Angaben zur Bildung der gesunden in Vergleich zu den schizophrenen Raucher*innen dargestellt. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht in den Kriterien Geschlecht, Alter, Schulabschluss und Bildungsjahre voneinander.

Soziodemographische Charakteristika									
	Gesamt N = 59		Schizophrene Raucher*innen N = 26		Gesunde Raucher*innen N = 33		p- Wert	df	Effekt- stärke
Geschlecht									
Männer	40	67,8%	19	73,1%	21	63,6%	0,441	1	Cramers V= 0,100
Frauen	19	32,2%	7	26,9%	12	36,4%			
Alter (in Jahren mit SD)	35,15	10,99	35,62	11,39	34,79	10,82	0,748		r=-0,042
Schulabschluss									
Hauptschule	8	13,6%	3	11,6%	5	14,7%	0,624	1	Cramers V= 0,126
Mittlere Reife	21	35,6%	11	42,3%	10	29,4%			
Abitur	30	50,8%	12	20%	18	55,9%			
Bildungsjahre (mit SD)	13,88	2,31	13,44	2,34	14,23	2,25	0,302		r=-0,134

Tabelle 3: Soziodemographische Charakteristika in der Gesamtgruppe. N: Anzahl der Proband*innen, SD: Standardabweichung. Für Geschlecht und Schulabschluss wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet, bei Alter und Bildungsjahren der Mann-Whitney-U-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet. Bei Cramers V entspricht 0,1 einem kleinen, 0,3 einem mittleren und 0,5 einem großen Effekt (Ellis 2010).

Auch in der Untergruppe der zusätzlich an der Testbatterie für Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann und Fimm 1989) teilnehmenden Proband*innen unterscheiden sich schizophrene Proband*innen nicht von den gesunden Kontrollen.

Soziodemographische Charakteristika der an der TAP teilnehmenden Untergruppe									
	Gesamt N = 29		Schizophrene Raucher*innen N = 15		Gesunde Raucher*innen N = 14		p- Wert	df	Effekt- stärke
Geschlecht									
Männer	23	79,3%	13	86,2%	10	71,4%	0,311	1	Cramers V=0,188

Frauen	6	20,7%	2	13,3%	4	28,6%			
Alter (in Jahren mit SD)	37,0	11,48	34,60	10,70	39,57	12,13	0,305		r=-0,190
Schulabschluss									
Hauptschule	4	13,8%	1	6,7%	3	21,4%	0,511	1	Cramers V=0,215
Mittlere Reife	11	37,9%	6	40,0%	5	35,7%			
Abitur	14	48,3%	8	53,3%	6	42,9%			
Bildungsjahre (mit SD)	13,74	2,23	13,83	2,58	13,64	1,86	0,822		r=-0,042

Tabelle 4: Soziodemographische Charakteristika der an der TAP teilnehmenden Untergruppe. N: Anzahl der Proband*innen, SD: Standardabweichung. Für Geschlecht und Schulabschluss wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet, bei Alter und Bildungsjahren der Mann-Whitney-U-Test. Die aufgelisteten Werte wurden auf die letzte angegebene Komma- bzw. Nachkommastelle gerundet. Bei Cramers V entspricht 0,1 einem kleinen, 0,3 einem mittleren und 0,5 einem großen Effekt (Ellis 2010).

Die gesunden Raucher*innen schnitten signifikant besser im Intelligenztest, gemessen mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B; Lehrl 1991)¹ ab als die schizophrenen Proband*innen. In der an der TAP-teilnehmenden Untergruppe wurde der Unterschied nicht signifikant. Eine Übersicht bietet folgende Tabelle.

Unterschiede im Intelligenztest: Mehrfachwahl-Wortschatz-Test					
	Schizophrene Raucher*innen	Gesunde Raucher*innen			
	<i>Median 25/75 Perzentile</i>	<i>Median 25/75 Perzentile</i>	<i>n</i>	<i>p-Wert</i>	<i>r</i>
Alle Proband*innen	104 99,25/113,50	118 105/127	59	0,007	-0,348
TAP-Gruppe	104 100/124	118 105,5/124	29	0,217	-0,236

Tabelle 5: Übersicht der Unterschiede im Intelligenztest Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (Lehrl 1991) TAP-Gruppe: Untergruppe der an der Testbatterie für Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) teilnehmenden Proband*innen. Verwendeter Test: Mann-Whitney-U-Test.

5.1.2 Medikation und Angaben zur Erkrankung der schizophrenen Raucher*innen

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die eingenommenen Antipsychotika, jeweils der zweiten und dritten Generation.

Antipsychotische Medikation der schizophrenen Proband*innen				
	ALLE PROBAND*INNEN		TAP- GRUPPE	
	<i>Anzahl der Proband*innen</i>	<i>Prozent</i>	<i>Anzahl der Proband*innen</i>	<i>Prozent</i>
Amisulprid	3	11,5%	2	13,3%
Aripiprazol	2	7,7%	2	13,3%

¹ Trotzdem wurde der MWT-B nicht als Moderator eingesetzt, da er wie im Abschnitt 5.2.1. folgt signifikant mit dem Alter korrelierte.

Clozapin	4	15,4%	4	26,6%
Quetiapin	2	7,7%	1	6,7%
Olanzapin	5	19,2%	5	27,8
Risperidon	8	30,8%	0	0
Quetiapin + Ziprasidon	1	3,8%	1	6,7%
Clozapin + Risperidon	1	3,8%	0	0

Tabelle 6: Übersicht über eingenommene Antipsychotika.

Die Dosierungen der atypischen Antipsychotika wurden in Chlorpromazin-Äquivalente (CPZ) (CPZ, Benkert und Hippus 2008) umgerechnet. Die Mittelwerte sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Psychiatrische und internistische Begleitmedikation des schizophrenen Probandenkollektivs:

Als Begleitmedikation der Proband*innen bestand eine antidepressive Therapie bei sechs Proband*innen, für die jedoch keine Interaktion mit nikotineren (nAChR) oder muskarineren (mAChR) Acetylcholinrezeptoren bekannt ist. Eine niedrig dosierte Benzodiazepintherapie (Lorazepam, maximal 1,5 mg pro Tag) hatten vier Proband*innen. Weiterhin bestand eine Therapie mit Carbamazepin bei einem Proband*innen und mit Natriumvalproat bei zwei weiteren Proband*innen.

Krankheitsverlauf und Ausprägung:

Erstmanifestationsalter und Erkrankungsdauer wurden anamnestisch erfasst und können folgender Tabelle entnommen werden.

Krankheitsbezogenen Kennwerte der schizophrenen Proband*innen				
	GESAMTE GRUPPE		TAP- GRUPPE	
	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>
CPZ-Äquivalente	443,38	256,96	549,07	234,91
Erstmanifestation der Schizophrenie	27,81	10,334	26,27	6,72
Erkrankungsdauer in Jahren	7,81	7,24	8,33	7,30

Tabelle 7: Übersicht über krankheitsbezogene Kennwerte der schizophrenen Proband*innen. SD: Standardabweichung.

Zur Erfassung der Krankheitsausprägung wurde die *Positiv And Negativ Syndrome Scale* (PANSS; Kay, Fiszbein und Opler 1987) verwendet. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht der PANSS-Ergebnisse sowohl in der gesamten Gruppe der schizophren Erkrankten als auch in der Untergruppe, der an der TAP teilnehmenden schizophren Erkrankten.

Übersicht über die Krankheitsausprägung mit PANSS aller teilnehmenden schizophrenen Proband*innen								
	GESAMTE GRUPPE				TAP-GRUPPE			
	<i>N</i>	<i>Minimum/</i>	<i>Median</i>	<i>Quartile</i>	<i>N</i>	<i>Minimum/</i>	<i>Median</i>	<i>Quartile</i>

		<i>Maximum</i>		<i>25/75</i>		<i>Maximum</i>		<i>25/75</i>
PANSS (+)	25	7/20	11	9,5/13,5	15	7/20	10	9/11
PANSS (-)	25	8/22	18	14,5/19	15	8/22	18	11/18
PANSS (allg.)	25	17/45	29	24/33	15	17/45	28	22/35

Tabelle 8: Übersicht der PANNS in der Gruppe der Schizophrenen. N: Anzahl der Proband*innen.

5.2 Unterschiede zwischen den Gruppen unter Normalbedingung unter Berücksichtigung soziodemographischer und krankheitsbezogener Einflussfaktoren

Zur Untersuchung der Unterschiede der Testergebnisse unter Normalbedingung (T1) wurde zuerst eine einfaktorielle Multivarianzanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse der Tests *Continuous Performance Test - Identical Pairs* (CPT-IP, Campbell 1991), *Trail Making Test B* (TMT-B; Reitan et al. 1955, 1974) und Farb-Wort-Interferenztest (FWIT; J.R. Stroop 1935; Bäuml 1985) während der ersten Testsitzung unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen in der MANOVA signifikant mit einem großen Effekt: $F(5;53)=5,78$, $p<0,001$, partielles $\eta^2=0,353$. Auch in den sich anschließenden Bonferroni-adjustierten univariaten Analysen der Einzeltests wurden für fast alle Parameter signifikante Unterschiede festgestellt. Im Test CPT-IT ergaben sich für *dPrime*: $F(1;57)=9,736$, $p=0,003$, partielles $\eta^2=0,146$, für *Hits*: $F(1;57)=15,375$, $p<0,001$, partielles $\eta^2=0,212$. Für den Test TMT-B ergab sich $F(1;57)=5,549$, $p=0,022$, partielles $\eta^2=0,089$. Beim FWIT zeigte sich ein Gruppenunterschied nur im INT ($F(1;57)=7,419$, $p=0,009$, partielles $\eta^2=0,115$) nicht im T-SEL ($F(1;57)=3,099$, $p=0,084$, partielles $\eta^2=0,052$).

Für die TAP-Tests, Geteilte Aufmerksamkeit und *Go/NoGo*, war der Unterschied nicht signifikant, der gemessene Effekt war allerdings groß: $F(4;24)=1,632$, $p=0,199$, partielles $\eta^2=0,214$.

Wie den folgenden Abbildungen zu entnehmen ist, war zu allen Zeitpunkten die Kontrollgruppe den schizophrenen Raucher*innen überlegen. Bei den schizophrenen Proband*innen findet sich meist eine etwas höhere Streuung und gerade in den Werten TMT-B und INT des FWITs auch Ausreißer.

Darstellung der Testergebnisse zum ersten Testzeitpunkt:

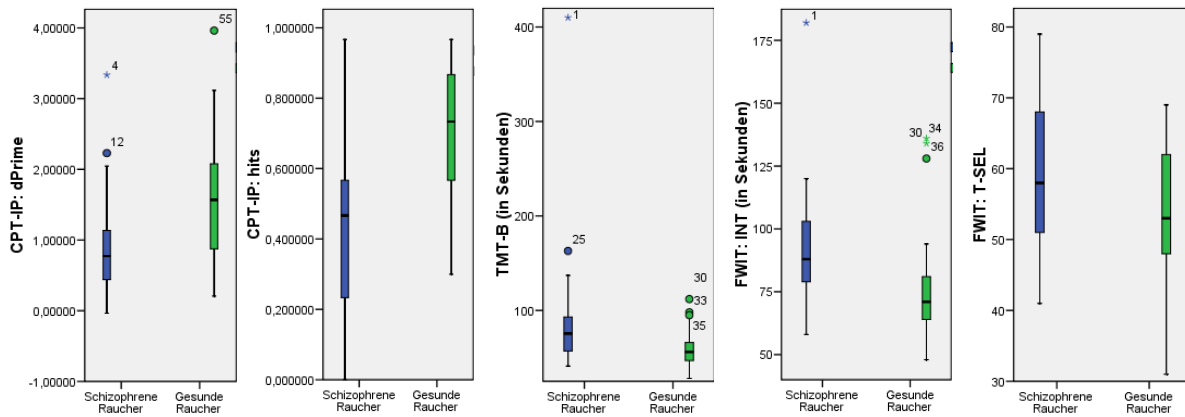


Abbildung 9: Boxplots der Ergebnisse zu T1 der Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT

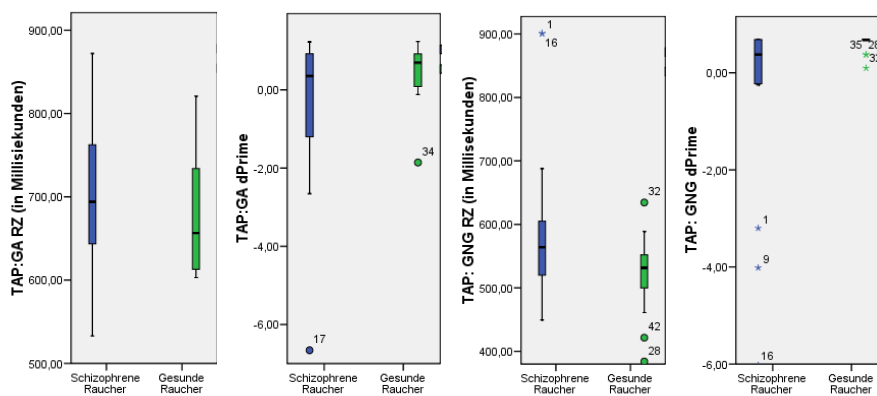


Abbildung 10: Boxplots der Ergebnisse zu T1 der Tests der TAP

5.2.1 Identifikation möglicher Einflussfaktoren zum Testzeitpunkt 1

Es wurden mögliche Kovariaten untersucht. Dazu wurden in Voranalysen Zusammenhänge aller abhängigen Variablen des Gesamtkollektivs zum Testzeitpunkt 1 mit vermuteten Störfaktoren mit nichtparametrischen Tests bei fehlender Normalverteilung untersucht. Dies wurde jeweils für alle Proband*innen nur mit den Parametern der Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT untersucht, da bei diesen Tests eine höhere Fallzahl vorlag als bei den Tests der TAP. Die Rückschlüsse aus den Ergebnissen wurde auch für die Tests der TAP verallgemeinert.

Der Einfluss des Geschlechts auf die abhängigen Variablen zum Zeitpunkt 1 wurde mithilfe des *Mann-Whitney-U-Tests* geprüft. Dabei zeigte sich, wie folgender Tabelle zu entnehmen ist, kein signifikanter Zusammenhang, die Effektstärken zeigten kleine bis mittlere Effekte. Das Geschlecht wurde daher nicht als Kovariate eingeführt.

Unterschiede in den Testergebnissen zu T1 zwischen Männern und Frauen				
	Frauen Mittelwerte+/- SD	Männer Mittelwerte+/- SD	r	p
CPT-IP: dPrime	1,1248+/- 0,9073	1,3308+/- 0,8553	0,31	0,273
CPT-IP: Hits	0,5261+/- 0,2363	0,6042+/- 0,2538	0,34	0,175
TMT-B	61,16+/-18,54	78,10+/-61,15	-0,13	0,314
FWIT: INT	74,89 +/- 14,90	86,83 +/- 26,99	0,20	0,119
FWIT: T-SEL	58,16 +/-9,32	55,38 +/- 10,30	0,10	0,521

Tabelle 9: Unterschiede zu T1 zwischen Männern und Frauen. r: Effektstärke, SD: Standardabweichung.

Des Weiteren wurde das Alter (in Jahren) mit den abhängigen Variablen mittels Spearman-Korrelation untersucht. Hier fanden sich deutliche signifikante Zusammenhänge in fast allen abhängigen Variablen mit mittleren bis starken Effekten.

Zusammenhänge zwischen Alter in Jahren und den Ergebnissen der Test CPT-IP, TMT-B und FWIT zu T1			
	N	p	rho
CPT Hits	59	0,032	-0,279
CPT dPrime	59	0,037	-0,272
TMT-B	59	0,008	-0,344
INT	59	0,003	0,278
T SEL	59	0,173	-0,180

Tabelle 10: Ergebnisse der Spearman-Korrelationen zwischen Alter in Jahren und den Ergebnissen der Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT zu T1. Fett geschrieben sind signifikante p-Werte und Korrelationskoeffizienten rho, die mindestens einem mittleren Effekt entsprechen.

Entgegen unserer Vermutung zeigten sich in einer Spearman- Korrelation nur ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des Intelligenztests Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B) und den abhängigen Variablen zum ersten Testzeitpunkt, im Parameter INT (Interferenzzeit in Sekunden) des FWITs der ersten Testung. In der Rangkorrelation zeigten sich signifikante Zusammenhänge der Bildungsjahre mit INT des FWIT. Diese werden in der folgenden Tabelle dargestellt. Auch hier werden nur die Ergebnisse in den Tests CPT-IP, TMT-B und FWIT berichtet

Zusammenhänge zwischen Intelligenztest MWT-B und den Ergebnissen der Test CPT-IP, TMT-B und FWIT zu T1						
	Bildungsjahre			MWT-B		
	N	p	rho	N	p	rho
CPT Hits	59	0,357	0,122	59	0,533	0,083
CPT dPrime	59	0,354	0,123	59	0,693	0,052
TMT-B	59	0,124	-0,203	59	0,279	-0,143
INT	59	0,023	-0,295	59	0,005	-0,363
T-SEL	59	0,947	0,009	59	0,529	-0,84

Tabelle 11: Ergebnisse der Spearman-Korrelationen zwischen Bildungsjahren, bzw. den Ergebnissen im MWT-B und den Ergebnissen der Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT. Fett geschrieben sind signifikante P-Werte und Korrelationskoeffizienten rho, die mindestens einem mittleren Effekt entsprechen.

Da die Bildungsjahre und der MWT-B signifikant mit mittlerer Effektstärke korrelieren ($\rho=0,302$, $p=0,020$), konnten nicht beide als Kovariaten aufgenommen werden. Der MWT korreliert signifikant mit dem Alter ($\rho=0,312$, $p=0,016$, $n=59$), hingegen nicht Bildungsjahre und Alter in Jahren ($\rho=-0,104$, $p=0,431$, $n=59$). Daher wurden die Faktoren Alter in Jahren und Bildungsjahre als Kovariaten eingeführt.

5.2.2 Untersuchung der Gruppenunterschiede zum Testzeitpunkt 1 unter Berücksichtigung der Kovariaten Alter und Bildungsjahre

Die Ergebnisse der Tests CPT-IP, TMT-B, und FWIT während der ersten Testsitzung zeigten sich in der MANCOVA mit den Kovariaten Alter in Jahren und Bildungsjahren signifikant unterschiedlich. Der Effekt wurde durch Hinzunahme der Kovariaten leicht verstärkt und war weiterhin signifikant (siehe Tabelle 12). Bei den Tests Geteilte Aufmerksamkeit und *Go/NoGo* wurden durch die Kontrolle der Einflussfaktoren Alter und Bildung die Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant bei einem zunehmenden Effekt.

Unterschiede zwischen schizophrenen und gesunden Raucher*innen in den Testergebnissen zu T1						
		<i>F</i>	<i>df</i>	<i>Fehler df</i>	<i>p</i>	<i>partielles η^2</i>
CPT-IP, TMT-B, FWIT	Konstante	23,370	5	51	<0,001	0,696
	Bildungsjahre	1,450	5	51	0,223	0,124
	Alter in Jahren	3,125	5	51	0,015	0,235
	Gruppe	5,690	5	51	<0,001	0,358
TAP	Konstante	12,012	4	22	<0,001	0,686
	Bildungsjahre	0,297	4	22	0,877	0,51
	Alter in Jahren	4,329	4	22	0,010	0,440
	Gruppe	2,839	4	22	0,049	0,340

Tabelle 12: Ergebnisse der MANCOVA zu T1 mit Kovariaten Bildungsjahre und Alter. Verwendeter Test Pillai-Spur.

5.2.3 Identifikation krankheitsbezogener Einflussfaktoren auf die Testergebnisse zur Normalbedingung

Innerhalb der Gruppe der schizophrenen Raucher*innen wurden mögliche Einflüsse auf die Testergebnisse untersucht.

Zuerst wurde der Einfluss der Krankheitsausprägung überprüft. Dazu wurden vorerst Rangkorrelationen mit den PANSS-Ergebnissen und den Testergebnissen der Tests CPT-IP, TMT-B und FWIT zum Testzeitpunkt 1 durchgeführt.

Zusammenhänge zwischen PANSS- Werten und den Ergebnissen der Test CPT-IP, TMT-B und FWIT zu T1				
	<i>Abhängige Variable</i>	<i>N</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>
PANSS-Positiv	CPT-IP <i>dPrime</i>	25	0,253	-0,237
	CPT-IP <i>Hits</i>	25	0,250	-0,239
	TMT-B	25	0,509	0,139
	INT	25	0,804	0,052
	T SEL	25	0,967	0,009
PANSS-Negativ	CPT-IP <i>dPrime</i>	25	0,887	0,030
	CPT-IP <i>Hits</i>	25	0,722	-0,075
	TMT-B	25	0,772	0,061
	INT	25	0,881	0,032
	T SEL	25	0,642	0,098
PANSS -Allgemein	CPT-IP <i>dPrime</i>	25	0,692	-0,083
	CPT-IP <i>Hits</i>	25	0,750	-0,067
	TMT-B	25	0,684	-0,86
	INT	25	0,422	-0,168
	T SEL	25	0,550	0,125

Tabelle 13: Ergebnisse der Spearman-Korrelation zwischen PANSS-Werten und Testergebnissen.

Wie zu erwarten war, zeigte sich auch im multivariaten Verfahren kein Einfluss der Krankheitsausprägung auf die Testergebnisse. Ein Einfluss der PANSS-Positiv-Werte konnte weder auf die Ergebnisse der Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT ($F(5;19)=0,500$, $p=0,773$, partielles $\eta^2=0,116$) noch auf die TAP ($F(4;10)=0,471$, $p=0,756$, partielles $\eta^2=0,159$) beobachtet werden. Ebenso wenig konnte ein Einfluss der PANSS-Negativ-Werte auf die Ergebnisse der Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT ($F(5;19)=0,342$, $p=0,881$, partielles $\eta^2=0,083$) oder die TAP ($F(5;19)=0,223$, $p=0,919$, partielles $\eta^2=0,082$) ermittelt werden. Gleichermäßen fand sich auch kein Einfluss der PANSS-Allgemein-Werte auf die Testbatterie CPT-IP, TMT-B, FWIT ($F(5;19)=0,841$, $p=0,537$, partielles $\eta^2=0,181$) oder die TAP ($F(4;10)=0,104$, $p=0,977$, partielles $\eta^2=0,041$).

Zusammenhänge zwischen Erkrankungsdauer, CPZ-Äquivalenten und den Ergebnissen der Test CPT-IP, TMT-B und FWIT zu T1				
	<i>Abhängige Variable</i>	<i>N</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>
Erkrankungsdauer (in Jahren)	CPT-IP <i>dPrime</i>	26	0,238	-0,245
	CPT-IP <i>Hits</i>	26	0,574	-0,118
	TMT-B	26	0,823	0,047
	INT	26	0,324	-0,206
	T SEL	26	0,252	-0,238
CPZ-Äquivalente	CPT-IP <i>dPrime</i>	26	0,448	0,155
	CPT-IP <i>Hits</i>	26	0,029	0,427
	TMT-B	26	0,197	-0,262
	INT	26	0,153	-0,289
	T SEL	26	0,796	0,053

Tabelle 14: Ergebnisse der Spearman-Korrelationen zwischen Erkrankungsdauer und den Testergebnissen.

Auch der Einfluss der Erkrankungsdauer (in Jahren) wurde in einem multivariaten Modell überprüft. Hier zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der CPT-IP, TMT-B, FWIT ($F(5;20)=1,676$, $p=0,186$, partielles $\eta^2=0,295$) und der Erkrankungsdauer. Hingegen zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Ergebnisse der TAP ($F(4;10)=4,829$, $p=0,020$, partielles $\eta^2=0,659$). Signifikant zeigte sich dieser in der Post-hoc-Analyse nur in der RZ des Tests *Go/NoGo* ($F(1;14)=20,509$, $p=0,001$, partielles $\eta^2=0,612$). Hier ergab sich eine positive Spearman-Korrelation ($\rho=0,521$, $p=0,047$). Je länger also die Erkrankungsdauer, desto länger die Reaktionszeit im Test *Go/NoGo*.

Auch der Einfluss der Höhe der CPZ-Äquivalente wurde in einem multivariaten Modell überprüft. Es gab für das MANCOVA-Modell mit den Tests CPT-IP, TMT-B und FWIT keinen signifikanten Einfluss der CPZ-Äquivalente auf die Testergebnisse ($F(5;20)=2,058$; $p=0,114$; partielles $\eta^2=0,340$). Ebenso wenig konnte in einer weiteren MANCOVA ein signifikanter Einfluss der CPZ-Werte auf die Testergebnisse der TAP gefunden werden: $F(4;10)=2,037$, $p=0,165$, partielles $\eta^2=0,449$.

5.3 Unterschiede im Verlauf über die Testzeitpunkte - im Gesamtkollektiv sowie auch unter Berücksichtigung des Gruppenunterschieds

Die folgenden Grafiken veranschaulichen die Veränderungen innerhalb der einzelnen Testparameter über den gesamten Zeitverlauf in beiden Gruppen. Es ist dabei ersichtlich, dass die beiden Linien (schizophrene Raucher*innen und gesunde Raucher*innen) bei den Testparametern des CPT-IPs und des FWITs weitgehend parallel verlaufen. Sowohl im CPT-IP als auch im FWIT zeigen sich in den Ergebnissen über die drei Testzeitpunkte hinweg Verbesserungen: von T1 zu T2 eher geringer, von T2 zu T3 ausgeprägter. Im TMT-B zeigte sich eine Verschlechterung, die jedoch in den anschließenden Analysen weder im Gesamtkollektiv noch bei der Interaktion (Testzeitpunkt*Gruppe) signifikant war. Auch der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant.

Bei den Tests der TAP ist den Grafiken Folgendes zu entnehmen: Die schizophrenen Raucher*innen waren außer bei dem Parameter RZ der GA während der Nikotinkarenz etwas besser als zum ersten Testzeitpunkt, zur dritten Testung hin zeigte sich kaum eine Veränderung. Die gesunden Raucher*innen hingegen waren außer im Parameter der RZ des GA zur Karenzbedingung schlechter. Keine dieser Veränderungen war in anschließenden Analysen signifikant.

Continuous Performance Test - Identical Pairs:

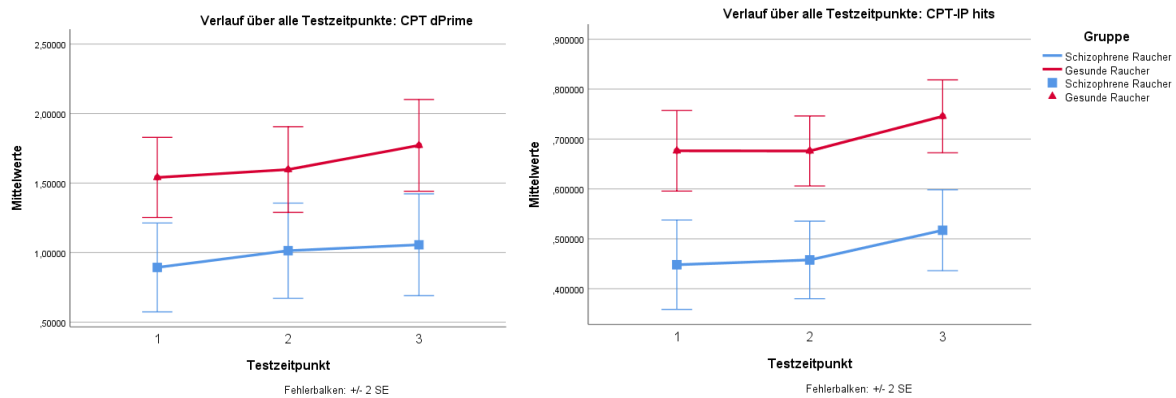


Abbildung 11: Liniendiagramme der Parameter des CPT-IP über alle drei Testzeitpunkte mit zweifachen Fehlerbalken

Trail Making Test B:

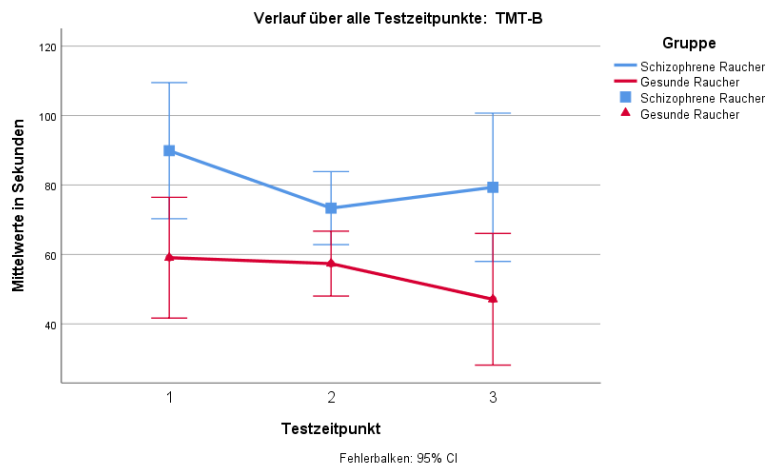


Abbildung 12: Liniendiagramm des TMT über alle drei Testzeitpunkte mit zweifachen Fehlerbalken. N=59

Farb-Wort-Interferenztest:

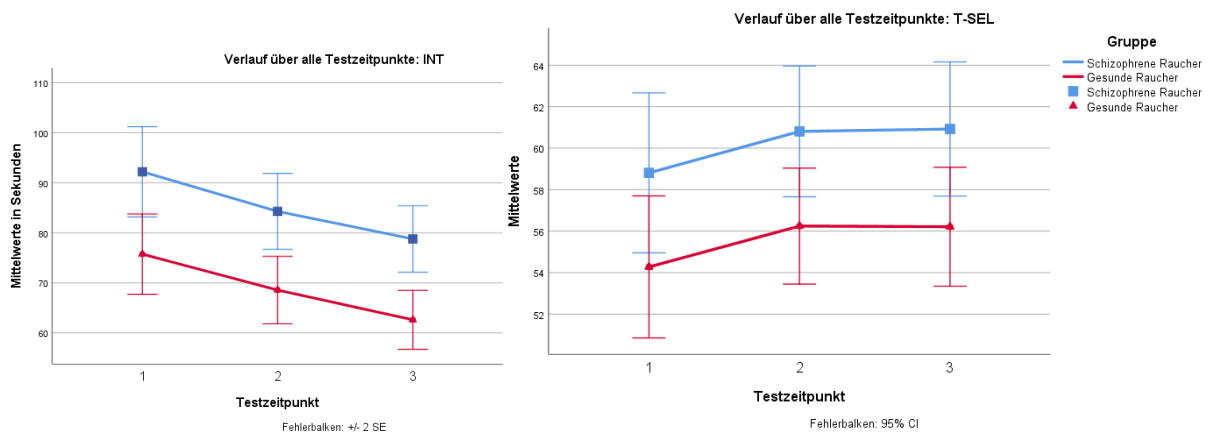


Abbildung 13: Liniendiagramme der Parameter des FWITs über alle drei Testzeitpunkte mit zweifachen Fehlerbalken. N=59

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung: Geteilte Aufmerksamkeit:

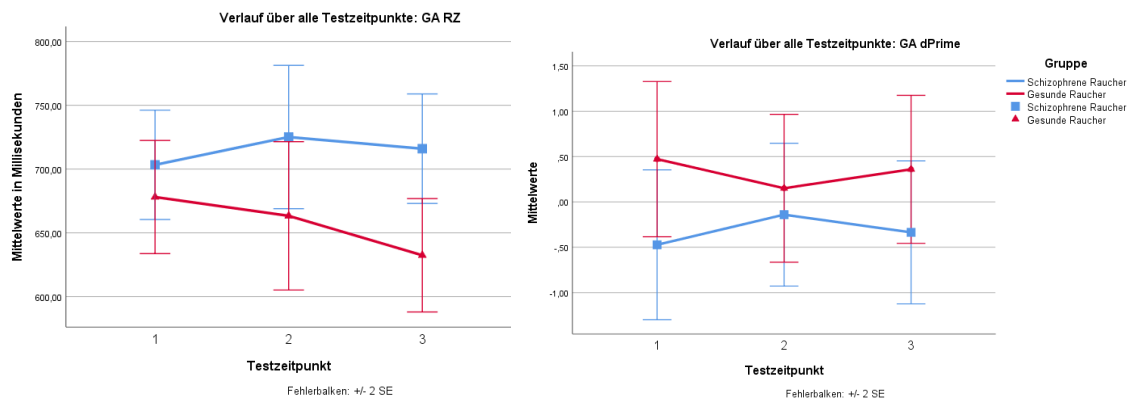


Abbildung 14: Liniendiagramme der Parameter der Geteilten Aufmerksamkeit der TAP über alle drei Testzeitpunkte mit zweifachen Fehlerbalken. N=29

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung: Go/NoGo

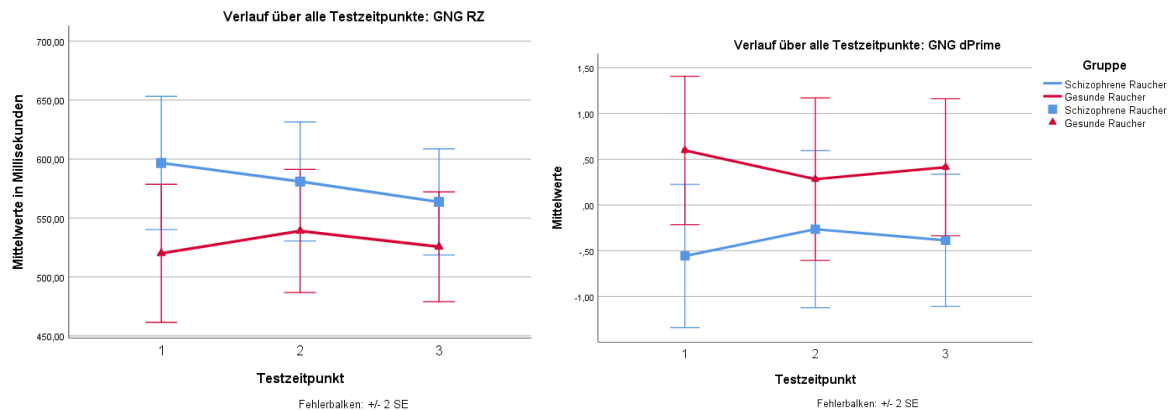


Abbildung 15: Liniendiagramme der Parameter des Tests *Go/NoGo* der TAP über alle drei Testzeitpunkte mit zweifachen Fehlerbalken. N=29

In einer MANOVA mit Messwiederholungen wurden von T1 zu T2 signifikante Unterschiede für den Faktor Testzeitpunkt im Gesamtkollektiv festgestellt, jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen über den Testverlauf (Testzeitpunkt*Gruppe) von T1 zu T2. Die Ergebnisse zu T2, also während der Nikotinkarenz, verbesserten sich, wie oben schon erwähnt, mit Ausnahme des Untertest TMT-B.

Ein Gruppenunterschied über die Zeit (Testzeitpunkt*Gruppe) war in den Tests Geteilte Aufmerksamkeit und *Go/NoGo* der TAP gerade nicht signifikant.

Unterschiede zwischen den Gruppen von T1 zu T2						
		<i>df</i>	<i>N</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>partielles η²</i>
CPT- IP, TMT-B, FWIT	Konstante	5	59	1233,98	<0,001	0,991
	Gruppe	5	59	7,170	<0,001	0,403
	Testzeitpunkt	5	59	4,304	0,002	0,289
	Testzeitpunkt*Gruppe	5	59	0,613	0,690	0,055
TAP	Konstante	4	29	587,219	p<0,001	0,990
	Gruppe	4	29	1,074	0,391	0,152
	Testzeitpunkt	4	29	0,022	0,990	0,004
	Testzeitpunkt*Gruppe	4	29	2,779	0,050	0,317

Tabelle 15: Ergebnisse verschiedener MANOVAs mit Messwiederholungen T1 zu T2 für die Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT einerseits und der Tests der TAP andererseits. Verwendeter Test: Pillai-Spur.

In der univariaten Post-hoc-Analyse ergaben sich Bonferroni-korrigiert signifikante Unterschiede hinsichtlich des Zeitpunktes, die das gesamte Probandenkollektiv betrafen, jedoch keine signifikanten Unterschiede der Testergebnisse zwischen den Gruppen über die Zeit. Im TMT-B ergab sich eine signifikante Verschlechterung während der Nikotinkarenz.

Ergebnisse der Einzeltests CPT-IP, TMT-B, FWIT von T1 zu T2					
		<i>df</i>	<i>F (n=59)</i>	<i>p</i>	<i>partielles η²</i>
Testzeitpunkt	CPT-IP <i>dPrime</i>	1	0,972	0,328	0,017
	CPT-IP <i>Hits</i>	1	0,087	0,769	0,002
	TMT-B	1	4,247	0,044	0,069
	INT	1	18,414	<0,001	0,244
	T SEL	1	2,556	0,115	0,043
Testzeitpunkt*Gruppe	CPT-IP <i>dPrime</i>	1	0,189	0,665	0,003
	CPT-IP <i>Hits</i>	1	0,065	0,799	0,001
	TMT-B	1	2,813	0,99	0,047
	INT	1	0,044	0,834	0,001
	T SEL	1	0,000	0,990	0,000

Tabelle 16: Post-hoc-ANOVA (Bonferroni-korrigiert) mit Testwiederholungen der Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT von T1 zu T2; Verwendeter Test: Pillai-Spur.

Da in der MANOVA die Interaktion (Gruppe*Testzeitpunkt) in der TAP gerade nicht signifikant war, schlossen wir auch hier eine univariate Post-hoc-Analyse an. In den Tests der TAP konnten Bonferroni-korrigiert keinerlei Unterschiede, weder in Bezug auf den Faktor Testzeitpunkt noch in den Interaktionen der Faktoren (Testzeitpunkt*Gruppe), identifizieren werden.

Ergebnisse der Einzeltests der TAP, Geteilte Aufmerksamkeit und Go/NoGo, von T1 zu T2					
		<i>df</i>	<i>F (n=29)</i>	<i>p</i>	<i>Partielles η^2</i>
Testzeitpunkt	GA RZ	1	0,972	0,328	0,003
	GA dPrime	1	<0,001	0,983	0,000
	GNG RZ	1	0,028	0,869	0,001
	GNG dPrime	1	0,002	0,967	0,000
Testzeitpunkt*Gruppe	GA RZ	1	2,462	0,128	0,084
	GA dPrime	1	1,758	0,197	0,061
	GNG RZ	1	3,317	0,080	0,109
	GNG dPrime	1	1,464	0,237	0,051

Tabelle 17: Post-hoc-ANOVA mit Testwiederholungen der Tests der TAP, Geteilte Aufmerksamkeit, Go/NoGo von T1 zu T2. GA: Geteilte Aufmerksamkeit, GNG: Go/NoGo; RZ: Reaktionszeit. Verwendeter Test: Pillai-Spur.

Gleichermaßen zeigte sich eine weitere signifikante Verbesserung in den Testergebnissen von T2 zu T3 innerhalb des Gesamtkollektivs in der MANOVA mit Messwiederholungen in den Tests CPT-IT, TMT-B, FWIT. Ein Gruppenunterschied über die Testverläufe hinweg ließ sich hingegen nicht feststellen.

Unterschiede zwischen den Gruppen von T2 zu T3						
		<i>df</i>	<i>n</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>partielles η^2</i>
CPT-IP, TMT-B, FWIT	Konstante	5	59	1462,022	<0,001	0,993
	Gruppe	5	59	7,440	<0,001	0,417
	Testzeitpunkt	5	59	7,017	<0,001	0,403
	Testzeitpunkt*Gruppe	5	59	0,506	0,770	0,046
TAP	Konstante	4	29	627,524	<0,001	0,991
	Gruppe	4	29	2,004	0,126	0,251
	Testzeitpunkt	4	29	0,813	0,529	0,119
	Testzeitpunkt*Gruppe	4	29	0,286	0,884	0,046

Tabelle 18: Ergebnisse verschiedener MANOVAs mit Messwiederholungen T1 zu T2 für die Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT einerseits und der Tests der TAP andererseits. Verwendeter Test: Pillai-Spur.

Wie in folgender Tabelle ersichtlich ist, sind auch in der sich anschließenden univariaten Post-hoc-Analysen der Testergebnisse signifikante Unterschiede in Bezug auf T2 zu T3 zu finden. Allerdings zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im Zeitverlauf T2 zu T3 bei den einzelnen Parametern.

Ergebnisse der Einzeltests CPT-IP, TMT-B, FWIT von T2 zu T3					
		<i>df</i>	<i>F (n=59)</i>	<i>p</i>	<i>Partielles η^2</i>
Testzeitpunkt	CPT-IP <i>dPrime</i>	1	1,560	0,217	0,027
	CPT-IP <i>Hits</i>	1	11,501	0,001	0,170
	TMT-B	1	0,100	0,745	0,002
	INT	1	18,586	<0,001	0,249
	T SEL	1	0,002	0,962	0,000
Testzeitpunkt*Gruppe	CPT-IP <i>dPrime</i>	1	0,577	0,450	0,010
	CPT-IP <i>Hits</i>	1	0,070	0,793	0,001
	TMT-B	1	2,096	0,153	0,036
	INT	1	0,024	0,879	0,000
	T SEL	1	0,007	0,935	0,000

Tabelle 19: Post-hoc ANOVA mit Testwiederholungen der Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT von T2 zu T3; Verwendeter Test: Pillai-Spur.

Da sich bei den Tests der TAP in der MANOVA kein signifikanter Unterschied im Testverlauf von T2 zu T3 fand, wurden keine anschließenden univariaten Analysen durchgeführt.

5.3.1 Untersuchung von Veränderungen im Zeitverlauf nach Aufnahme von Kovariaten

Auch nach Aufnahme der in der unter Normalbedingung als relevant identifizierten Kovariaten Bildungsjahre und Alter in Jahren ergab sich auch weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen über den Testverlauf von T1 zu T2 (Testzeitpunkt*Gruppe) hinweg. In den Tests der TAP verstärkte sich der Unterschied zwischen den Gruppenverläufen nach Korrektur von Alter und Bildungsjahren und wurde signifikant.

Unterschiede zwischen Gruppen von T1 zu T2 nach Kontrolle von Bildung und Alter						
		<i>F</i>	<i>Df</i>	<i>Fehler df</i>	<i>p</i>	<i>partielles η^2</i>
CPT-IP, TMT-B, FWIT	Konstante	33,950	5	51	<0,001	0,769
	Bildungsjahre	1,261	5	51	0,295	0,110
	Alter in Jahren	4,037	5	51	0,004	0,284
	Gruppe	6,970	5	51	<0,001	0,406
	Testzeitpunkt	1,815	5	51	0,126	0,151
	Testzeitpunkt*Gruppe	0,823	5	51	0,539	0,075
TAP	Konstante	8,267	4	22	<0,001	0,601
	Bildungsjahre	0,673	4	22	0,617	0,109
	Alter in Jahren	3,693	4	22	0,019	0,402
	Gruppe	2,648	4	22	0,061	0,325
	Testzeitpunkt	1,257	4	22	0,317	0,186
	Testzeitpunkt*Gruppe	2,849	4	22	0,043	0,349

Tabelle 20: Ergebnisse verschiedener MANCOVAs mit Messwiederholungen T1 zu T2 für die Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT einerseits und der Tests der TAP andererseits. Kovariaten: Bildungsjahre und Alter in Jahren. Verwendeter Test Pillai-Spur.

Gleichermaßen findet sich auch nach Hinzunahme der Kovariaten Bildungsjahre und Alter weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen über den Verlauf von T2 zu T3.

Unterschiede zwischen Gruppen von T2 zu T3 nach Kontrolle von Bildung und Alter						
		<i>F</i>	<i>Df</i>	<i>N</i>	<i>p</i>	<i>Partielles η^2</i>
CPT-IP, TMT-B, FWIT	Konstante	38,219	5	59	<0,001	0,793
	Bildungsjahre	1,363	5	59	0,254	0,120
	Alter in Jahren	4,674	5	59	0,001	0,319
	Gruppe	7,270	5	59	<0,001	0,421
	Testzeitpunkt	1,598	5	59	0,178	0,138
	Testzeitpunkt*Gruppe	0,394	5	59	0,851	0,031
TAP	Konstante	9,199	4	29	<0,001	0,626
	Bildungsjahre	0,750	4	29	0,569	0,120
	Alter in Jahren	5,559	4	29	0,003	0,503
	Gruppe	3,808	4	29	0,017	0,409
	Testzeitpunkt	1,617	4	29	0,178	0,138
	Testzeitpunkt*Gruppe	0,295	4	29	0,878	0,051

Tabelle 21: Ergebnisse verschiedener MANCOVAs mit Messwiederholungen T2 zu T3 für die Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT einerseits und der Tests der TAP andererseits. Kovariaten: Bildungsjahre und Alter. Verwendeter Test: Pillai-Spur.

5.3.2 Identifikation möglicher Einflussfaktoren in der Untergruppe der schizophrenen Raucher*innen

Um zu untersuchen, welche krankheitsbezogenen Einflüsse sich auf die Leistungsveränderung über den Testverlauf hinweg auswirken, wurden innerhalb der Gruppe der schizophrenen Raucher*innen unterschiedliche Kovariaten in verschiedene multivariate Varianzanalysen mit Messwiederholungen eingesetzt.

Die Krankheitsausprägung, gemessen mit PANSS, zeigten unabhängig von der PANSS-Skala keinerlei signifikanten Einfluss auf die Leistungsänderungen, weder von Normalbedingung zur Nikotinkarenz noch von Nikotinkarenz zur Wiederaufnahme des Rauchens bei den Tests CPT-IP, TMT-B und FWIT. Kontrolliert wurde für die Erkrankungsdauer. Es zeigte sich hingegen ein signifikanter Einfluss der Interaktion (PANSS allg.*Testzeitpunkt) von T1 zu T2, $F(4;9)=6,524$, $p=0,010$, partielles $\eta^2=0,744$. In der sich anschließenden Rangkorrelation zeigte sich, allerdings nicht ganz durchgängig, dass der Leistungszugewinn von T1 zu T2 in den Parametern der TAP bei höherer Ausprägung in der PANSS allg.-Skala niedriger war. Die Ergebnisse werden hier nicht einzeln berichtet, können aber in im Anhang (Tabelle 32 und Tabelle 33) nachgelesen werden.

Auch die Höhe der Medikation, gemessen mit CPZ-Äquivalenten, zeigte unter Kontrolle der Erkrankungsdauer keinen Einfluss auf die Leistungsänderungen, weder von T1 zu T2 noch von T2 zu T3. Diese Ergebnisse finden sich ebenfalls im Anhang (Tabelle 34).

5.4. Einflüsse durch das Rauchverhalten

5.4.1 Serumnikotin und Serumcotinin

Bei fehlender Normalverteilung wurde ein *Mann-Whitney-U-Test* durchgeführt, um die Serumnikotinwerte der beiden Gruppen zu den verschiedenen Testzeitpunkten zu vergleichen. Der Nikotinwert zu Karenzbedingung war jeweils 0 ng/ml und wird daher nicht dargestellt. Die Nikotinwerte der schizophrenen Raucher*innen waren höher, der Effekt war nicht signifikant.

Serumnikotin- und Serumcotininwerte						
	Schizophrene Raucher*innen		Gesunde Raucher*innen		<i>p</i>	<i>r</i>
	Mittelwert+SD (ng/ml)	<i>n</i>	Mittelwert+SD (ng/ml)	<i>n</i>		
Nikotin 1	19,53 +/-11,276	24	14,83 +/-11,813	33	0,064	-0,245
Nikotin 3	23,43 +/-24,348	25	21,18 +/-23,020	28	0,701	-0,052
Cotinin 1	276,6 +/-141,72	25	246,24 +/-159,098	33	0,293	-0,138
Cotinin 2	230,37+/-122,24	26	122,24+/-177,23	33	0,158	-0,184
Cotinin 3	241,66+/-116,91	25	184,88 +/-123,31	28	0,078	-0,242

Tabelle 22: Vergleich der Serumnikotin und Serumcotininwerte zwischen den beiden Gruppen und den verschiedenen Testzeitpunkten. Der Wert nach Nikotin bzw. Cotinin gibt jeweils den Testzeitpunkt an. Verwendeter Test: MWU-Test.

In unterschiedlichen MANCOVA wurde der Effekt zwischen den Nikotinwerten bzw. den Cotininwerten und den Testergebnissen des jeweiligen Testzeitpunkts analysiert. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Nikotin auf die Testergebnisse zu T1. Es fand sich jedoch keinerlei Einfluss von Cotinin auf die Testergebnisse. Ein signifikanter Unterschied fand sich in der MANCOVA der Test CPT-IP, TMT-B und FWIT bei den schizophrenen Raucher*innen und bei der MANCOVA der TAP im Gesamtkollektiv. Folgende Tabelle bietet einen Überblick über die Ergebnisse der MANCOVA im Einzelnen:

Einfluss von Serumnikotin und Serumcotinin auf die Testergebnisse								
			TZP	<i>df</i>	<i>F</i>	Fehler <i>df</i>	<i>p</i>	partielles η^2
CPT-IP, TMT-B, FWIT	GK	Nikotin	1	5	0,718	51	0,613	0,066
			3	5	0,423	47	0,831	0,043
		Cotinin	1	5	0,885	52	0,498	0,078
	2		5	1,161	53	0,342	0,099	
	3		5	1,016	47	0,419	0,098	
	SR	Nikotin	1	5	4,108	18	0,012	0,533
3			5	0,240	19	0,940	0,059	
Cotinin		1	5	1,827	19	0,156	0,320	
	2	5	0,857	20	0,525	0,176		

TAP	GR	Nikotin	3	5	0,206	19	0,956	0,051
			1	5	0,814	27	0,550	0,131
		Cotinin	3	5	1,166	22	0,357	0,209
			1	5	0,320	27	0,896	0,056
			2	5	0,613	27	0,691	0,102
			3	5	0,685	22	0,640	0,135
	GK	Nikotin	1	4	2,928	22	0,044	0,347
			3	4	0,804	22	0,536	0,128
		Cotinin	1	4	0,835	23	0,517	0,127
			2	4	0,460	24	0,765	0,071
			3	4	0,778	22	0,554	0,123
			SR	Nikotin	1	4	1,737	8
3	4	0,604			9	0,670	0,212	
Cotinin	1	4		1,028	9	0,444	0,314	
	2	4		0,563	10	0,695	0,184	
	3	4		1,113	9	0,408	0,331	
	GR	Nikotin		1	4	2,133	9	0,159
3			4	1,268	8	0,358	0,388	
Cotinin		1	4	1,269	9	0,350	0,361	
		2	4	1,464	9	0,291	0,394	
		3	4	0,337	8	0,846	0,144	

Tabelle 23: Verschiedene MANCOVA zur Untersuchung von dem Einflussfaktor Nikotin, bzw. Cotinin. GK: Gesamtkollektiv, SR: schizophrene Raucher*innen, GR: gesunde Raucher*innen. TAP: Testzeitpunkt. Verwendeter Test: Pillai-Spur.

In sich anschließenden univariaten Analysen fand sich nur im Test TMT-B ein signifikanter Einfluss für die Nikotinhöhe.

Einfluss von Serumnikotin auf einzelne Testergebnisse zu T1						
		<i>df</i>	<i>F</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	<i>Partielles η^2</i>
Schizophrene Raucher*innen	CPT-IP <i>dPrime</i>	1	4,127	26	0,054	0,158
	CPT-IP <i>Hits</i>	1	0,994	26	0,330	0,043
	TMT-B	1	4,414	26	0,047	0,167
	INT	1	0,034	26	0,856	0,002
	T SEL	1	0,002	26	0,961	<0,001
Gesamtkollektiv	GA-RZ	1	0,573	28	0,456	0,022
	GA <i>dPrime</i>	1	0,127	28	0,725	0,005
	GNG RZ	1	8,072	28	0,009	0,244
	GNG <i>dPrime</i>	1	2,267	28	0,147	0,083

Tabelle 24: Verschiedene ANCOVA zur Untersuchung von dem Einflussfaktor Nikotin, bzw. Cotinin. GK: Gesamtkollektiv, SR: schizophrene Raucher*innen, GR: gesunde Raucher*innen. Verwendeter Test: Pillai-Spur.

Um zu erkennen, in welche Richtung die Höhe der Serumnikotinwerte die Testergebnisse beeinflusst, wurde anschließend eine Rangkorrelation durchgeführt. Wie an den Korrelationskoeffizienten r zu erkennen ist, sind die Zusammenhänge nicht alle gleichsinnig, nicht signifikant und die Effekte klein bis höchstens mittelstark, mit Ausnahme der Reaktionszeit im Test *Go/NoGo* der TAP.

Zusammenhänge von Testergebnissen und der Höhe des Serumnikotinwerte zu T1				
		<i>n</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
Schizophrene Raucher*innen	CPT-IP <i>dPrime</i>	24	0,658	0,095
	CPT-IP <i>Hits</i>	24	0,705	-0,082
	TMT-B	24	0,277	-0,231
	INT	24	0,208	0,266
	T SEL	24	0,822	-0,049
Gesamtkollektiv	GA-RZ	28	0,726	0,069
	GA <i>dPrime</i>	28	0,564	0,114
	GNG RZ	27	0,020	-0,444
	GNG <i>dPrime</i>	27	0,321	0,103

Tabelle 25: Spearman-Korrelation von Serumnikotinwerten und Testergebnissen zu T1.

5.4.2 Stärke von Zigarettenkonsum und Abhängigkeit

Die folgende Tabelle liefert eine Übersicht über das Rauchverhalten und die Abhängigkeit. Obwohl sich weder die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten noch die *Pack Years* (PY) der beiden Gruppen signifikant voneinander unterschied, zeigte sich in der Abhängigkeit, gemessen mit dem Fagerströmtest (FTND; Fagerström und Schneider 1989), eine signifikant höhere Abhängigkeit bei den schizophrenen Raucher*innen – zumindest wenn diese in ihren Medianen verglichen wurden.

Zigarettenkonsum und Abhängigkeit in Vergleich						
	GK	SR	GZ	Test	<i>p</i>	Effektstärke
Anzahl der Zigaretten						
- 10-15	1	0	1	Chi ²	0,341	Cramers V=0,238
- 15-20	36	14	22			
- 21-30	15	7	8			
- >31	7	5	2			
Pack Years (PY)						
Median	15	14,5	15	MWU	0,765	r=0,005
25	10	8	10			
75	25	27	23,5			
FTND						
Median	5,5	7	5	MWU	0,010	r=-0,336
25	4	5	3			
75	7	8	6,5			
FTND - Abhängigkeit						
- Sehr geringe	1	0	1	Chi ²	0,253	Cramers V= 0,304
- Geringe	15	4	11			
- Mittlere	13	5	8			
- Starke	17	8	9			
- Sehr starke	12	8	4			

Tabelle 26: Übersicht über Zigarettenkonsum und Abhängigkeit. GK: Gesamtkollektiv, SR: schizophrene Raucher*innen, GZ: gesunde Raucher*innen, FTND: Fagerström-Test (Fagerström und Schneider 1989) MWU: Mann-Whitney-U-Test, Chi²: Chi-Quadrat-Test.

Es wurde untersucht, ob die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten einen Einfluss auf die Testergebnisse hat. Dabei wurde wieder für die Einflussfaktoren Alter und Bildungsjahre kontrolliert. Dabei ergab sich, wie der folgenden Tabelle zu entnehmen ist, nur bei den gesunden Raucher*innen unter der Normalbedingung ein Einfluss auf die Testergebnisse. Es wurde zu allen Testzeitpunkten untersucht. Interessanterweise war auch zur Karenzbedingung kein Einfluss der Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten zu erkennen.

Einfluss der Anzahl der Zigaretten auf die Testergebnisse							
		<i>TZP</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>Fehler df</i>	<i>p</i>	η^2
GK	CPT-IP,	1	15	0,836	153	0,634	0,076
	TMT-B,	2	15	1,007	153	0,451	0,090
	FWIT	3	15	0,877	150	0,590	0,081
	TAP	1	12	0,542	66	0,879	0,090
		2	12	0,981	66	0,476	0,151
		3	12	1,292	66	0,245	0,190
SZ	CPT-IP,	1	10	0,707	36	0,712	0,164
	TMT-B,	2	10	1,582	36	0,152	0,305
	FWIT	3	10	1,210	36	0,318	0,251
	TAP	1	8	0,750	16	0,649	0,273
		2	8	1,162	16	0,378	0,367
		3	8	0,795	16	0,615	0,284
GR	CPT-IP,	1	15	1,888	75	0,038	0,274
	TMT-B,	2	15	0,883	75	0,585	0,150
	FWIT	3	15	1,575	72	0,103	0,247
	TAP	1	12	0,684	21	0,748	0,281
		2	12	0,493	21	0,896	0,220
		3	12	1,670	21	0,711	0,294

Tabelle 27: Übersicht über Einfluss des Zigarettenkonsums auf die Testergebnisse. GK: Gesamtkollektiv, SR: schizophrene Raucher*innen, GZ: gesunde Raucher*innen. Durchgeführter Test: MANOVA mit Gruppenfaktor der Anzahl der Zigaretten. Anzahl der Zigaretten: 1=10-15; 2=15-20; 3=21-30; 4=>31.

In weiteren Modellen wurde untersucht, ob die PY einen Einfluss auf die Testergebnisse des Gesamtkollektivs unter Normalbedingung haben, wobei wiederum für Alter und Bildungsjahre kontrolliert wurde. Dieser Einfluss wurde nur unter der Normalbedingung untersucht, da keine Veränderung durch die Karenz zu erwarten ist. Zu T1 ließ sich weder für die Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT ($F(5;51)=1,877$, $p=0,115$, partielles $\eta^2=0,691$) noch für die Tests der TAP ($F(4;22)=0,710$, $p=0,594$, partielles $\eta^2=0,114$) einen Einfluss der PY darstellen.

Des Weiteren wurde untersucht, ob die Abhängigkeit, gemessen mit dem Fagerström-Test, einen Einfluss auf die Testergebnisse hatte. Hierbei interessierte uns nur die Karenzbedingung. Kontrolliert wurde wieder für Alter und Bildung. Wie in folgender Tabelle ersichtlich ist, fanden sich keinerlei signifikante Einflüsse auf die Testergebnisse zu T2.

Einfluss der Zigarettenabhängigkeit auf die Testergebnisse zu T2							
		TZP	df	F	Fehler df	p	η^2
GK	CPT-IP, TMT-B, FWIT	2	20	1,047	200	0,409	0,095
	TAP	2	16	0,682	84	0,804	0,115
SZ	CPT-IP, TMT-B, FWIT	2	12	1,281	54	0,257	0,222
	TAP	2	12	1,064	21	0,432	0,379
GR	CPT-IP, TMT-B, FWIT	2	20	0,756	100	0,758	0,131
	TAP	2	16	0,396	28	0,972	0,185

Tabelle 28: Übersicht über verschiedenen MANOVA-Modelle zu T2 mit Faktor Abhängigkeit, gemessen mit Fagerström-Test, Kovariaten Alter und Bildungsjahre. GK: Gesamtkollektiv, SR: schizophrene Raucher*innen, GZ: gesunde Raucher*innen, TZP: Testzeitpunkt.

5.4.3 Befindlichkeit und Craving

Es wurde der Frage nachgegangen, inwieweit sich die Befindlichkeit, gemessen mit der Befindlichkeits-Skala (Bf-S; Zerssen und Koeller 1976) und das *Craving*, gemessen mit dem *Questionnaire on smoking urge*, (QSU-G; Tiffany und Drobes 1991, Müller et al. 2001) über den Testverlauf unterschieden, und ob es eventuell Gruppenunterschiede gebe. Dazu wurden verschiedene univariate Varianzanalysen mit Messwiederholungen durchgeführt. Diese zeigten Bonferroni-korrigiert weder einen Gruppenunterschied noch einen Einfluss der Interaktion Gruppe*Testzeitpunkt, wohl aber einen signifikanten Unterschied abhängig vom Testzeitpunkt.

Gruppenunterschiede und Verlauf von Befindlichkeit und Craving							
			df	F	Fehler df	p	Partielles η^2
1→2	Bf-S	Konstante	1	321,264	56	<0,001	0,852
		Gruppe	1	0,056	56	0,814	<0,001
		Testzeitpunkt	1	16,698	56	<0,001	0,230
		Gruppe*Testzeitpunkt	1	0,488	56	0,488	0,009
	QSU-G	Konstante	1	1397,892	56	<0,001	0,961
		Gruppe	1	3,119	56	0,156	0,036
		Testzeitpunkt	1	102,596	56	<0,001	0,647
		Gruppe*Testzeitpunkt	1	0,158	56	0,692	0,003
2→3	Bf-S	Konstante	1	306,726	57	<0,001	0,843
		Gruppe	1	0,348	57	0,558	0,006
		Testzeitpunkt	1	29,402	57	<0,001	0,340
		Gruppe*Testzeitpunkt	1	0,120	57	0,730	0,002
	QSU-G	Konstante	1	1472,674	55	<0,001	0,964
		Gruppe	1	4,982	55	0,060	0,063
		Testzeitpunkt	1	114,514	55	<0,001	0,676
		Gruppe*Testzeitpunkt	1	0,126	55	0,724	0,002

Tabelle 29: Übersicht über verschiedenen ANCOVA-Modelle mit Messwiederholungen. Kovariaten Bf-S oder QSU-G, GK: Gesamtkollektiv, SR: schizophrene Raucher*innen, GZ: gesunde Raucher*innen, Bf-S: Befindlichkeitsskala, QSU-G: *Questionnaire on smoking urge*.

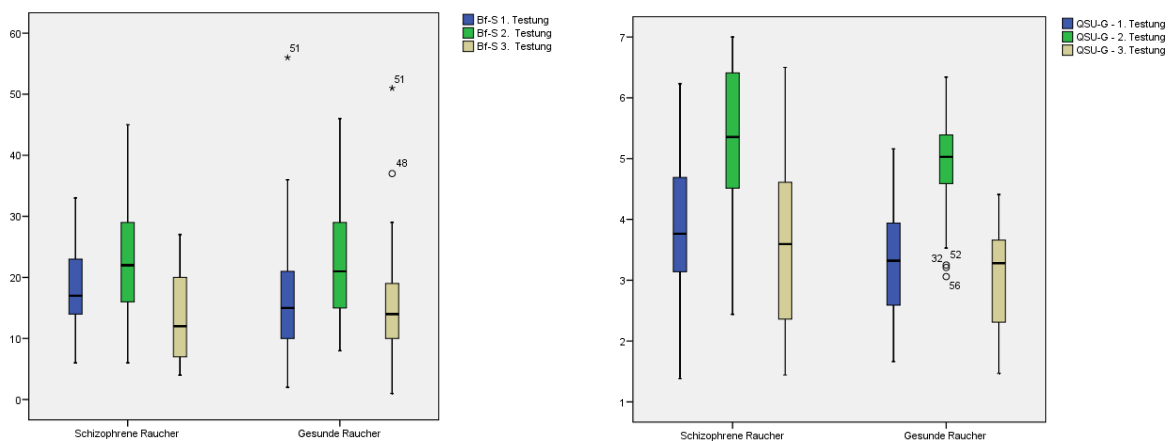


Abbildung 16: Boxplots der Befindlichkeitskala (Bf-S) und des *Questionnaire on smoking urge* (QSU-G) über alle drei Testzeitpunkte hinweg

Wiederum wurde während der Karenzbedingung die Auswirkung auf die Testergebnisse unter Kontrolle von Alter und Bildungsjahren untersucht.

Entgegen unserer Erwartungen ergab sich kein Einfluss der Befindlichkeit, gemessen mit Bf-S auf die Testergebnisse der zweiten Testung. Für das *Craving*, gemessen mit der QSU-G, ergab sich nur im Gesamtkollektiv ein signifikanter Einfluss auf die Ergebnisse der TAP. Dabei waren gerade bei den schizophrenen Raucher*innen die Effektstärken sehr hoch, wenn auch nicht signifikant.

Einfluss von Befindlichkeit und Craving auf die Testergebnisse unter Karenzbedingung (T2)								
			TZP	df	F	Fehler df	p	η^2
Bf-S	GK	CPT-IP, TMT-B, FWIT	2	5	1,087	51	0,379	0,096
		TAP	2	4	0,599	22	0,667	0,098
	SR	CPT-IP, TMT-B, FWIT	2	5	1,377	18	0,279	0,277
		TAP	2	4	0,783	8	0,567	0,281
	GR	CPT-IP, TMT-B, FWIT	2	5	0,506	25	0,769	0,092
		TAP	2	4	0,409	7	0,797	0,189
QSU-G	GK	CPT-IP, TMT-B, FWIT	2	5	2,097	51	0,081	0,170
		TAP	2	4	3,131	22	0,035	0,365
	SZ	CPT-IP, TMT-B, FWIT	2	5	2,397	18	0,078	0,400
		TAP	2	4	3,259	8	0,073	0,620
	GR	CPT-IP, TMT-B, FWIT	2	5	0,869	5	0,516	0,148
		TAP	2	4	1,187	7	0,394	0,404

Tabelle 30: Ergebnisse verschiedener MANCOVA-Modelle mit Bf-S und *Craving* als Einflussfaktor unter Kontrolle von Alter und Bildungsjahre zu T2. GK: Gesamtkollektiv, SR: schizophrene Raucher*innen, GZ: gesunde Raucher*innen, Bf-S: Befindlichkeitskala, QSU-G: *Questionnaire on smoking urge*.

5.4.4 Rauchen und Krankheit

Wie sich an folgender Tabelle erkennen lässt, ergeben sich keine Korrelationen von PANSS-Werten und der Höhe von Serumnikotin- oder Serumcotininwerten. Auch ließ sich kein Zusammenhang von Erkrankungsdauer und Serumnikotin- oder Serumcotininwerten finden. Hingegen fanden sich signifikante Korrelationen zwischen den CPZ-Äquivalenten und den Serumnikotinwerten zu T1 und den Serumcotininwerten zu allen Testzeitpunkten. In den untenstehenden Streudiagrammen lässt sich gut erkennen, dass interessanterweise gerade die Proband*innen, die höhere CPZ-Äquivalenzdosen hatten, niedrigere Serumnikotin- und insbesondere niedrigere Serumcotininwerte hatten. Für die Cotininwerte ließ sich der Einfluss der CPZ-Äquivalente auch im multivariaten Verfahren (MANCOVA mit Kovariate CPZ-Äquivalente) darstellen: $F(3;20)=5,042$, $p=0,009$, partielles $\eta^2=0,431$. Wurden auch die Nikotinwerte von T1 und T3 in das Modell eingespeist, war der Einfluss gerade nicht mehr signifikant bei immer noch sehr hoher Effektstärke: $F(5;17)=2,551$, $p=0,067$, partielles $\eta^2=0,429$.

Gleichermaßen zeigte sich in der Spearman-Korrelation ein signifikantes Ergebnis zwischen CPZ-Äquivalenten und den Ergebnissen des FTNDs ($n=25$, $p=0,032$, $\rho=-0,431$). Wie sich in dem Streudiagramm erkennen lässt, waren gerade die Proband*innen am stärksten abhängig, die die geringsten Dosierungen in CPZ-Äquivalenten bekamen. Auch zeigte sich in der Rangkorrelation, dass diejenigen, die niedrigere Medikationsdosen einnahmen, mehr rauchten und umgekehrt ($n=26$, $p=0,020$, $\rho=-0,584$).

Ein Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Abhängigkeit ließ sich nicht darstellen ($n=25$, $p=0,334$, $\rho=0,201$). Das *Craving* während der zweiten Sitzung war bei den Proband*innen, die höhere Medikationsdosen einnahmen, nicht signifikant höher ($n=26$, $p=0,60$, $\rho=-0,374$).

Zusammenhänge von Serumnikotin bzw. Serumcotinin und Krankheitsausprägung, Erkrankungsdauer und CPZ-Äquivalenten					
	Nikotin 1	Nikotin 3	Cotinin 1	Cotinin 2	Cotinin 3
PANSS+					
n	23	24	24	25	24
p	0,450	0,240	0,168	0,968	0,888
rho	0,166	-0,249	0,432	-0,008	-0,030
PANSS-					
n	23	24	24	25	24
p	0,583	0,564	0,368	0,476	0,555
rho	0,121	-0,124	0,192	-0,150	-0,127
PANSS allg.					
n	23	24	24	25	24
p	0,664	0,142	0,709	0,219	0,154
rho	0,094	-0,308	-0,080	-0,255	-0,300
Erkrankungsdauer					
n	24	25	25	26	25
p	0,342	0,808	0,472	0,943	0,713
rho	-0,203	0,051	-0,151	0,015	-0,077
CPZ-Äquivalente					
n	24	25	25	24	25
p	0,001	0,501	0,013	0,034	0,006
rho	-0,635	-0,141	-0,492	-0,418	-0,533

Tabelle 31: Ergebnisse verschiedener Spearman-Korrelationen von. Krankheitsparametern mit Serumnikotin, bzw. Serumcotinin zu den verschiedenen Testzeitpunkten. Der Wert nach Nikotin bzw. Cotinin gibt den jeweiligen Testzeitpunkt an.

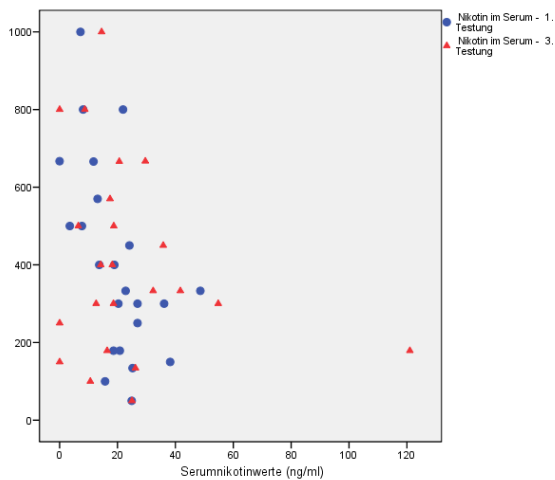


Abbildung 17: Streudiagramm der Serumnikotinwerte zu T1 und T3 und der CPZ-Äquivalente. Auf der X-Linie finden sich die Serumnikotin-Werte in ng/ml, auf der Y-Linie die CPZ-Äquivalente in mg.

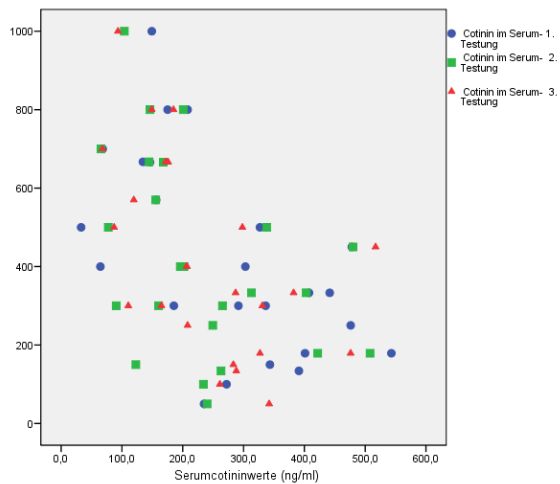


Abbildung 18: Streudiagramm der Serumcotininwerte zu allen Testzeitpunkten und der CPZ-Äquivalente. Auf der X-Linie finden sich die Serumcotinin-Werte in ng/ml, auf der Y-Linie die CPZ-Äquivalente in mg.

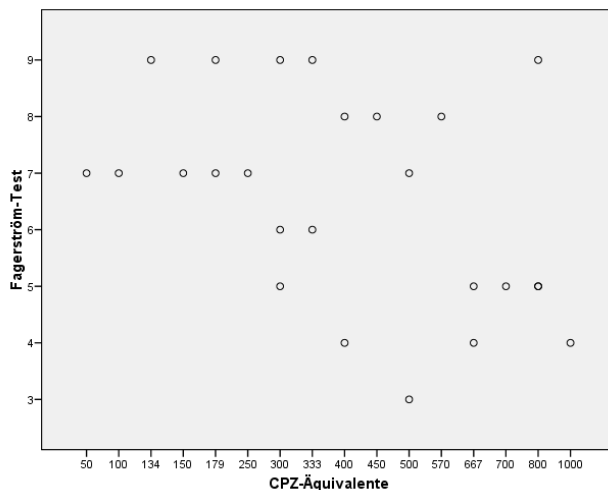


Abbildung 19: Streudiagramm der Abhängigkeit, gemessen mit Fagerström-Test, und der CPZ-Äquivalenten.

6. DISKUSSION

6.1 Untersuchung der Stichprobe unter Normalbedingung

6.1.1 Einfluss der Erkrankung

In allen ausgewerteten Parametern der verwendeten Tests schnitten die schizophrenen Raucher*innen unter Normalbedingung (T1) schlechter ab als die gesunden Raucher*innen. Im multivariaten Verfahren, in denen die relevanten Kenngrößen der Tests *Continuous Performance Test - Identical Pairs* (CPT-IP, Campbell 1991), *Trail Making Test B* (TMT-B; Reitan et al. 1955, 1974) und Farb-Wort-Interferenztest (FWIT, J.R. Stroop 1935, deutsche Version, Bäumlner 1985) eingeschlossen wurden, waren diese Defizite bei den schizophrenen Raucher*innen zwischen den beiden Gruppen signifikant. Dieser Effekt war ohne die Hinzunahme von Kovariaten ersichtlich, als auch nach Kontrolle der Einflussfaktoren Alter und Bildung. Leistungsdifferenzen in den Exekutivfunktionen waren zu erwarten und wurden in vielen vorangehenden Studien belegt (Johnson-Selfridge und Zalewski 2001, Snyder et al. 2015, Hutton et al. 1998, Chan et al. 2006). Auch in der sich anschließenden Bonferroni-adjustierten Betrachtung der einzelnen Parameter der verwendeten Tests blieben die Unterschiede weitgehend statistisch signifikant.

In den univariaten Analysen zeigten sich die Leistungen im *Continuous Performance Test - Identical Pairs* (Campbell 1991) bei den schizophrenen Raucher*innen in beiden verwendeten Parametern „Hit Rate“ und „dPrime“ vermindert. Unsere Ergebnisse bestätigen vorherige

Forschungen. In mehreren Studien fanden sich in diesem Test reduzierte Leistungen bei schizophrenen Proband*innen und sogar bei ihren Geschwistern (Franke et al. 1994, Cornblatt et al. 2001, Hahn et al. 2014, Wallace et al. 2019). Gleichermaßen fanden sich signifikante Unterschiede in den Ergebnissen der schizophrenen Proband*innen und der Kontrollen im Subtest B des *Trail Making Tests* (Reitan et al. 1955, 1974). Wie auch in der Literatur vielfach berichtet (Bilder et al. 2000, Albus et al. 1996, Wölwer et al. 2003), benötigten auch die schizophrenen Raucher*innen unserer Studie eine längere Bearbeitungszeit als die gesunden Kontrollen. Auch beim *Farb-Wort-Interferenztest* (Stroop 35, Bäumlner 1985) schnitten die schizophrenen Raucher*innen in dem Rohwert INT (Interferenzleistung in Sekunden) signifikant schlechter ab. Die Unterschiede der T-SEL-Leistung (T-Wert der eigentlichen Interferenzleistung) zwischen schizophrenen und gesunden Proband*innen war hingegen nicht signifikant. In der Literatur wird vor allem von vermehrten Fehlern, weniger von einer verlängerten Reaktionszeit der Interferenz berichtet (Chen et al. 2001, Hepp et al. 1996). In der vorliegenden Arbeit wurden die Proband*innen bei einer Reihe von fünf Fehlern in Folge unterbrochen und aufgefordert, bei der letzten richtigen Benennung wieder zu beginnen. Somit berücksichtigt die vorliegende Arbeit auch indirekt Fehler über die Reaktionszeit. Trotzdem war die von der Benennungsgeschwindigkeit bereinigte Interferenzzeit nicht signifikant. Barch und Mitarbeiter (2004) gehen auf diese fehlende verlängerte Reaktionszeit der Interferenzleistung näher ein, die aus der Differenz der Reaktionszeiten unter der neutralen und der inkongruenten Bedingung berechnet wird. Sie erklären, dass bei den schizophrenen Raucher*innen schon eine verlängerte Lesezeit für neutrale Wörter benötigt wird. Dies könnte auch die fehlende Signifikanz der T-SEL in der vorliegenden Arbeit erklären.

Die Unterschiede in der Testbatterie für Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann und Fimm 1989) waren im multivariaten Verfahren auch nach Kontrolle von Alter und Bildung nicht signifikant und wurden daher auch nicht mehr im univariaten Verfahren überprüft. Da die TAP vor allem im deutschsprachigen Raum bekannt ist, gibt es hierzu wenig Literatur. Daban und Mitarbeiter (2005) gebrauchten den Untertest Geteilte Aufmerksamkeit in einer Studie an medizierten und unmedizierten schizophrenen Proband*innen und gesunden Kontrollen. Es fanden sich hier signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der schizophrenen Proband*innen und den gesunden Kontrollen. Pflüger und Mitarbeiter (2007) fanden schon bei Personen mit hohem Risiko, eine Psychose zu entwickeln, signifikant schlechtere Ergebnisse im Untertest *Go/NoGo* im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Auch in der vorliegenden Arbeit schneiden in den meisten Bereichen der beiden Untertests der TAP die schizophrenen

deutlich schlechter ab als die gesunden Proband*innen. Eventuell waren diese Unterschiede wegen einer relativ großen Streuung und kleiner Stichproben (n=29) nicht signifikant. Zudem wurden in die vorliegende Studie nur Proband*innen eingeschlossen, die klinisch stabil nach den in den Methoden aufgeführten Kriterien waren, was eventuell zusätzlich den Unterschied zwischen den schizophrenen und gesunden Raucher*innen limitiert. Dies wurde anschließend näher untersucht und wird im folgenden Abschnitt diskutiert.

6.1.2 Krankheitsbezogene Einflüsse auf die Leistung der schizophrenen Raucher*innen unter Normalbedingung

Es zeigte sich in verschiedenen multivariaten Modellen keine Auswirkung der Höhe der *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS; Kay, Fiszbein und Opler 1987) auf die Testergebnisse unter Normalbedingung und dies weder für die PANSS-Positiv- noch für PANSS-Negativ- oder PANSS-Allgemein-Skala. Die Studienlage zu den Auswirkungen der Ausprägung der Erkrankung auf die Kognition ist uneinheitlich. Dort liegen allerdings Hinweise für eine nicht ganz eindeutige Korrelation der kognitiven Defizite mit den Positivsymptomen (Keefe et al. 2006) und eine etwas stärker ausgeprägte Korrelation mit den Negativsymptomen vor (MacKenzie et al. 2018, Addington et al. 1991, Censits et al. 1997, Lesh et al. 2011). An der vorliegenden Studie nahmen jedoch nur schizophrene Proband*innen teil, welche vor allem hinsichtlich der Positivsymptomatik klinisch stabil waren. Daher war zu vermuten, dass sich hier kein Einfluss der recht niedrigen PANSS-Positiv-Werte fanden. Jedoch ließen sich auch die beschriebenen Zusammenhänge der Kognition mit der Negativsymptomatik in unserer Arbeit nicht darstellen. Es ist daher davon auszugehen, dass die teilnehmenden schizophrenen Proband*innen tatsächlich hinsichtlich ihrer Belastbarkeit und eventuell auch ihrer kognitiven Funktionen nicht dem Durchschnitt der schizophrenen Menschen entsprechen. Die Anforderungen waren sehr hoch. Die Proband*innen mussten sich mehrfach einer langen neurokognitiven Testung aussetzen und dies schließlich sogar noch unter einer mindestens zwölfstündigen Nikotinkarenz.

Der Einfluss der Erkrankungsdauer ließ sich in den Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT nicht feststellen. Hingegen zeigte sich ein Einfluss der Erkrankungsdauer in der TAP und in der sich anschließenden univariaten Analyse in der Reaktionszeit des Tests *Go/NoGo*. Der Unterschied war jeweils so gerichtet, dass die jeweils länger Erkrankten schlechter abschnitten.

Hierbei muss allerdings bedacht werden, dass die Gruppenstärke schon bei den Tests der CPT-IP, TMT-B, FWIT mit insgesamt 26 Proband*innen und insbesondere bei der TAP mit nur

insgesamt 15 schizophrenen Proband*innen klein ausfiel. Die Aussagekraft der Analysen ist somit deutlich reduziert und muss mit Vorsicht betrachtet werden. In der Literatur wird der Einfluss der Erkrankungsdauer kontrovers diskutiert. In der CATIE-Studie führte eine längere Erkrankungsdauer zu schlechteren Testergebnissen, insbesondere bei den Proband*innen, die mit Antipsychotika der ersten Generation behandelt wurden (Keefe et al. 2006). Andere Studien fanden alterskontrolliert keinen Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Kognition. So haben Longitudinalstudien, bei Heilbronner et al. (2016) metaanalysiert, die gesunde und die schizophrene Proband*innen über Jahre hinweg untersuchen, keinen Zunahme des Unterschied in den kognitiven Leistungen zwischen schizophrenen und gesunden Proband*innen gefunden. Weitere Studien weisen auch darauf hin, dass die Einschränkungen in den Exekutivfunktionen über den Krankheitsverlauf stabil seien (Rund et al. 2007, Hoff et al. 1999). In unserem Rechenmodell konnte nicht für Alter kontrolliert werden, da Alter und Erkrankungsdauer positiv miteinander korrelieren. Insofern ist eventuell der gefundene Unterschied nur auf die Auswirkungen des Alters auf die Testungen zurückzuführen. Davon ist insbesondere auch deswegen auszugehen, da das Alter im Gesamtkollektiv zudem als ein wichtiger Störfaktor identifiziert wurde.

Die Höhe der Medikation, gemessen mit CPZ-Äquivalenten, zeigte im multivariaten Verfahren keinen signifikanten Einfluss auf die Testergebnisse. Interessant war allerdings, dass in der Voranalyse mittels Rangkorrelationen, diejenigen Proband*innen, die höhere Dosen einnahmen, bessere Leistungen erzielten. Signifikant wurde diese Korrelation jedoch nur für den Parameter der *Hit Rate* des CPT-IPs. In der Literatur finden sich keine eindeutigen Hinweise, ob und inwieweit die Dosis der Medikation die Kognitionsleistung beeinflussen könnte. Allerdings wirkt sich wahrscheinlich gerade bei Antipsychotika der ersten Generation eine zu hohe Dosierung negativ auf die Kognition aus (Keefe et al. 2006). In unserer Studie wurden ausschließlich Antipsychotika der zweiten und dritten Generation eingenommen. In der Literatur wird insbesondere von einem negativen Einfluss auf die Kognition durch das Auftreten von unerwünschten Wirkungen und darunter vor allem von anticholinergen Nebenwirkungen berichtet. Ganz besonders scheint dies auch den Teilbereich der Exekutivfunktionen zu betreffen (Ang et al. 2017). In der vorliegenden Studie wurden jedoch nur Menschen ohne Extrapiramidalsymptomatik eingeschlossen, weitere Nebenwirkungen wurden nicht erfasst. In einer japanischen Metanalyse, in der der Unterschied zwischen Beibehaltung oder Reduktion von antipsychotischer Medikation über einen Zeitraum von mehreren Jahren untersucht wurde, zeigten sich in den meisten gesichteten Studien bessere

kognitive Leistungen in der Gruppe der Proband*innen, bei denen die Medikation reduziert oder zwischenzeitlich sogar abgesetzt wurde (Omachi und Sumiyoshi 2018). Dabei muss jedoch sicherlich unterschieden werden zwischen einer längerfristigen Einnahme und einer Einnahme bei akuter Exazerbation. Vermutlich waren die an der Studie teilnehmenden Proband*innen durch die Medikation gut und ausreichend behandelt, ohne eine zu hohe Dosis zu erhalten. Die Dauer der Einnahme der Medikation, die vermutlich eine große Rolle auf die Kognition hat, wurde in unsere Studie nicht berücksichtigt.

6.2 Einflussfaktor Nikotinkarenz unter Berücksichtigung des Krankheitsstatus

6.2.1 Einflussfaktor Nikotinkarenz auf die gesamte Stichprobe

Überraschenderweise wurden im Gesamtkollektiv unter Nikotinkarenz im Vergleich zur Normalbedingung durchgängig signifikante Verbesserungen in der MANOVA der Tests CPT-IP, TMT-B und FWIT festgestellt, und dies unabhängig vom Krankheitsstatus, auch nach Kontrolle von Alter und Bildung (siehe dazu auch Abbildungen 11 bis 13). Lediglich in der MANOVA der TAP war dieser Effekt auf das Gesamtkollektiv nicht zu sehen, was vermutlich auf die geringere Gruppenstärke zurückzuführen ist.

Diese Leistungsverbesserungen sind sehr wahrscheinlich auf Lerneffekte zurückzuführen - insbesondere, da eine weitere Leistungszunahme nach Wiederaufnahme des Rauchens zu verzeichnen war. Um für die Lerneffekte zu kontrollieren, hätten zusätzlich nichtrauchende Probandengruppen in das Studiendesign aufgenommen werden müssen. Eventuell nämlich interferierten Lerneffekten mit Auswirkungen der Nikotinkarenz und verschleiern so eine Beeinträchtigung der Leistung durch die Nikotinkarenz. Zumindest aber scheinen die Beeinträchtigungen nicht so gravierend zu sein, dass sie Lerneffekte, insbesondere im Hinblick auf zweite Testung, welche eine Woche später stattfand, verhinderten. Gleichmaßen ist nicht sicher zu entscheiden, ob die signifikanten Verbesserungen nach Wiederaufnahme des Rauchens allein durch Lerneffekte oder aber zusätzlich auch durch die positive Wirkung von Nikotin zu erklären sind. Ausgeprägte Lerneffekte sind hingegen wahrscheinlich, da insbesondere die Zeitspanne zwischen der zweiten und der dritten Testung sehr gering war. Ein vermuteter negativer Einfluss der Nikotinkarenz auf die Testergebnisse war unter den gegebenen Bedingungen nicht zu verzeichnen.

Dies widerspricht Ergebnissen von Studien, die positive Einflüsse von Nikotin bei Nichtraucher*innen bzw. negative Einflüsse von Nikotinkarenz bei gesunden Raucher*innen gefunden haben (Levin et al. 2006; Mancuso et al. 1999, Herman und Sofuoglu 2010). Diese Ergebnisse bezogen sich jedoch auf die Teilkognitionen Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis. Bei Studien, die Tests aus den exekutiven Funktionsbereich wählten, wurden inkonsistente Ergebnisse gefunden. In Bezug auf den Farb-Wort-Interferenzttest wurden in der vorliegenden Arbeit in den Bonferroni-adjustierten univariaten Analysen von T1 zu T2 lediglich signifikante Verbesserungen in der Interferenzzeit des Farb-Wort-Interferenzttest, nicht jedoch in der bereinigten Interferenzleistung gesehen. Dieses Ergebnis widerspricht einer Studie mit gesunden Raucher*innen und Nichtraucher*innen, in der bei Raucher*innen nach einer Nikotinkarenz von 13 Stunden eine längere Antwortlatenz im Farb-Wort-Interferenzttest unter allen Bedingungen (kongruent und inkongruent) festgestellt wurde als nach einer einstündigen Nikotinkarenz (Domier et al. 2007). Auch konnte eine Reduktion des „Stroop-Effekts“, das heißt eine verbesserte Interferenzleistung (Bearbeitungszeit unter inkongruenter Bedingung, bereinigt um die Bearbeitungszeit unter kongruenter Bedingung) durch akutes Rauchen nach dieser Karenz, beobachtet werden (Domier et al. 2007). Die Autoren interpretieren diese Ergebnisse so, dass eine Nikotinkarenz zwar die globale Antwortlatenz erhöhe, allerdings keinen Einfluss auf die selektive Aufmerksamkeit habe. Nikotin hingegen wirke direkt auf die selektive Aufmerksamkeit (Domier et al. 2007). In unserer Studie zeigte sich in der von der Benennungszeit bereinigten Interferenzleistung weder ein Effekt der Nikotinkarenz noch nach der Wiederaufnahme des Rauchens. Allerdings blieben hier auch signifikante Lerneffekte aus.

Eine andere Studie fand keine verbesserten Leistungen im Farb-Wort-Interferenzttest unter Nikotin bei gesunden Raucher*innen und Nichtraucher*innen (Foulds et al. 1996). In einer weiteren Studie fand sich kein Einfluss des Raucherstatus bei gesunden Raucher*innen auf die Reaktionsinhibition gemessen mit dem Farb-Wort-Interferenzttest (Wing et al. 2011).

In einer Studie von Atzori (2008) wurden 22 gesunde Raucher*innen nach einer 17-stündigen Nikotinkarenz getestet. Daraufhin wurde ihnen über insgesamt acht Stunden alle zwei Stunden placebokontrolliert Nikotinpatches verabreicht. Dabei zeigte sich im Vergleich zu der Placebogruppe unter Nikotin eine Verbesserung der „*divided attention*“, also der geteilten Aufmerksamkeit, die in dieser Studie mittels der „*Continuous Tracking Task*“ erfasst wurde. Leider wurde keine Testung unter Normalbedingung durchgeführt, sondern lediglich die Karenzbedingung als Ausgangspunkt genommen. Problematisch bei diesem Design scheint,

dass anzunehmen ist, dass bei den Raucher*innen unter Placebobedingung die Entzugserscheinungen weiter zunahmen, sodass nicht unterschieden werden kann, ob der Unterschied der beiden Gruppen durch die direkte Wirkung des Nikotins oder aber lediglich durch eine Unterbrechung der Nikotinkarenz und somit einer Besserung der Entzugssymptomatik entstanden ist. Insgesamt scheint es sehr fraglich, ob Nikotin tatsächlich einen Einfluss auf die Exekutivfunktion hat. Andere Studien drehten die Fragestellung um und untersuchten, ob Raucher*innen mit hohen Exekutivfunktionen bessere Ergebnisse hinsichtlich der Rauchentwöhnung zeigten. Klinische Studien erbrachten hierzu allerdings inkonsistente Ergebnisse (Moss et al. 2009, Dolan et al. 2004, Fox et al. 2017).

6.2.2 Einflussfaktor Krankheit über die Nikotinkarenz

In den multivariaten Analysen zeigte sich in den Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT ein durchgängiger, signifikanter Gruppenunterschied mit einem schlechteren Abschneiden der schizophrenen Gruppe zu allen Testzeitpunkten. Allerdings ließ sich, auch nach Kontrolle von Alter und Bildung, kein Unterschied in den Verläufen der Testergebnisse (Gruppe*Testzeitpunkt) zwischen den beiden Gruppen darstellen. Wie den Grafiken (Abbildungen 11 bis 13) zu den Tests CPT-IP, TMT-B und FWIT zu entnehmen, lassen sich in allen Parametern bei beiden Gruppen unter Nikotinkarenz im Vergleich zur Normalbedingung Leistungszunahmen erkennen. Dies gilt auch, außer im TMT-B, für die Tests nach Wiederaufnahme des Rauchens. Im Test TMT-B verschlechterten sich die schizophrenen Raucher*innen nach Wiederaufnahme des Rauchens, während die gesunden sich weiter verbesserten. Dieser Effekt zeigt sich in anschließenden Analysen allerdings nicht signifikant. In den Parametern der Tests CPT-IP und FWIT verlaufen die Kurven annähernd parallel.

Es fand sich hingegen in der multivariaten Varianzanalyse der Tests der TAP von der ersten zur zweiten Testung ein gerade nicht signifikanter ($p=0,050$) Unterschied der Testergebnisse zwischen den Gruppen von Normalbedingung zu Karenzbedingung (Testzeitpunkt*Gruppe), der nach Korrektur von Alter und Bildung signifikant ($p=0,043$) wurde. Von Karenzbedingung zur Wiederaufnahme des Rauchens lässt sich dieser Effekt nicht feststellen. Den Grafiken (Abbildungen 14 und 15) lässt sich entnehmen, dass die Veränderungen der Parameter der TAP von der Normalbedingung zur Nikotinkarenz inkonsistent sind: Mal werden die schizophrenen Raucher*innen besser, mal schlechter. Gleiches gilt für die gesunden Raucher*innen. Da die Verläufe keiner stimmigen Logik unterliegen, sind diese Ergebnisse nicht zu verwerten. Am ehesten ist also bei einer geringen Teilnehmeranzahl an der TAP von insgesamt 29

Proband*innen von einem β -Fehler, also einem falsch positiven Ergebnis auszugehen. Zudem zeigen sich deutliche Streuungen und einzelne Ausreißer, welche die Ergebnisse vermutlich verzerren.

Insgesamt unterstützen die Ergebnisse nicht unsere Vermutung, die Nikotinkarenz wirke sich stärker negativ auf die Leistungen der schizophrenen Raucher*innen aus als auf die der gesunden Raucher*innen.

Damit decken sich die Ergebnisse mit mehreren Studien. Eine chinesische Studie mit 230 schizophrenen Männern untersuchte, ob der Raucherstatus (Nichtraucher*innen, Raucher*innen, Exraucher*innen) einen Einfluss auf die Kognition habe. Sie nutzten dazu unter anderem den *Trail Making Test*. Es ließen sich für den Untertest B jedoch keinerlei signifikante Zusammenhänge der Testergebnisse mit dem Raucherstatus zeigen (Ma et al. 2010). In einer australischen Studie, in der 146 schizophrene Proband*innen hinsichtlich des Einflusses von Raucherstatus auf den *Trail Making Test* B untersucht wurden, zeigte sich ebenfalls kein Einfluss des Rauchens auf die Testergebnisse (Barnes et al. 2006). Eine Studie, die sowohl kurze (1 Tag) als auch protrahierte (1 Woche) Auswirkungen der Nikotinkarenz bei schizophrenen Raucher*innen (n=26) untersuchte, konnte über den Zeitverlauf weder auf den *Trail Making Test* B noch auf die Interferenzleistung des Farb-Wort-Interferenztests signifikante Unterschiede durch Nikotinkarenzen oder das Wiederaufnehmen des Rauchens feststellen (Boggs et al. 2018).

Hahn et al. (2012) fanden bei 104 schizophrenen und 104 gesunden Kontrollen keinen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen im CPT-IP und dem Raucherstatus – weder bei an Schizophrenie Erkrankten noch bei einer gesunden Kontrollgruppe. In einer weiteren Studie mit insgesamt 28 Proband*innen zeigte sich die Performance im CPT-IP von der Karensituation bei schizophrenen - nicht aber bei ansonsten gesunden – Raucher*innen unbeeindruckt (Beck et al. 2015). Eine Studie mit ähnlichem Design wie dem der vorliegenden konnte ebenfalls keinen Einfluss einer Nikotinkarenz auf den Farb-Wort-Interferenztest zeigen (Sacco et al. 2005).

Die Studienlage ist allerdings nicht eindeutig. Andere Studien hingegen fanden Einflüsse des Rauchens oder von Nikotin auf exekutive Funktionstests bei schizophrenen Proband*innen. So zeigte sich in einer Studie mit insgesamt 140 Proband*innen in der Untergruppe der gesunden Proband*innen keine Zusammenhänge der Testergebnisse mit dem Raucherstatus, in der Untergruppe der schizophrenen Proband*innen allerdings signifikant schlechtere Ergebnisse, insbesondere im Farb-Wort-Interferenztest bei schizophrenen Proband*innen, welche niemals

geraucht hatten. Dieser Unterschied konnte hingegen in der gleichen Studie nicht mit dem *Wisconsin Card Sorting Test* (Berg 1948), einem Standardtest der Überprüfung der Exekutivfunktionen, bestätigt werden (Wing et al. 2011). Dieser Test wurde in der vorliegenden Arbeit nicht verwendet, da er sich nicht für wiederholte Testungen anbietet. Barr und Mitarbeitern (2008) verabreichten 28 schizophrenen und 32 gesunden Nichtraucher*innen placebokontrolliert Nikotinpatches. Sie fanden heraus, dass sowohl die schizophrenen als auch die gesunden Raucher*innen mit Nikotinpatches bessere Ergebnisse im CPT-IP erbrachten als die Placebogruppe. Dies bezog sich vor allem auf eine Verkürzung der Reaktionszeit und eine Reduktion von Fehlern. Bei den Schizophrenen fielen die Verbesserungen allerdings größer aus als bei den gesunden Kontrollen. Im Farb-Wort-Interferenztest fanden sie eine signifikante Verbesserung im T-Wert der Interferenzleistung bei den schizophrenen Proband*innen unter Nikotinpatches. Den bei Barr et al. (2008) beschriebenen positiven Einfluss von Nikotin auf die Testergebnisse ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen. Sowohl schizophrene als auch gesunde Raucher*innen zeigten sich gerade in der von der Benennungsgeschwindigkeit bereinigten Interferenzleistung im Gegensatz zur angegebenen Studie unbeeindruckt von der Nikotinkarenz sowie von der Wiederaufnahme des Rauchens. Interessanterweise ließen sich in dieser reinen Interferenzleistung tatsächlich keine signifikanten Lerneffekte feststellen, jedoch auch hier kein Gruppenunterschied.

In einer weiteren Studie (Smith et al. 2006) wurde 26 schizophrenen Raucher*innen nach einer Nikotinkarenz intranasal entweder Nikotin oder ein Placebo verabreicht. Im Gegensatz zu den placeboerhaltenden Proband*innen war bei den schizophrenen Raucher*innen eine leichte Verbesserung im *CPT* nachweisbar. Hier war der einzige signifikante Unterschied unter dem Nikotinnasenspray eine Verkürzung der Reaktionszeit; diese war ebenfalls unter der Placebobedingung ersichtlich, fiel allerdings geringer aus und war nicht signifikant. Diese Studienergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit ebenfalls nicht bestätigt werden, wobei allerdings die Reaktionszeit hier nicht berücksichtigt und auch nicht in das multivariate Modell einfließt. Zudem darf nicht vergessen werden, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit im Gegensatz zu der angegebenen Studie um eine Nikotinkarenzstudie handelt, der Einfluss von Nikotin wird also indirekt gemessen wird. Die oben schon zitierte Studie von Boggs und Kollegen zeigte bei den schizophrenen Raucher*innen unter Nikotinkarenz im CPT-IP mehr „*missed trials*“, also verpasste relevante Reize, dieser Effekt war jedoch nicht signifikant (Boggs et al. 2018). Auch die in dieser Studie beobachtete längere Antwortlatenz unter Nikotinkarenz konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Der Einfluss von

Nikotin bei Schizophrenie auf die geteilte Aufmerksamkeit wurde bisher noch sehr selten in Studien untersucht.

Zusammenfassend lassen sich in wenigen Studien positive Effekte von Nikotin auf exekutive Funktionstests zeigen. Allerdings haben die Studien durchgehend Schwächen. Zum einen haben alle Studien geringe Stichproben, dies betrifft insbesondere die Verlaufsstudien, welche nicht nur den Raucherstatus abfragten. Zum anderen bestehen oft nur in einzelnen Parametern einzelner Tests positive Ergebnisse, welche von anderen Tests, die ähnliche Funktionen abfragen, nicht aufgezeigt werden. Es ist also aufgrund der durchgängig geringen Stichprobenanzahl nicht auszuschließen, dass bei geringer statistischer Power und multiplem Testen falsch positive Ergebnisse berichtet wurden. So ist insgesamt die Datenlage, die die Selbstmedikationshypothese unterstützt, insbesondere im Bereich der exekutiven Funktionstests, sehr dünn.

6.2.3 Krankheitsbezogene Einflüsse über den Testverlauf

Des Weiteren wurden untersucht, ob wichtige Kennwerte der Erkrankung und ihrer Behandlung mit der Nikotinkarenzbedingung interferierten. Also, ob diejenigen Proband*innen, die höhere Medikationsdosen erhielten, der Nikotinkarenz besser oder schlechter standhielten und ob die Proband*innen mit stärkerer Krankheitsausprägung während der Nikotinkarenz eventuell weniger gut abschnitten. Dies wurde unter Kontrolle der Erkrankungsdauer untersucht.

Die PANSS-Werte zeigten weitgehenden keinen Einfluss auf den Testverlauf. Lediglich im multivariaten Verfahren der Tests der TAP von T1 zu T2 zeigte sich die Interaktion (PANSS allg.*Testzeitpunkt) signifikant. In der sich anschließenden Spearman-Korrelation deutet sich an, dass die Proband*innen, die eine höhere Ausprägung in der PANSS allg. zeigten, eine niedrigeren Leistungszugewinn zu verzeichnen hatten. Jedoch war dies nicht in allen Parametern zu finden. Es ist aber nicht auszuschließen, dass die stärker von der Krankheit Betroffenen einen geringeren Lerneffekt aufwiesen. Dies war jedoch nur von Normalbedingung zur Nikotinkarenz zu beobachten und lediglich in den Tests der TAP. Wegen der kleinen Teilnehmeranzahl von 15 Proband*innen und der nicht ganz eindeutigen Ergebnisse der Spearman-Korrelation, erlaubt dieses Ergebnis nur eingeschränkt Rückschlüsse. Nach der Studienlage scheint es, wie oben auch aufgeführt, keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen kognitiven Defiziten und Positivsymptomen (Keefe et al. 2006) und nur Hinweise auf Zusammenhänge mit Negativsymptomen zu geben (MacKenzie et al. 2018, Addington et al. 1991). Dies bestätigt unsere Studie auch über die Nikotinkarenz hinweg.

Die Höhe der CPZ-Äquivalente hatte in den multivariaten Verfahren keinen Einfluss auf die Testergebnisse. Anders gesagt, beeinflusste also die Höhe der Medikamentendosierung die Testergebnisse im Testverlauf nicht und damit auch nicht die Leistung der schizophrenen Proband*innen unter Nikotinkarenz. Die Interaktionen zwischen Nikotin und Antipsychotika sind sehr kompliziert und noch wenig untersucht (Levin et al. 2009). Wie auch in unserer Studie zu sehen, gibt es vermutlich keine direkte Dosis-Wirkung-Beziehung von Nikotin und Antipsychotika. Die Interaktion der Antipsychotika mit Nikotin hängt vermutlich stark von der Wahl der einzelnen Substanz ab (Levin et al. 2009). Antipsychotika wirken zum einen direkt auf die Kognition, zum anderen interagieren sie mit Nikotin, wobei die einzelnen Interaktionen noch wenig verstanden werden und die Ergebnisse hierzu in den klinischen Forschungen uneinheitlich sind (Levin et al. 2007, de Leon et al. 2005; Mc Evoy et al. 1999; Noordsy und Green 2003). Es wird auch diskutiert, ob die so deutlich erhöhte Prävalenz des Rauchens bei Schizophrenen mit der Medikation zusammenhängt (Ereshefsky et al. 1985, de Leon et al. 2005). Schizophrene Menschen rauchen demzufolge, um sich von den unerwünschten Wirkungen der Antipsychotika zu „therapieren“. Dem widerspricht aber die Tatsache, dass schon antipsychotikanaive Schizophrene häufiger rauchen als die Gesamtbevölkerung (Weiser et al. 2004, de Leon et al. 2005, Myles et al. 2012).

Eine chinesische Studie zeigte erstaunlicherweise, dass die Wirkung von Antipsychotika bei Raucher*innen höher war als bei Nichtraucher*innen (Fang et al. 2019). Andererseits allerdings erhöht das Rauchen auch die Clearance der Medikamente, so dass Raucher*innen tendenziell höhere Dosen verschrieben werden müssen (Fang et al. 2019, Lucatch et al. 2018). Insofern hätten, um die tatsächlich wirksame Dosis der Antipsychotika zu berechnen, die Plasmaspiegel bestimmt werden müssen. Insgesamt sind diese Interaktionen zwischen Antipsychotika und Nikotin sehr komplex und noch lange nicht verstanden (Levin et al. 2009, Lucatch et al. 2018). Hier sind weitere Forschungen notwendig.

6.3 Einflüsse des Rauchverhaltens

6.3.1 Einfluss von Serumnikotin und Serumcotinin

Das in der Literatur beschriebene Phänomen erhöhter Cotininwerte im Serum bei schizophrenen Raucher*innen im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Olincy et al. 1997) zeigte sich in der vorliegenden Studie unter Normalbedingung trotz einer großen Differenz der Mittelwerte als nicht signifikant. Bei den gesunden Raucher*innen stieg der Cotininwert im

Serum auch nach Wiederaufnahme des Rauchens kaum an, vermutlich weil die gesunden Raucher*innen zwischen der zweiten und der dritten Testung sowohl weniger als auch weniger intensiv rauchten. Interessanterweise konnten wir in unserer Studie beobachten, dass manche gesunden Raucher*innen sogar gebeten werden mussten, vor der dritten Sitzung zu rauchen. Diese betrachteten die zwölfstündige Nikotinkarenz als ersten Erfolg zur Rauchentwöhnung, den sie gerne in die Länge ziehen wollten. Bei den schizophrenen Raucher*innen konnte dies weniger beobachtet werden – eventuell wegen der bei Schizophrenie häufig vorkommenden reduzierten Fähigkeit der Motivationsbildung (Ananth et al. 1991).

Die Nikotinwerte im Serum der schizophrenen Proband*innen lagen bei dem ersten und dritten Testungszeitpunkt ebenfalls über denen der Kontrollen, jedoch war diese Differenz nicht signifikant.

Die Höhe der Serumnikotinwerte beeinflusste im multivariaten Verfahren die Testergebnisse nur unter Normalbedingung und das nur für die Tests CPT-IP, TMT-B und Farb-Wort-Interferenztest in der Untergruppe der schizophrenen Raucher*innen und für die Tests der TAP im Gesamtkollektiv. Dabei gingen zumindest für Parameter, die in der sich anschließenden Bonferroni-korrigierten ANCOVA signifikant wurden, höhere Nikotinwerte mit besseren Ergebnissen einher. Je höher also der Nikotinwert, desto kürzer war die Bearbeitungszeit des TMT-B in der Untergruppe der schizophrenen Raucher*innen und desto kürzer die Reaktionszeit im Test *Go/NoGo* im Gesamtkollektiv. Ansonsten konnte allerdings kein Einfluss der Höhe der Serumnikotinspiegel auf die Testergebnisse gefunden werden – weder bei der Gesamt-stichprobe noch innerhalb der beiden Untergruppen.

Inwiefern es sich bei den gefundenen Ergebnissen tatsächlich um einen direkten Einfluss der Höhe des Nikotins auf die Testergebnisse handelt oder aber um ein falsch positives Ergebnis, ist schwer zu entscheiden. Denn diese Ergebnisse waren nicht konsistent und traten auch nicht nach Wiederaufnahme des Rauchens auf.

Es fällt allerdings auf, dass bei höheren Serumnikotinspiegel jeweils die Reaktionszeiten (TMT-B gemessen in Zeit und *Go/NoGo*) signifikant niedriger waren. Die anderen Werte, die keine reinen Reaktionsgeschwindigkeit bemaßen, waren in den Einzelanalysen nicht signifikant. So könnte vermutet werden, dass gerade die Reaktionsgeschwindigkeit direkt von der Höhe des Nikotins beeinflussbar ist. Dies wird durch andere Studien gestützt, in denen die Reaktionszeiten durch die Nikotinkarenz beeinflusst wurden (Smith 2006, Barr 2008, Mackowick et al. 2014). Dies legt nahe, dass Nikotin zwar die Reaktionszeiten beeinflusst, weniger oder nicht jedoch die Exekutivfunktionen.

Eine Metastudie untersuchte, ob Proband*innen, die während oder vor einer kognitiven Testung Zigaretten mit einer deutlich reduzierten Nikotinkonzentration rauchten, besser oder schlechter in neurokognitiven Tests abschnitten als eine Kontrollgruppe, die weiterhin Zigaretten mit üblicher Nikotinkonzentration rauchte. In acht von zehn Domänen, darunter auch die exekutiven Funktionen wie Inhibition und Antwortvariabilität, erzielten hier tatsächlich die Proband*innen, die normale Zigaretten rauchten, bessere Ergebnisse. Die Autoren allerdings diskutierten auch, inwieweit Entzugserscheinungen eine Rolle für diese Ergebnisse spielen könnten (Keith et al. 2017). In einer weiteren Studie konnte kein Einfluss der Serumnikotinhöhe auf eine neurokognitiven Testergebnisse gefunden werden, allerdings waren die Entzugserscheinungen während der Karenzzeit durchaus abhängig von der placebokontrollierten Nikotingabe (Hahn et al. 2013).

Einen Einfluss des Serumcotininspiegel auf die Testergebnisse fand sich zu keinem Zeitpunkt. Insbesondere auch nicht zum Zeitpunkt der Nikotinkarenz. Unsere Ergebnisse widersprechen somit den immer wieder proklamierten prokognitiven Effekten von Cotinin (Grizzell und Echeverria 2015, Majdi et al. 2019) und unterstützt weitere Studien, die diese Effekte nicht bestätigten. Beispielsweise zeigte eine Studie, dass starke Raucher*innen nach Zigarettenkonsum sogar eine schlechtere kognitive Flexibilität aufwiesen als ihre Vergleichsgruppe, die unter Nikotinkarenz blieb bzw. im Vergleich zu einer Gruppe von weniger starken Raucher*innen. Bei den starken Raucher*innen zeigten sich ebenfalls erhöhte Cotininwerte im Serum (Nesic et al. 2011).

6.3.2 Einfluss der Stärke des Zigarettenkonsums und der Abhängigkeit

Obwohl sich weder Anzahl der gerauchten Zigaretten noch *Pack Years* hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit signifikant voneinander unterschieden, fand sich bei den schizophrenen Raucher*innen eine höhere Abhängigkeit im Fagerströmtest. Dieses Phänomen der stärkeren psychischen Abhängigkeit wird auch in der Literatur berichtet (de Leon und Diaz 2005).

Auf die Ergebnisse der Testbatterie hatte der tägliche Konsum von Zigaretten kaum einen Einfluss. Dabei wurde für Alter und Bildung kontrolliert. Lediglich die gesunden Raucher*innen schnitten mit dem Konsum einer höheren Zigarettenanzahl pro Tag unter Normalbedingung schlechter ab als die, die weniger rauchten. Allerdings war dieser Effekt nur unter Normalbedingung zu sehen. Inwiefern dieses Ergebnis insbesondere aufgrund des recht komplexen Modells und der geringen Stichprobengröße als aussagekräftig betrachtet werden darf, bleibt fraglich. Die Nikotinkarenz scheint hingegen auch starke Raucher*innen nicht zu

beeinträchtigen. Entgegen unserer Erwartung zeigte sich auch keinerlei Einfluss der Stärke der Abhängigkeit auf die Ergebnisse zum Zeitpunkt der Nikotinkarenz.

Zigarettenkonsum und Abhängigkeit hingen in den Spearman-Korrelationen signifikant mit den Serumnikotin und -cotininwerten zusammen, was zu erwarten war. Erstaunlich ist hingegen, dass Befinden (gemessen mit Befindlichkeitsskala) und *Craving* (gemessen mit *Questionnaire on smoking urge*) unbeeinflusst von der Stärke des täglichen Zigarettenkonsums und auch der Abhängigkeit blieben. Es zeigten sich erwartungsgemäß signifikante Unterschiede in Befindlichkeit und *Craving* abhängig von Testzeitpunkt, allerdings nicht zwischen den Gruppen. Eine andere Studie mit 17 schizophrene Proband*innen und 17 gesunden Kontrollen belegte während der Nikotinkarenz zumindest stärkere Entzugserscheinungen bei schizophrenen Proband*innen als bei gesunden Kontrollen (Hahn et al. 2013).

Beide Gruppen wiesen in der vorliegenden Arbeit ein signifikant höheres *Craving* und ein schlechteres Befinden zum Zeitpunkt der Nikotinkarenz auf. Erstaunlicherweise ließ sich in unserer Arbeit kein Einfluss der Befindlichkeit oder des *Cravings* auf die Testergebnisse zum Zeitpunkt der Nikotinkarenz feststellen. Der einzige signifikante Einfluss des *Cravings* auf die Testergebnisse der TAP für das Gesamtkollektiv zeigte sich in der anschließenden Korrelation inkonsistent und war somit nicht zu verwerten und vermutlich auf die geringe Teilnehmeranzahl und die große Streuung der Testergebnisse zurückzuführen.

Diese Ergebnisse widersprechen Studien, die eine Beeinträchtigung durch *Craving* auf kognitive Funktionen, darunter den Stroop-Effekt, zeigten (Waters et al. 2014).

6.3.3 Zusammenhänge von Rauchverhalten, -stärke und Krankheit

Es ließen sich keinerlei Zusammenhänge zwischen der Krankheitsausprägung und der Höhe der Serumnikotin- bzw. den -cotininwerten feststellen. Eine Studie mit insgesamt 244 schizophrenen Proband*innen und 225 gesunden Kontrollen fanden bei stark rauchenden Schizophrenen stärker ausgeprägte allgemeine psychotische Symptome, jedoch keine stärkeren Negativsymptome (Fang et al. 2019). Die Autoren führen dafür zwei mögliche Hypothesen an. Erstens könnte das Rauchen selbst schon Positivsymptome über die erhöhte Freisetzung von Dopamin in mesolimbischen Gebieten verursachen. Zweitens aber könnten die Menschen, die sehr stark von psychotischen Symptomen betroffen sind, das Rauchen nutzen, um über eine erhöhte Freisetzung im präfrontalen Kortex die Negativsymptome zu lindern (Fang et al. 2019). Denkbar wäre auch, dass beide Mechanismen gleichzeitig greifen. In unsere Studie aber wurde schon für Positivsymptome in der Auswahl kontrolliert, so dass sich hier eine relativ homogene

Stichprobengruppe zeigt und stärker betroffene Probanden nicht in die Studie eingeschlossen wurden.

Zudem ist fraglich, ob eine Dosis-Wirkung-Beziehung zwischen Nikotin und psychotischen Symptomen oder deren Linderung herzustellen wäre. Interessanterweise zeigte sich mit Hilfe von Rangkorrelationen ein Zusammenhang von der Höhe der CPZ-Äquivalente und der Abhängigkeit. Diejenigen Proband*innen, die die höchsten Dosierungen aufwiesen, zeigten auch die geringste Abhängigkeit. Entsprechend rauchten die Proband*innen mit höheren Medikationsdosen weniger als jene mit niedrigeren. Ebenso fanden sich bei den schizophrenen Proband*innen mit höheren Medikationsdosen erstaunlicherweise durchgehend, also zu allen Testzeitpunkten, die niedrigsten Serumcotininwerte. Gleiches zeigte sich für die Serumnikotinwerte unter Normalbedingung: je niedriger Serumnikotin, desto höher die CPZ-Äquivalente. In vorangehenden Studien konnte eine Reduktion der Zigarettenkonsums oder des Verlangens durch Antipsychotika der zweiten Generation (insbesondere für Clozapin, aber auch Olanzapin) beobachtet werden (Mc Evoy et al. 1999, Noordsy und Green 2003, Rohsenow 2008). Unsere Studie unterstützt diese Ergebnisse. Andere Studien konnten diesen Effekt allerdings nicht, und hier insbesondere nicht für alle Substanzen, bspw. nicht für Risperidon, finden (de Leon et al. 2005, Yoshimura 2008). In unserer Studie konnte der in der Literatur beschriebene Effekt, dass starke Raucher*innen höhere Medikationsdosen benötigen, da die Clearance der Medikamente über eine erhöhte Cytochrom-P450-1A2-Induktion ebenfalls erhöht ist (Ereshefsky et al. 1985, de Leon et al. 2005, Dettling 2000), nicht bestätigt werden. Im Gegenteil rauchten in unserer Studie gerade diejenigen weniger, die höhere Medikationsdosen einnahmen.

6.4 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Die Auswirkungen von Nikotin auf die kognitive Performance von Raucher*innen zu untersuchen, birgt einige Herausforderungen. In unserer Studie wurde ein Design gewählt, das den Nikotineffekt sozusagen indirekt durch einen Nikotinentzug zeigen will. Die Schwächen dieses Verfahrens liegen auf der Hand: Ein schlechteres Ergebnis während der Karenzzeit ist nicht allein auf die fehlende Wirkung von Nikotin auf die Kognition zurückzuführen, sondern auch auf Entzugserscheinungen, eine geringere Stresstoleranz und eine Durchbrechung von Gewohnheiten mit einem verhaltenstherapeutisch bedeutsamen Belohnungssystem (Rohleder et al. 2006). Zudem untersuchen Studien mit Zigaretten rauchenden Proband*innen korrekterweise nicht ausschließlich die Wirkung von Nikotin, da Tabak tausende von

Inhaltsstoffen enthält (Swan und Lessov-Schlaggar 2007). Eine alternative Methode, die Auswirkung des Nikotins zu untersuchen, stellt die Verabreichung von Nikotinpatches an Nichtraucher*innen dar. Dieses Verfahren wurde in amerikanischen Studien häufig angewandt. Aus ethischen Gründen ist die Gabe von Drogen an Nichtabhängige für Studienzwecke in Deutschland nicht erlaubt und wurde von der Ethikkommission auch für die vorliegende Studie abgelehnt. Außerdem ist es durchaus fraglich, inwieweit Untersuchungen mit reinem Nikotin Rückschlüsse auf das Rauchverhalten erlauben. Zumal ein solches Design lediglich den Einfluss von Nikotin auf Nichtraucher*innen testet und nicht aber auf Raucher*innen, bei denen das Transmittersystem durch die chronische Zufuhr von Nikotin modifiziert vorliegt (Herman und Sofouglu 2010). Unsere Studie bietet somit - bei allen Limitationen - auch die Möglichkeit, den Effekt des Rauchens bei den Menschen zu untersuchen, um die es tatsächlich geht: Raucher*innen.

Exekutivfunktionen sind Kognitionen höherer Ordnung, die stark mit anderen Bereichen der Kognition interagieren (Shallice und Burgess 1996, Repovs und Baddeley 2006). Beeinträchtigungen in diesen zugrundeliegenden Bereichen der Kognition können eventuell auch die exekutiven Tests beeinflussen. Zudem werden in Studien unterschiedliche Tests verwendet, um die Exekutivfunktionen zu untersuchen. Daher wurden in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse vorrangig mit Studienergebnissen verglichen, die die gleichen Tests benutzten. Unsere Studie zeigt von Neuem, wie wichtig es ist, die Testungen zu normieren.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit stellt der Stichprobenumfang dar. Mit einer Probandenzahl von 26 schizophrenen und 33 gesunden Proband*innen, in manchen Tests auch nur 14 bzw. 15 Teilnehmern pro Gruppe, ist die statistische Power wie in dem Abschnitt der Fallzahlplanung im Methodenteil beschrieben, nicht groß genug, kleinere Effekte zwischen den beiden Gruppen im Verlauf darzustellen. Selbst kleinere mittlere Effekte konnten bei der Probandenzahl von 59 nur mit einer statistischen Power von ca. 0,75 dargestellt werden. Insbesondere bei einer reduzierten Teilnehmeranzahl für die Tests der TAP besteht zudem das Risiko, dass sich Unterschiede abbilden, die in der Gesamtpopulation nicht vorliegen. Bei dem recht aufwendigen Studiendesign allerdings und den hohen Anforderungen an die Proband*innen war es schwierig, mehr und insbesondere mehr schizophrene Proband*innen zu rekrutieren. Einige mussten ausgeschlossen werden, da sie die Karenzzeit nicht einhalten konnten. Vergleichsstudien mit Verlaufsdesign weisen oft ähnliche oder sogar noch weniger Teilnehmerzahlen auf (Boggs et al. 2014, Sacco et al. 2005, Hahn et al. 2013). Hinzu kommt, dass die an der Studie teilnehmenden Proband*innen vermutlich nicht in randomisierter Weise

dem Durchschnitt der schizophrenen Menschen entspricht. Schon die Teilnahme an einer solchen Studie verlangt eine gewisse Stabilität, die viele schizophrene Menschen wegen pathognomisch veränderter Motivationsbildung oder fehlendem Antrieb beispielsweise nicht aufweisen.

Einige schizophrene Proband*innen erhielten zu der antipsychotischen Medikation eine antidepressive Medikation mit Serotonin- Wiederaufnahme-Hemmern, die sich allerdings nach Studienlage nicht auf die Testergebnisse auswirken sollten (Vernen et al. 2014). Vier schizophrene Proband*innen erhielten eine niedrig dosierte Benzodiazepinmedikation. Es ist nicht auszuschließen, dass dies die Testleistungen beeinflusste, insbesondere die psychomotorische Geschwindigkeit.

Wie oben beschrieben, zeigten sich vorwiegend Verbesserungen im Verlauf der Testsitzungen. Dieses Resultat scheint bei relativ kurzen Zeitabständen von einer Woche und insbesondere nach Wiederaufnahme des Rauchens von nur wenigen Stunden im Wesentlichen Lerneffekten zuzuschreiben zu sein. Für zukünftige Studien wäre also eine Kontrolle des Lerneffekts durch eine gleichzeitige Testung von gesunden und schizophrenen Nichtraucher*innen erstrebenswert. Eventuell sind leichte Beeinträchtigungen durch die Nikotinkarenz tatsächlich durch Lerneffekte verschleiert. Durch eine Kontrolle mit nichtrauchenden Proband*innen ließe sich der Einfluss der Nikotinkarenz von den Lerneffekten abgrenzen.

6.5 Abschließende Beurteilung

Entgegen unserer ursprünglichen Hypothese bestätigt die vorliegende Arbeit keinen Einfluss vom Rauchen auf Exekutivfunktionen - weder bei schizophrenen noch bei ansonsten gesunden Raucher*innen. Somit unterstützt die vorliegende Arbeit die Selbstmedikationshypothese, zumindest was den kognitiven Teilbereich der Exekutivfunktionen betrifft, nicht. Auf dieses Ergebnis deuten auch andere neuere Studien hin. Sie konnten weder einen Zusammenhang zwischen Leistungseinbußen in exekutiven Funktionstests und den Vorkommen von Nikotinkonsum bei Ersterkrankung (Hackling et al. 2018) noch Leistungseinbußen in exekutiven Funktionstests durch Nikotinkarenz bei schizophrenen Menschen feststellen (Boggs et al. 2018). Viele der Studien, die einen Zusammenhang unterstützen, aber auch die, die ihn nicht herstellen konnten, haben zudem methodische Schwächen, so wurden z.B. beim Farb-Wort-Interferenztest die Farblese- und die Farbbenennungsgeschwindigkeiten, die häufig auch schon verlängert sind, nicht beachtet (Zabala et al. 2009) und die Teilnehmerzahlen waren sehr oft sehr klein (Sacco et al. 2005, Boggs et al. 2018, Hahn et al. 2013).

Auf Transmitterebene lassen sich Zusammenhänge von Exekutivfunktionen und Rauchen vermuten. Schließlich hängen die Exekutivfunktionen maßgeblich von der Dopamin-Freisetzung im präfrontalen Kortex ab, und diese wiederum kann vermutlich durch nikotinerge Acetylcholinrezeptoren direkt oder indirekt über andere Transmittersysteme (Glutamat, GABA) vermittelt werden (Lucatch et al. 2018, Parikh et al. 2016). Unsere Studie bestätigt jedoch keinen klinischen Einfluss des Rauchens auf die Exekutivfunktionen. Sollte also das Rauchen keinen positiven Einfluss auf die Defizite der Exekutivfunktionen haben, lässt dies insgesamt an der Selbstmedikationshypothese zweifeln. Gerade die Exekutivfunktionen sind es nämlich, die für die Bewältigung des Alltags und für die Verbesserung der Lebensqualität relevant sind (Addington 1999, Bilder et al. 2000, Snyder et al. 2015).

Auch andere Studien zweifeln an der Selbstmedikationshypothese. Menzella et al. (2015) die in ihrer metaanalytischen Arbeit die Selbstmedikationshypothese grundsätzlich in Frage stellen, verweisen zu Recht auf einen Widerspruch. Nikotin binde überall dort, wo es viele nikotinerge Acetylcholinrezeptoren gibt. Diese seien unter anderem insbesondere im präfrontalen Kortex, aber auch in der Substantia nigra zu finden. Wenn nun einerseits die Dopaminfreisetzung im frontalen und präfrontalen Kortex die kognitiven Symptome lindern solle, so sei anzunehmen, dass gerade die Freisetzung in der Substantia nigra die Plusssymptomatik verstärken müsste. Für unmedizierte schizophrene Menschen würde es also wenig Sinn machen, sich mit Nikotin selbst zu therapieren, wenn sie eine Zunahme der Symptomatik befürchten müsse. Wir wissen aber, dass der Nikotinkonsum schon vor Diagnosestellung erhöht ist (Weiser et al. 2004, de Leon et al. 2005, Myles et al. 2012). Diese Überlegung bestätigt auch die Beobachtung, dass schizophrene Raucher*innen unter einer stärkeren Positivsymptomatik litten als schizophrene Nichtraucher*innen (Fang et al. 2019). Leider konnten auch medikamentöse Ansätze über eine Stimulation der Nikotinrezeptoren bislang nicht die erhofften Wirkungen auf die Kognition erbringen (Rowe et al. 2015, Smith et al. 2016). Es liegen zudem Hinweise vor, dass das erhöhte Vorliegen von Rauchen eher mit einer erhöhten Vulnerabilität zu tun habe und eben keinen Benefit für schizophrene Menschen bringe (Menzella et al. 2015, Chambers 2009, Mackowick et al. 2014). Sicherlich werden diese verschiedenen Erklärungsmodelle für das erhöhte Aufkommen von Zigarettenabhängigkeit bei schizophrenen Menschen weiter untersucht und diskutiert werden müssen.

Eine Beibehaltung der Selbstmedikationshypothese könnte allerdings dazu beitragen, dass Behandler das Rauchen von schizophrenen Patient*innen als selbstverständlich und sogar sinnvoll erachteten. Immerhin stimmen unsere Ergebnisse, dass die Höhe der CPZ-Äquivalente

mit den Serumcotinin- und -nikotinwerten und auch mit der Abhängigkeit und der täglich konsumierten Zigarettenanzahl negativ korrelieren, vorsichtig optimistisch. Zumindest scheinen hier höhere Dosierungen mit einer geringen Abhängigkeit, einem geringeren Konsum und auch mit einer geringerer Rauchintensität einherzugehen. So ist zumindest nicht anzunehmen, dass die antipsychotische Medikation das Rauchen verstärkt. Darüber hinaus ist zu vermuten, dass eine suffiziente antipsychotische Therapie die Rauchentwöhnung unterstützen könnte.

Die Frage nach einer adäquaten Therapie der kognitiven Defizite und insbesondere der Exekutivfunktionen bleibt jedoch weiter hoch relevant und bislang unzufriedenstellend beantwortet (Owen 2016). Dabei könnte eine Verbesserung der Exekutivfunktionen von schizophrenen Menschen eventuell auch den Kampf gegen das hohe Aufkommen von Zigarettenabhängigkeit unterstützen. So konnten zumindest einige Studien einen spezifischen Zusammenhang zwischen schlechten Ergebnissen in der exekutiven Funktionsleistung und dem Abbruch der Rauchentwöhnung darstellen (Moss et al. 2009, Dolan et al. 2004). Andere Studien konnten dies allerdings nicht bestätigen (Fox et al. 2017).

Um die Gründe für die erhöhte Nikotinabhängigkeit bei schizophrenen Menschen zu verstehen und um dann eventuell auch geeignete Maßnahmen dagegen zu finden, müssen jedoch weitere Studien durchgeführt werden. Die an Schizophrenie erkrankten Raucher*innen sollten aufgrund der erhöhten Morbidität und Mortalität (Kelly et al. 2008) unbedingt weiterhin ermutigt werden, das Rauchen aufzugeben.

7. LITERATUR

Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25(1):173-82.

Adler LE, Hoffer LD, Wisner A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psych* 1993; 150:1856-1861.

Albert C. Yang and Shih-Jen Tsai. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci* 2017; 18(8): 1689.

Albus M, Hubmann W, Ehrenberg C, Forcht U, Mohr F, Sobizack N, Wahlheim C, Hecht S. Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996; 246:249–255.

- Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;156(9):1358-66.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience* 1986; 9, 357–381.
- Alvarez JA, Emory E. Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review *Neuropsychol Rev* 2006;16(1):17-42.
- Ananth J, Djenderdjian A, Shamasunder P, Costa J, Herrera J, Sramek J. Negative symptoms: psychopathological models. *J Psychiatry Neurosci* 1991;16(1):12-8.
- Arce E, Leland DS, Miller DA, Simmons AN, Winternheimer KC, Paulus MP. Individuals with schizophrenia present hypo- and hyperactivation during implicit cueing in an inhibitory task. *Neuroimage* 2006; 32(2):704-13.
- Ardila A. On the evolutionary origins of executive functions. *Brain Cogn* 2008; 68(1):92-9.
- Atzori G, Lemmonds CA, Kotler ML, Durcan MJ, Boyle J. Efficacy of a nicotine (4 mg)-containing lozenge on the cognitive impairment of nicotine withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(6):667-74.
- Azizian A, Monterosso J, O'Neill J, London ED. Magnetic resonance imaging studies of cigarette smoking. *Handb Exp Pharmacol* 2009; (192):113-43.
- Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4(10):829-39.
- Baddeley AD, Hitch GJ, Working memory. In Bower G et al, *Recent advances in learning and motivation*, Academic Press, New York, 1974.
- Baddeley AD. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 2000; 4(11): 417-423.
- Baddeley AD. *Working memory*. Oxford, UK: Clarendon Press 1986.
- Baddeley, A D. Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1996; 49A(1), 5-28.
- Barch DM, Carter CS, Cohen JD. Factors influencing Stroop performance in schizophrenia. *Neuropsychology* 2004; 18(3):477-84.
- Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci* 2012; 16(1):27-34.
- Barnes M, Lawford BR, Burton SC, Heslop KR, Noble EP, Hausdorf K, Young RM. 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* 2006; 40(6-7):575-80.
- Barr RS, Culhane MA, Jubelt LE, Mufti RS, Dyer MA, Weiss AP, Deckersbach T, Kelly JF, Freudenreich O, Goff DC, Evins AE The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(3):480-90.
- Bäumler G. Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Göttingen Toronto Zürich, Verlag für Psychologie, Dr. C.J. Hogrefe; 1985
- Beck AK, Baker AL, Todda J. Smoking in schizophrenia: cognitive impact of nicotine and relationship to smoking motivators. *Schizophr Res Cogn* 2015; 2(1): 26–32.
- Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Springer 2008; S. 184.
- Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 549-559.
- Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Horowitz TL, Lieberman JA. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159, 1018-1028.
- Boggs DL, Carlson J, Cortes-Briones J, Krystal JH, D'Souza DC. *Curr Pharm Des.* 2014;20(31):5077-92.
- Boggs DL, Surti TS, Esterlis I, Pittman B, Cosgrove K, Sewell RA, Ranganathan M, D'Souza DC. Minimal effects of prolonged smoking abstinence or resumption on cognitive performance challenge the "self-medication" hypothesis in schizophrenia. *Schizophr Res* 2018;194:62-69.
- Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Nicotine dependence and major depression. New evidence from a prospective investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 31-35.
- Bühl, A, Zöfel, P. SPSS 11. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. München: Pearson Studium. 2002.
- Cardenas L, Tremblay LK, Naranjo CA, Herrmann N, Zack M, Busto UE. Brain reward system activity in major depression and comorbid nicotine dependence. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1265–1271.

- Cattapan-Ludewig K, Ludewig S, Jaquenoud Sirot E, Hasler F. Warum rauchen Schizophreniepatienten? *Der Nervenarzt* 2005; 76(3):287.
- Ragland JD, Gur RC, Gur RE.. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res* 1997; 24(3):289-98.
- Chan RC, Chen EY, Law CW. Specific executive dysfunction in patients with first-episode medication-naïve schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 82: 51-64.
- Chen EY, Wong AW, Chen RY, Chen RY, Au JW. Stroop interference and facilitation effects in first-episode schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001; 48(1):29-44.
- Clarke HF, Walker SC, Crofts HS,, Roberts AC.. Prefrontal serotonin depletion affects reversal learning but not attentional set shifting. *J Neurosci* 2005; 25(2):532-8.
- Clissold M, Crowe SF. Comparing the effect of the subcategories of atypical antipsychotic medications on cognition in schizophrenia using a meta-analytic approach. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2019; 41(1):26-42.
- Colette F, Hogge M, Salmon E, Salmon E, Van der Linden M. Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience* 2006; 139: 209-221.
- Cornblatt B, Obuchowski M. Update of high-risk research: 1987– 1997. *International Review of Psychiatry* 1997; 9 (4), 437-447.
- Cornblatt BA, Malhotra AK. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001; 105(1):11-5.
- Cornblatt BA, Faris G, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L. The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res* 1988; 26(2):223-38.
- Coyle JT, Balu DT, Puhl MD, Konopaske GT. History of the Concept of Disconnectivity in Schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 2016; 24(2):80-6.
- Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res* 2001; 48(1):17-28.
- Daban C, Amado I, Bourdel MC, Loo H, Olié JP, Poirier MF, Krebs MO. Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2005; 39, 391-398.
- Dajas-Bailador F, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends in Pharmacological Sciences* 2004; 25:317-324.

- Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1490-1501.
- Dawkins L, Powell JH, West R, Powell J, Pickering A. A double-blind placebo-controlled experimental study of nicotine: II--Effects on response inhibition and executive functioning. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 190(4):457-67.
- de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. The dosing of atypical antipsychotics. *Psychosomatics* 2005; 46(3):262-73.
- de Leon J, Becoña E, Gurpegui M, Gonzalez-Pinto A, Diaz FJ. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(9):812-6.
- de Leon J, Dadvand M, Canuso C, White AO, Stanilla JK, Simpson GM. Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry* 1995; 152:453-455.
- de Leon J, Diaz FJ, Josiassen RC, Cooper TB, Simpson GM. Does clozapine decrease smoking? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(5):757-62.
- de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr. Res.* 2005; 76(2-3):135-57.
- Désaméricq G, Schurhoff F, Meary A, Szöke A, Macquin-Mavier I, Bachoud-Lévi AC, Maison P. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70(2):127-34.
- Dettling M, Anghelescu IG. Antipsychotic drugs and schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354(3):298-300; author reply 298-300.
- Dettling M, Sachse C, Brockmöller J, Schley J, Müller-Oerlinghausen B, Pickersgill I, Rolfs A, Schaub RT, Schmider J Long-term therapeutic drug monitoring of clozapine and metabolites in psychiatric in- and outpatients. *Psychopharmacology (Berl).* 2000 Sep;152(1):80-6.
- Dolan SL, Sacco KA, Termine, Seyal AA, Dudas MM, Vessicchio JC, Wexler BE, George TP. Neuropsychological deficits are associated with smoking cessation treatment failure in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004; 70:263–275.
- Domier CP, Monterosso JR, Brody AL, Simon SL, Mendrek A, Olmstead R, Jarvik ME, Cohen MS, London ED. Effects of cigarette smoking and abstinence on Stroop task performance. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 195(1):1-9.
- Drake RE, Mueser KT. Psychosocial approaches to dual diagnosis. *Schizophr Bull* 2000; 26(1):105–118.

- Ellis, P. D. *The Essential Guide to Effect Sizes: Statistical Power, Meta-Analysis, and the Interpretation of Research Results* 2010, 1st ed., Cambridge University Press.
- Ereshefsky L, Jann MW, Saklad SR, Davis CM, Richards AL, Burch NR. Effects of smoking on fluphenazine clearance in psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1985; 20(3):329-32.
- Evans JJ, Chua SE, McKenna PJ, Wilson BA. Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. *Psychol Med* 1997; 27: 635±646.
- Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med.* 1989; 12:159-181.
- Fang Y, Wang W, Zhu C, Lin GN, Cheng Y, Zou J, Cui D. Use of tobacco in schizophrenia: A double-edged sword. *Brain Behav* 2019; 9(11): e01433.
- Faul F, Erdfelder, E, Buchner A, Lang, A.-G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods* 2009; 41, 1149-1160.
- Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35(3):573-88.
- Field A. *Discovering Statistics Using SPSS*, 4. Auflage, 2013, Seite 643.
- Floresco SB, Magyar O. Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 188(4):567-85.
- Foulds J, Stapleton J, Swettenham J, Bell N, McSorley K, Russell MA. Cognitive performance effects of subcutaneous nicotine in smokers and never-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 127(1):31-8.
- Franke P, Maier W, Hardt J, Hain C, Cornblatt BA. Attentional abilities and measures of schizotypy: their variation and covariation in schizophrenic patients, their siblings, and normal control subjects. *Psychiatry Res* 1994; 54(3):259-72.
- Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S. Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995; 38(1):22–33.
- Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993; 150(4):546-53.
- Goff DC, Cather B, Evins AE, Henderson DC, Freudenreich O, Copeland PM, Bierer M, Duckworth K, Sacks FM. Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(2):183-94.

- Goff DC, Hill M, Barch D. The treatment of cognitive impairment in schizophrenia *Pharmacol Biochem Behav* 2011; 99(2): 245–253.
- Goldberg T E, Weinberger DR. Schizophrenia, training paradigms, and the Wisconsin Card Sorting Test redux. *Schizophr Res* 1994; 11 (3): 291-296.
- Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, Bigelow LB, Ragland RD, Taylor E, Weinberger DR. Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. *Schizophr Res* 1995; 17: 77-84.
- Goldman-Rakic P S. Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1995; 769: 71–83.
- Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, Williams GV. Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174(1):3-16.
- Granon S, Faure P, Changeux JP. Executive and social behaviors under nicotinic receptor regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(16):9596-601.
- Green M, Horan W, and Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry* 2019; 18(2): 146–161.
- Green MF, Kern RS, Braff D et al., Mintz J. Neurocognition and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the right stuff? *Schizophr Bull* 2000; 26: 119–136.
- Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA, Liberman RP, Mintz J. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two year comparison with risperidone. *Biological Psychiatry* 2002; 51, 972– 978.
- Green MF, Nuechterlein KH, Gold, Barch DM, Cohen J, Essock S, Fenton WS, Frese F, Goldberg TE, Heaton RK, Keefe RS, Kern RS, Kraemer H, Stover E, Weinberger DR, Zalcman S, Marder SR. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* 2004; 56, 301– 307.
- Green MF. Schizophrenia from a neuro-cognitive perspective. Allyn and Bacon, Boston, 1998.
- Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153(3):321-30.
- Grizzell JA, Echeverria V. New Insights into the Mechanisms of Action of Cotinine and its Distinctive Effects from Nicotine. *Neurochem Res.* 2015; 40(10):2032-46.

- Guan ZZ, Zhang X, Blennow K, Agneta Nordberg. Decreased protein level of nicotinic receptor alpha 7 subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. *Neuroreport* 1999; 10(8):1779-82.
- Guo JZ, Tredway TL, Chiappinelli VA. Glutamate and GABA release are enhanced by different subtypes of presynaptic nicotinic receptors in the lateral geniculate nucleus. *Journal of Neuroscience* 1998; 18:1963–1969.
- Hahn B, Harvey AN, Concheiro-Guisan M, Huestis MA, Holcomb HH, Gold JM. A test of the cognitive self-medication hypothesis of tobacco smoking in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2013; 74:436–43. 10.1016.
- Hahn C, Hahn E, Dettling M, Güntürkün O, Ta TM, Neuhaus AH.. Effects of smoking history on selective attention in schizophrenia. *Neuropharmacology* 2012; 62:1897-1902.
- Hahn E, Vollath A, Ta TT, Hahn C, Kuehl LK, Dettling M, Neuhaus AH Assessing long-term test-retest reliability of the CPT-IP in schizophrenia. *PLoS One*. 2014; 9(1):84780.
- Harvey PD, Keefe RS. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2001; 158(2):176-84.
- Heilbronner U, Samara M, Leucht S, Falkai P, Schulze TG. The Longitudinal Course of Schizophrenia Across the Lifespan: Clinical, Cognitive, and Neurobiological Aspects. *Harv Rev Psychiatry* 2016; 24(2): 118-128.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficits in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12: 426-445.
- Hepp HH, Maier S, Maier S, Hermle L, Spitzer M. The Stroop effect in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1996; 22(3):187-95.
- Herman AI, Sofuoglu M. Cognitive effects of nicotine: genetic moderators. *Addict Biol* 2010; 15(3):250-65.
- Hickling LM, Perez-Iglesias R, Ortiz-García de la Foz V, Balanzá-Martínez V, McGuire P, Crespo-Facorro B, Ayesa-Arriola R. Tobacco smoking and its association with cognition in first episode psychosis patients. *Schizophr Res* 2018; 192:269-273.
- Hoff AL, Riordan H, O'Donnell DW, Morris L, DeLisi LE. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *Am J Psychiatry* 1992; 149(7):898-903.
- Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156(9):1336-41.

- Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull.* 2009; 35(3):549-62.
- Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, Robbins TW, Barnes TR, Joyce EM Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 1998; 28: 463-473.
- Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: Two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens – olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev* 2007; 56: 27–78.
- Jacobsen LK, D`Souza DC, Mencl WE, Pugh KR, Skudlarski P, Krystal JH. Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2004; 55:850–858.
- Johnson-Selfridge M, Zalewski C. Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Bull* 2001; 27(2):305-16.
- Kahn RS, Keefe RS. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 2013; 70(10):1107-12.
- Kantrowitz J and Javitt D. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Res Bull* 2010; 83(3-4): 108–121.
- Kay, S. R., A. Fiszbein, et al. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13(2): 261-76
- Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, Davis SM, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Miller DD, Canive JM, Adler LW, Manschreck TC, Swartz M, Rosenheck R, Perkins DO, Walker TM, Stroup TS, McEvoy JP, Lieberman JA. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(9):2033-46.
- Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, Davis SM, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Miller DD, Canive JM, Adler LW, Manschreck TC, Swartz M, Rosenheck R, Perkins DO, Walker TM, Stroup TS, McEvoy JP, Lieberman JA. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(9):2033-46.
- Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999; 25(2):201-22.
- Keefe RS. Cognitive deficits in patients with schizophrenia: effects and treatment. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 Suppl 14:8-13.

- Keefe RS. The longitudinal course of cognitive impairment in schizophrenia: an examination of data from premorbid through posttreatment phases of illness. *J Clin Psychiatry*. 2014; 75 Suppl 2:8-13.
- Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, Lewine RR, Yurgelun-Todd DA, Gur RC, Tohen M, Tollefson GD, Sanger TM, Lieberman JA. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 2004; 161:985-995
- Keith DR, Kurti AN, Davis DR, Zvorsky IA, Higgins ST. A review of the effects of very low nicotine content cigarettes on behavioral and cognitive performance. *Prev Med*. 2017; 104:100-116.
- Kelly DL, McMahon RP, Wehring HJ, Liu F, Mackowick KM, Boggs DL, Warren KR, Feldman S, Shim JC, Love RC, Dixon L. Cigarette smoking and mortality risk in people with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011; 37(4):832-8.
- Kitchen H, Rofail D, Heron L, Sacco P. Cognitive impairment associated with schizophrenia: a review of the humanistic burden. *Adv Ther*. 2012; 29(2):148-62.
- Kondo H, Osaka N, Osaka M. Cooperation of the anterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex for attention shifting. *Neuroimage* 2004; 23(2):670-9.
- Konishi S, Hayashi T, Uchida I, Kikyo H, Takahashi E, Miyashita Y. Hemispheric asymmetry in human lateral prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 28;99(11):7803-8.20.
- Kraepelin E. *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. 2 Bände, 6. vollständig umgearbeitete Auflage, Leipzig 1899.
- Kunze U, Schmeiser-Rieder A, Schoberberger R. European Medical Association Smoking or Health (EMASH)-Konsensuspapier Rauchertherapie: Richtlinien für Ärzte. *Sozial- und Präventivmedizin* 1998; 43, (3): 167-172.
- Lautenbacher. Stefan Negativsymptomatik - Psychologie. In: *Neuropsychologie der Schizophrenie*. Heidelberg, Berlin: Springer; 2008: 532-538.
- Leh SE, Petrides M, Strafella AP. The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(1):70-85.
- Leonard S, Adler LE, Benhammou K, Berger R, Breese CR, Drebing C, Gault J, Lee MJ, Logel J, Olincy A, Ross RG, Stevens K, Sullivan B, Vianzon R, Virnich DE, Waldo M,

- Walton K, Freedman R Smoking and mental illness. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 70:561-570.
- Lesh TA, Niendam TA, Minzenberg MJ, Lesh TA, Niendam TA, Minzenberg MJ, Carter CS. Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36(1):316-38.
- Levin ED, Perkins A, Brotherton T, Qazi M, Berez C, Montalvo-Ortiz J, Davis K, Williams P, Christopher NC. Chronic underactivity of medial frontal cortical beta2-containing nicotinic receptors increases clozapine-induced working memory impairment in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33(2):296-302.
- Levin ED, Rezvani AH. Nicotinic interactions with antipsychotic drugs, models of schizophrenia and impacts on cognitive function. *Biochem Pharmacol* 2007; 74(8):1182-91.
- Levin ED, McClernon FJ, Rezvani AH. Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization *Psychopharmacology* 2006; 184: 523-539.
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*. 2004; 4th ed. New York: Oxford University Press.
- Lindstrom JM. Nicotinic acetylcholine receptors of muscles and nerves: Comparison of their structures, functional roles and vulnerability to pathology. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998: 41-42.
- Loch AA Schizophrenia, Not a Psychotic Disorder: Bleuler Revisited. *Front Psychiatry* 2019;10:328.
- Lucatch AM, Lowe DJE, Clark RC, Kozak K, George TP. Neurobiological Determinants of Tobacco Smoking in Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2018; 9:672.
- Ma X, Li C, Meng H, Du L, Wang Q, Wang Y, Deng W, Liu X, Hu X, Murray RM, Collier DA, Li T. Premorbid tobacco smoking is associated with later age at onset in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010; 178(3):461-6.
- Mackowick KM, Barr MS, Wing VC, Rabin RA, Ouellet-Plamondon C, George TP. Neurocognitive endophenotypes in schizophrenia: modulation by nicotinic receptor systems. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014; 3;52:79-85.
- MacLeod CM. Half a Century of Research on the Stroop Effect: An Integrative Review. *Psychological Bulletin*1991; Vol.109, No.2,163-203

- Macmillan, N.A. & Creelman, C.D. *Detection Theory. A user`s guide*. Mahwah, New Jersey, London: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 2005. (2. Aufl.)
- Majdi A, Kamari F, Sadigh-Eteghad S, Gjedde A. Molecular Insights Into Memory-Enhancing Metabolites of Nicotine in Brain: A Systematic Review. *Front Neurosci* 2019; 15;12:1002.
- Mancuso G, Warburton DM, Mélen M, Sherwood N, Tirelli E. Selective effects of nicotine on attentional processes. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146:199–204.
- McEvoy J, Freudenreich O, Levin E, Levin ED, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1995; 119:124–6.
- McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46:125-129.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30:67-76.
- Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25, 233–255.
- Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med*. 2013; 64:393-406.
- Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function, *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:167-202.
- Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(8):811-22.
- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol* 2000;41(1):49-100.
- Moss TG, Sacco KA, Allen TM, Weinberger AH, Vessicchio JC, George TP. Prefrontal cognitive dysfunction is associated with tobacco dependence treatment failure in smokers with schizophrenia. *Drug Alcohol Depend* 2009; 104(1-2):94-9.
- Müller MJ, Rossbach W, Davids E, Wetzell H, Benkert O. Evaluation eines standardisierten Trainings für die "Positive and Negative Syndrome Scale" (PANSS). *Der Nervenarzt* 2000; Ausgabe 3.

- Myers CS, Robles O, Kakoyannis AN, Sherr JD, Avila MT, Blaxton TA, Thaker GK. Nicotine improves delayed recognition in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 2004; 174:334–340.
- Myles N, Newall HD, Curtis J, Nielssen O, Shiers D, Large M. Tobacco use before, at, and after first-episode psychosis: a systematic meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73(4):468-75.
- Nesic J, Rusted T, Duka T, Jackson A. Degree of dependence influences the effect of smoking on cognitive flexibility. *Pharmacol Biochem Behav* 2011; 98(3-2): 376–384.
- Nicole E. MacKenzie, Chantel Kowalchuk, Sri Mahavir Agarwal, Kenya A. Costa-Dookhan, Fernando Caravaggio, Philip Gerretsen, Araba Chintoh, Gary J. Remington, Valerie H. Taylor, Daniel J. Müller, Ariel Graff-Guerrero, Margaret K. Hahn. Antipsychotics, Metabolic Adverse Effects, and Cognitive Function in Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 622.
- Noordsy DL, Green AI. Pharmacotherapy for schizophrenia and co-occurring substance use disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2003; 5(5):340-6.
- Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1992; 32:607–616.
- Norman DA, Shallice T. Attention to Action: Willed and automatic control of behavior. In: Davidson RJ, Schwartz GE, Shapiro D, consciousness and self regulation, vol 4. *Advances in research and theory*, Plenum Press, New York 1986; 1-18.
- Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 72(1):29-39.
- O’Grada C, Dinan T. Executive function in schizophrenia: what impact do antipsychotics have? *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2007; 22: 397–406.
- Ohno M, Yamamoto T, Watanabe S. Blockade of hippocampal nicotinic receptors impairs working memory but not reference memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 45: 89-93.
- Oldendorf WH. Some relationships between addiction and drug delivery to the brain. *NIDA Res Monogr* 1992; 120:13-25.
- Olincy A, Young DA, Freedman R. Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry* 1997; 42:1–5.
- Oliver D Howes, Joseph Kambeitz, Euitae Kim, Daniel Stahl, Mark Slifstein, Anissa Abi-Dargham, and Shitij Kapur. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(8): 776–786.

- Omachi Y, Sumiyoshi T. Dose Reduction/Discontinuation of Antipsychotic Drugs in Psychosis; Effect on Cognition and Functional Outcomes. *Front Psychiatry* 2018; 0;9:447.
- Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*; 2016; 388(10039):86-97.
- Parikh V, Kutlu MG, Gould TJ. nAChR dysfunction as a common substrate for schizophrenia and comorbid nicotine addiction: Current trends and perspectives. *Schizophr Res* 2016;171(1-3):1-15.
- Patkar AA, Gopalakrishnan R, Lundy A, Leone FT, Certa KM, Weinstein SP. Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190:604-610.
- Perry W, Heaton RK, Potterat E, Roebuck T, Minassian A, Braff DL. Working memory in schizophrenia: transient "online" storage versus executive functioning. *Schizophr Bull* 2001; 27(1):157-76.
- Peterson BS, Kane MJ, Alexander GM, Lacadie C, Skudlarski P, Leung HC, May J, Gore JC. An event-related functional MRI study comparing interference effects in the Simon and Stroop tasks. *Brain Res Cogn Brain Res* 2002; 13(3):427-40.
- Pflueger MO, Gschwandtner U, Stieglitz RD, Riecher-Rössler A. Neuropsychological deficits in individuals with an at risk mental state for psychosis - working memory as a potential trait marker. *Schizophr Res* 2007; 97(1-3):14-24.
- Phillips LH, Wynn VE, McPherson S, Gilhooly KJ. Mental planning and the Tower of London task. *Q J Exp Psychol A* 2001; 54(2):579-97.
- Pickens S, Ostwald SK, Murphy-Pace K. Systematic review of current executive function measures in adults with and without cognitive impairments. *Int J Evid Based Healthc* 2010; 8(3):110-25.
- Postle BR, D'Esposito M. Evaluating models of the topographical organization of working memory function in frontal cortex with event-related fMRI. *Psychobiology* 2000; 28: 132-145.
- Potter D, Summerfelt A, Gold J, Buchanan RW. Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32(4):692-700.
- Rabin RA, Sacco KA, George TP. Correlation of prepulse inhibition and Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia and controls: effects of smoking status. *Schizophr Res* 2009;114(1-3):91-7.
- Reitan, R M Validity of the trailmaking test as an indication of organic brain damage.

Perceptual and Motor Skills 1958; 8: 271-276

Repovs G, Baddeley A. The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience* 2006; 139, 5-2.

Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 2001; 49:258–267.

Rhinewine JP, Lencz T, Thaden EP, Cervellione KL, Burdick KE, Henderson I, Bhaskar S, Keehlisen L, Kane J, Kohn N, Fisch GS, Bilder RM, Kumra S. Neurocognitive profile in adolescents with early-onset schizophrenia: clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005; 58(9):705-12.

Ridderinkhof KR, van den Wildenberg WP, Segalowitz SJ, Carter CS. Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain Cogn.* 2004 Nov;56(2):129-40.

Robbins TW, Roberts AC. Differential regulation of fronto-executive function by the monoamines and acetylcholine. *Cereb Cortex* 2007; 17 Suppl 1:i151-60.

Robinson SE, Vann RE, Britton AF, O'Connell MM, James JR, Rosecrans JA. Cellular nicotinic receptor desensitization correlates with nicotine-induced acute behavioural tolerance in rats. *Psychopharmacology* 2007; 192: 71-78.

Rohleder N, Kirschbaum C. The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *Int J Psychophysiol* 2006; 59: 236–243.

Rohsenow DJ, Tidey JW, Miranda R, McGeary JE, Swift RM, Hutchison KE, Sirota AD, Monti PM. Olanzapine reduces urge to smoke and nicotine withdrawal symptoms in community smokers. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008; 16(3):215-22.

Rousseau SJ, Jones IW, Pullar IA, Wonnacott S. Presynaptic alpha 7 and non-alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors modulate [H-3]D-aspartate release from rat frontal cortex in vitro. *Neuropharmacology* 2005; 49:59-72.

Rowe AR, Mercer L, Casetti V, Sendt KV, Giaroli G, Shergill SS, Tracy DK. Dementia praecox redux: a systematic review of the nicotinic receptor as a target for cognitive symptoms of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2015; 29(2):197-211.

Rund BR, Melle I, Friis S. The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr Res* 2007; 91(1-3):132-40.

Sacco KA, Bannon KL, George TP. Nicotinic receptor mechanisms and cognition in normal states and neuropsychiatric disorders. *Journal of Psychopharmacology* 2004; 18:457–474.

- Sacco KA, Termine A, Seyal A, Dudas MM, Vessicchio JC, Krishnan-Sarin S, Jatlow PI, Wexler BE, George TP. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia - Involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62:649–659.
- Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. The role of D1-dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J Neurophysiol* 1994; 71 (2): 515–528
- Schmider E, Ziegler M, Danay E, Beyer L, Bühner M. Is it really robust? Reinvestigating the robustness of ANOVA against violations of the normal distribution assumption. *Methodology* 2010; 6: 147-151.
- Shallice T, Burgess P. The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351(1346):1405-11.
- Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 1999; 283(5408):1657-61.
- Smith RC, Warner-Cohen J, Matute M, Butler E, Kelly E, Vaidhyathanaswamy S, Khan A. Effects of nicotine nasal spray on cognitive function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(3):637-43.
- Snitz BE, Macdonald AW, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 2006; 32(1):179-94.
- Snyder HR, Miyake A, Hankin BL. Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Front Psychol* 2015; 26;6:328.
- Snyder MA, Gao WJ. NMDA receptor hypofunction for schizophrenia revisited: Perspectives from epigenetic mechanisms. *Schizophr Res.* 2019; 9920-9964(19)30104-5.
- Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychol Rev* 2007; 17(3):259-73.
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008; 102(1-3):1-18.
- Terry AV Jr, Hernandez CM, Hohnadel EJ, Bouchard KP, Buccafusco JJ. Cotinine, a neuroactive metabolite of nicotine: potential for treating disorders of impaired cognition. *CNS Drug Rev* 2005;11(3):229-52.

- Tiffany ST, Drobes DJ. The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges. *Br J Addict* 1991; 86: 1467-1476.
- Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, Csernansky J, Hoff AL, Mahurin R, Miller AL. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr Res* 2002; 53: 239–248.
- Vernon JA, Grudnikoff E, Seidman AJ, Frazier TW, Vemulapalli MS, Pareek P, Goldberg TE, Kane JM, Correll CU. Antidepressants for cognitive impairment in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2014; 159(2-3):385-94.
- Wallace S, Morton SE, Linscott RJ. Relationships between intra-individual variability and subclinical psychosis. *Psychiatry Res* 2019;281:112592.
- Walling D, Marder SR, Kane J, Fleischhacker WW, Keefe RS, Hosford DA, Dvergsten C, Segreti AC, Beaver JS, Toler SM, Jett JE, Dunbar GC. Phase 2 Trial of an Alpha-7 Nicotinic Receptor Agonist (TC-5619) in Negative and Cognitive Symptoms of Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016; 42(2): 335–343.
- Weinberger AH, Reutenauer EL, Allen TM, Termine A, Vessicchio JC, Sacco KA, Easton CJ, McKee SA, George TP. Reliability of the Fagerström Test for Nicotine Dependence, Minnesota Nicotine Withdrawal Scale, and Tiffany Questionnaire for Smoking Urges in smokers with and without schizophrenia. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 86(2-3):278-82.
- Weiser M, Reichenberg A, Grotto I, Yasvitzky R, Rabinowitz J, Lubin G, Nahon D, Knobler HY, Davidson M. Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: a historical-prospective cohort study. *Am J Psychiatry* 2004; 161(7):1219-23.
- Westerhausen R, Kompus K, Hugdahl K. Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: a meta-analysis of the Stroop interference effect. *Schizophr Res* 2011; 133(1-3):172-81.
- Williams GV, Castner SA. Under the curve: critical issues for elucidating D1 receptor function in working memory. *Neuroscience* 2006; 139(1):263-76.
- Wing VC, Bacher I, Sacco KA, George TP. Neuropsychological performance in patients with schizophrenia and controls as a function of cigarette smoking status. *Psychiatry Res* 2011; 188(3):320-6.
- Winter G. Why do patients with schizophrenia smoke? *Current Opinion in Psychiatry* 2010, 23:112–119
- Wittorf A, Klingberg S. Intelligenz. In: *Neuropsychologie der Schizophrenie*, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008; 381-389.

- Wolf RC, Walter H. Arbeitsgedächtnis-Psychologie. In: Neuropsychologie der Schizophrenie, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008; 231-241.
- Wölwer W, Falkai P, Streit M, Gaebel W. Trait Characteristic of Impaired Visuomotor Integration during Trail-Making Test B Performance in Schizophrenia Neuropsychobiology 2003;48(2):59-67.
- Wong AH, Gottesman II, Petronis A. Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective. Hum Mol Genet 14 Spec 2005; No 1:R11–R18.
- Wonnacott S, Sidhpura N, Balfour DJK. Nicotine: from molecular mechanisms to behaviour. Current Opin Pharmacol 2005; 5: 53–59.
- Woolf NJ, Butcher LL. Cholinergic systems mediate action from movement to higher consciousness. Behav Brain Res 2011; 221(2):488-98.
- Yoshimura R, Kakihara S, Umene-Nakano W, Sugita A, Hori H, Ueda N, Nakamura J. Acute risperidone treatment did not increase daily cigarette consumption or plasma levels of cotinine and caffeine: a pilot study. Hum Psychopharmacol 2008; 23(4):327-32.
- Young JW, Powell SB, Risbrough V, Marston HM, Geyer MA. Using the MATRICS to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia. Pharmacol Ther 2009; 122(2):150-202.
- Zabala A, Eguiluz JI, Segarra R, Enjuto S, Ezcurra J, González Pinto A, Gutiérrez M. Cognitive performance and cigarette smoking in first-episode psychosis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2009; 259(2):65-71.
- Zerssen D v, Koeller DM. Befindlichkeits-Skala, Bf-S, 1975; Beltz Test.
- Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, Zvolensky M, Adler LE, Audrain-McGovern J, Breslau N, Brown RA, George TP, Williams J, Calhoun PS, Riley WT. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. Nicotine Tob Res 2008; 10:1691-1715.
- Zimmermann P, Fimm B, Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, 1989; Version 1.7 © Vera Fimm/Psychologische Testsysteme.

8. ANHANG

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley 2000

Abbildung 2: Kurzübersicht zum Ablauf der Studie

Abbildung 3: Beispiel aus *Trail Making Test*, Teil A und Teil B

Abbildung 4: Beispiele aus dem Farb-Wort-Interferenztest, nach Bäumler (1985)

Abbildung 5: Screenshot: Geteilte Aufmerksamkeit, unkritischer Stimulus

Abbildung 6: Screenshot: Geteilte Aufmerksamkeit, kritischer Stimulus

Abbildung 7: Screenshot: *Go/NoGo*, Präsentation der relevanten und irrelevanten Muster und Anleitung zur Durchführung des Tests

Abbildung 8: Screenshot: *Go/NoGo*, kritischer Stimulus

Abbildung 9: Boxplots der Ergebnisse zu T1 der Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT

Abbildung 10: Boxplots der Ergebnisse zu T1 der Tests der TAP

Abbildung 16: Boxplots der Befindlichkeitsskala (Bf-S) und des *Questionnaire on smoking urge* (QSU-G) über alle drei Testzeitpunkte hinweg

Abbildung 17: Streudiagramm der Serumnikotinwerte zu T1 und T3 und der CPZ-Äquivalente. Y-Linie: CPZ-Äquivalente (mg)

Abbildung 18: Streudiagramm der Serumcotininwerte zu allen Testzeitpunkten und der CPZ-Äquivalente

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersichtstabelle zu den verwendeten Tests und ihren Funktionen

Tabelle 3: Soziodemographische Charakteristika in der Gesamtgruppe

Tabelle 4: Soziodemographische Charakteristika der an der TAP teilnehmenden Untergruppe

Tabelle 5: Übersicht der Unterschiede im Intelligenztest Mehrfachwahl-Wortschatz-Test

Tabelle 6: Übersicht über eingenommene Antipsychotika

Tabelle 7: Übersicht über krankheitsbezogene Kennwerte der schizophrenen Proband*innen

Tabelle 8: Übersicht der Krankheitsausprägung in der Gruppe der Schizophrenen

Tabelle 9: Unterschiede zu T1 zwischen Männern und Frauen

Tabelle 10: Zusammenhänge zwischen Alter in Jahren und den Ergebnissen der Test CPT-IP, TMT-B und FWIT zu T1

Tabelle 11: Zusammenhänge zwischen Intelligenztest MWT und den Ergebnissen der Test CPT-IP, TMT-B und FWIT zu T1

Tabelle 12: Unterschiede zwischen schizophrenen und gesunden Raucher*innen in den Testergebnissen zu T1

Tabelle 13: Zusammenhänge zwischen PANSS-Werten und den Ergebnissen der Test CPT-IP, TMT-B und FWIT zu T1

Tabelle 14: Zusammenhänge zwischen Erkrankungsdauer, CPZ-Äquivalenten und den Ergebnissen der Test CPT-IP, TMT-B und FWIT zu T1

Tabelle 15: Unterschiede zwischen den Gruppen von T1 zu T2

Tabelle 16: Ergebnisse der Einzeltests CPT-IP, TMT-B, FWIT von T1 zu T2

Tabelle 17: Ergebnisse der Einzeltests der TAP, Geteilte Aufmerksamkeit und *Go/NoGo*, von T1 zu T2

Tabelle 18: Unterschiede zwischen den Gruppen von T2 zu T3

Tabelle 19: Ergebnisse der Einzeltests CPT-IP, TMT-B, FWIT von T2 zu T3

Tabelle 20: Unterschiede zwischen Gruppen von T1 zu T2 nach Kontrolle von Bildung und Alter

Tabelle 21: Unterschiede zwischen Gruppen von T2 zu T3 nach Kontrolle von Bildung und Alter

Tabelle 22: Serumnikotin- und Serumcotininwerte

Tabelle 23: Einfluss von Serumnikotin und Serumcotinin auf die Testergebnisse

Tabelle 24: Einfluss von Serumnikotin auf einzelne Testergebnisse zu T1

Tabelle 25: Zusammenhänge von Testergebnissen und der Höhe des Serumnikotinwerte zu T1

Tabelle 26: Zigarettenkonsum und Abhängigkeit in Vergleich

Tabelle 27: Einfluss der Anzahl der Zigaretten auf die Testergebnisse

Tabelle 28: Einfluss der Zigarettenabhängigkeit auf die Testergebnisse zu T2

Tabelle 29: Gruppenunterschiede und Verlauf von Befindlichkeit und *Craving*

Tabelle 30: Einfluss von Befindlichkeit und *Craving* auf die Testergebnisse unter Karenzbedingung (T2)

Tabelle 31: Zusammenhänge von Serumnikotin bzw. Serumcotinin und Krankheitsausprägung, Erkrankungsdauer und CPZ-Äquivalenten

8.3 Abkürzungsverzeichnis

ACC: anteriorer cingulärer Kortex

AChR: Acetylcholinrezeptor

mAChR: muskarinerges Acetylcholinrezeptor

ANOVA: univariate Varianzanalyse

Bf-S: Befindlichkeitsskala

CATIE: *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*

Chi²: Chi-Quadrat-Test

CPT-IP: *Continuous Performance Test - Identical Pairs*

CPZ-Äquivalent: Chlorpromazin-Äquivalent

FTND: Fargerström-Test

FWIT: Farb-Wort-Interferenztest

GA: Geteilte Aufmerksamkeit, Subtest der Testbatterie für Aufmerksamkeitsprüfung

GNG: *Go/NoGo*, Subtest der Testbatterie für Aufmerksamkeitsprüfung

GR: Gesunde Raucher*innen

GS: Gaschromatographen

GK: Gesamtkollektiv

INT: Interferenzliste des FWIT

MANOVA: multivariate Varianzanalyse

MS: Massenspektrometer

MW: Mittelwert

MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatz-Test

MWU: Mann-Whitney-U-Test

N: Anzahl der Proband*innen

nAChR: nikotinerger Acetylcholinrezeptor

PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*

PFC: Präfrontaler Kortex

PY: *Pack Years*

QSU: *Questionnaire on smoking urges*

QSU-G: *Questionnaire on smoking urges*, deutsche Version (German Version)

RZ: Reaktionszeit

SAS: *Supervisory-Attentional-System*

SD: Standardabweichung

SR: Schizophrene Raucher*innen

SPSS: *Statistical Package for Social Sciences*

T1: Testzeitpunkt 1

T2: Testzeitpunkt 2

T3: Testzeitpunkt 3

TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

TMT-B: Subtest B des *Trail Making Tests*

T-SEL: T-Wert der um die Benennungsgeschwindigkeit bereinigte Interferenzleistung

TZP: Testzeitpunkt

VTA: Ventrales tegmentales Areal

VLPFC: ventrolateraler präfrontaler Kortex

WCST: *Wisconsin Card Sorting Tests*

ZNS: Zentrales Nervensystem

8.4 Ergebnistabellen

Einfluss der Krankheitsausprägung auf die Testergebnisse über den Testverlauf								
				<i>F</i>	<i>df</i>	<i>Fehler df</i>	<i>p</i>	<i>partielles η²</i>
T1→T2	PANSS+	CPT-IP, TMT-B, FWIT	TZP	0,963	5	18	0,466	0,211
			TZP*PANSS+	2,330	5	18	0,085	0,393
		TAP	TZP	0,816	4	9	0,546	0,266
			TZP*PANSS+	0,406	4	9	0,800	0,153
	PANSS-	CPT-IP, TMT-B, FWIT	TZP	0,826	5	18	0,548	0,187
			TZP*PANSS-	1,953	5	18	0,135	0,352
		TAP	TZP	3,739	4	9	0,047	0,627
			TZP*PANSS-	3,125	4	9	0,072	0,581
	PANSS allg.	CPT-IP, TMT-B, FWIT	TZP	1,293	5	18	0,310	0,264
			TZP*PANSS allg.	2,660	5	18	0,057	0,425
		TAP	TZP	4,982	4	9	0,021	0,698
			TZP*PANSS allg.	6,524	4	9	0,010	0,744
T2→T3	PANSS+	CPT-IP, TMT-B, FWIT	TZP	1,885	5	18	0,147	0,344
			TZP*PANSS+	2,210	5	18	0,098	0,380

	TAP	TZP	2,520	4	9	0,115	0,528	
		TZP*PANSS+	2,193	4	9	0,063	0,595	
	PANSS-	CPT-IP, TMT-B, FWIT	TZP	0,664	5	18	0,656	0,156
			TZP*PANSS-	0,601	5	18	0,700	0,143
		TAP	TZP	0,801	4	9	0,554	0,262
			TZP*PANSS-	0,805	4	9	0,552	0,264
	PANSS allg.	CPT-IP, TMT-B, FWIT	TZP	0,360	5	18	0,869	0,091
			TZP*PANSS allg.	0,310	5	18	0,901	0,079
		TAP	TZP	1,153	4	9	0,392	0,339
			TZP*PANSS allg.	0,998	4	9	0,457	0,307

Tabelle 32: Ergebnisse verschiedener MANCOVAs mit Messwiederholungen T1 zu T2 und T2 zu T3 für die Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT einerseits und der Tests der TAP andererseits. Kovariate: Erkrankungsdauer. Verwendeter Test Pillai-Spur.

Zusammenhang zwischen Leistungsdifferenz von T1 zu T2 und PANSS allg.			
	<i>n</i>	<i>p</i> -Wert	<i>r</i>
GA RZ2 – GA RZ1	15	0,208	-0,345
GA <i>dPrime</i> 2 – GA <i>dPrime</i> 1	15	0,029	-0,561
GNG RZ2 – GNG RZ1	15	0,341	0,265
GNG <i>dPrime</i> 2 – GNG <i>dPrime</i> 1	15	0,084	-0,460

Tabelle 33: Spearman-Korrelation zwischen PANSS allg. und den Differenzen der Parameter der TAP von T1 zu T2. GA: Geteilte Aufmerksamkeit, RZ: Reaktionszeit, GNG: *Go/NoGo*.

Einfluss von CPZ-Äquivalenten auf die Testergebnisse über den Testverlauf							
			<i>N</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	partielles η^2
T1→T2	CPT-IP, TMT-B, FWIT	Konstante	26	5	103,703	<0,001	0,963
		CPZ-Äquivalente	26	5	1,523	0,228	0,276
		Testzeitpunkt	26	5	0,716	0,619	0,152
		Testzeitpunkt*CPZ- Äquivalente	26	5	0,589	0,708	0,128
	TAP	Konstante	15	4	37,465	<0,001	0,937
		CPZ-Äquivalente	15	4	1,085	0,414	0,303
		Testzeitpunkt	15	4	0,726	0,594	0,225
		Testzeitpunkt*CPZ- Äquivalente	15	4	1,324	0,326	0,346

T2→T3	CPT-IP, TMT-B, FWIT	Konstante	26	5	113,588	<0,001	0,966
		CPZ-Äquivalente	26	5	2,240	0,090	0,359
		Testzeitpunkt	26	5	1,863	0,146	0,318
		Testzeitpunkt*CPZ-Äquivalente	26	5	2,323	0,081	0,367
	TAP	Konstante	15	4	79,532	<0,001	0,970
		CPZ-Äquivalente	15	4	2,049	0,163	0,450
		Testzeitpunkt	15	4	0,578	0,685	0,188
		Testzeitpunkt*CPZ-Äquivalente	15	4	1,039	0,434	0,292

Tabelle 34: Ergebnisse verschiedener MANCOVAs mit Messwiederholungen T1 zu T2 und T2 zu T3 für die Tests CPT-IP, TMT-B, FWIT einerseits und der Tests der TAP andererseits. Kovariate: Erkrankungsdauer. Verwendeter Test Pillai-Spur.

9. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Lisa Kigele, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkungen von Nikotinkarenz auf die exekutiven Leistungen in neuropsychologischen Testungen bei schizophrenen und gesunden Rauchern und Raucherinnen“ 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

10. LEBENSLAUF

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

11. DANKSAGUNG

Zuvorderst möchte ich mich herzlich für die Teilnahme der Patientinnen und Patienten an der Studie bedanken. Ich weiß, dass es für viele eine Herausforderung war, so lange auf Zigaretten zu verzichten und sich dann auch noch anstrengender Testungen zu unterziehen.

Mein Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. Jockers-Scherübl für die Überlassung des Themas und die praktische Unterstützung. Sie hatte stets Zuversicht, dass die Arbeit gelingen würde.

Ganz besonderes herzlich möchte ich Dr. Theresa Wolf danken, die mich bei der Überarbeitung supervidierte und bei der Umsetzung der Statistik beriet. Ich durfte von ihrer fachlichen Kompetenz und ihrer strukturierten Denkweise genauso profitieren wie von ihrem prompten Engagement, das sie selbstlos meiner Arbeit entgegenbrachte. Dies war von unschätzbarem Wert für mich.

Ich danke meinen Kolleg*innen der Klinik für Psychosomatik Emmendingen, die mich vor allem im letzten Jahr mit ihrem Entgegenkommen, ihrer Rücksicht und ihrer emotionalen Teilnahme sehr unterstützten. Dank ihrer weiß ich, was wirklich gute Teamarbeit bedeutet.

Zahlreiche mir wertvolle Menschen, Freunde und Familie, haben mich während des ganzen Promotionsprozesses unterstützt- oft, weil ich bei ihnen ein offenes Ohr und Trost für meine Sorgen fand. Bei ihnen allen möchte ich mich herzlich bedanken. Hervorheben möchte ich mich jene, die tatsächlich bereit waren, zumindest Teile meiner Arbeit zu lesen: Felix Rietmann, Siddharth Prakash und insbesondere meine Schwester Janna. Ihr kritischer Blick gepaart mit ihrer bedingungslosen Zuneigung begleiten mich mein Leben lang. Dies hat mich sicherlich zu einem besseren Menschen und vermutlich auch diese Arbeit zu einer besseren werden lassen. Auch meinen Eltern gilt ein herzlicher Dank für Ihre stetige emotionale Beteiligung, die Kinderbetreuung und so viel mehr.

Ein ganz besonderes Anliegen ist es mir, meinem Partner, Armand Croissant, zu danken. Er war einfach immer für mich da, durchlebte viele diese Arbeit begleitenden Krisen und schlaflosen Nächte mit mir und verschaffte mir die nötigen Freiräume, trotz des turbulenten und vollen Familienlebens an der Arbeit zu schreiben.

Last but not least möchte ich meinen beiden Söhnen, Emil und Elias, danken, die mein Leben so viel reicher machen und die oft - auch zu meinem Missfallen – am Wochenende zugunsten dieser Arbeit auf mich verzichtet haben.