

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychosomatik  
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.



# **Kognitive Leistungsfähigkeit gesunder Nichtraucher nach Nikotingabe**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br.

Vorgelegt 2010

von Sarah Sinn

geboren in Heidelberg

Dekan: Prof. Dr. Christoph Peters

1. Gutachter: Prof. Dr. Dieter Riemann

2. Gutachter: Prof. Dr. Magdolna Hornyak

Jahr der Promotion: 2010

**1 EINLEITUNG ..... 6**

**2 THEORETISCHER HINTERGRUND..... 8**

2.1 Nikotin.....8  
2.1.1 Chemische Eigenschaften von Nikotin.....8  
2.1.2 Rezeptoren .....8  
2.1.3 Interaktionen mit anderen Rezeptor- und Transmittersystemen .....10  
2.1.4 Physiologische Wirkungen .....11  
2.1.5 Transdermale Nikotinpflaster .....12  
  
2.2 Kognitive Leistung .....14  
2.2.1 Lernen und Gedächtnis.....14  
2.2.1.1 Strukturen des Arbeitsgedächtnisses.....16  
2.2.1.2 Lernprozesse .....18  
2.2.1.3 Stadien der Informationsspeicherung .....19  
2.2.2 Aufmerksamkeit .....21  
2.2.2.1 Funktionen der Aufmerksamkeit .....21  
2.2.2.2 Neuroanatomische Lokalisation der Aufmerksamkeit .....23  
  
2.3 Zusammenhang zwischen Nikotin und kognitiver Leistung .....23  
2.3.1 Neuroanatomische Strukturen .....23  
2.3.2 Kognitive Effekte .....26  
  
2.4 Fragestellung.....30

**3 METHODEN..... 31**

3.1 Übersicht Studienablauf.....31  
3.2 Probanden .....31  
3.3 Ein-/Ausschlusskriterien .....32  
3.4 Studieneinschluss.....33  
3.5 Studiendesign .....34  
3.6 Ablauf der Studie .....34  
3.7 Gruppenzuordnung und Randomisierung.....35  
3.8 Datenerhebung.....36  
3.8.1 Screeninguntersuchung .....36  
3.8.2 Lernuntersuchungen .....36  
3.8.2.1 Deklaratives Lernen.....36  
3.8.2.2 Prozedurales Lernen .....39

3.8.2.3 Kognitive Informationsverarbeitung .....	40
3.8.3 Aufmerksamkeit .....	40
3.8.4 Fremdbeurteilungsmaße .....	41
3.8.5 Selbstbeurteilungmaße .....	43
3.9 Eingesetzter Wirkstoff und Placebo .....	44
3.10 Statistische Auswertung .....	44
3.10.1 Analyse der Gruppenunterschiede.....	45
3.10.2 Analyse der Zusammenhänge zwischen physiologischen Surrogatparametern und Gedächtnisparametern .....	45
<b><u>4 ERGEBNISSE.....</u></b>	<b>46</b>
4.1 Beschreibung der Stichprobe .....	46
4.2 Demographische und klinische Parameter .....	46
4.3 Subjektive Nebenwirkungen .....	48
4.4 Physiologische Surrogatparameter.....	48
4.5 Lernuntersuchungen.....	50
4.5.1 Subjektive Lern- und Gedächtniseinschätzung .....	50
4.5.2 Mirror Tracing (MT) .....	50
4.5.3 Word Pair Task .....	53
4.5.4 Visuelle Merkspanne/Zahlennachsprechen .....	55
4.5.5 Trail Making Test (TMT).....	55
4.6 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).....	56
4.7 Zusammenhang zwischen physiologischen Surrogat- und Lernparametern .....	59
<b><u>5 DISKUSSION.....</u></b>	<b>62</b>
5.1 Methodenkritik .....	62
5.2 Nikotin und Aufmerksamkeit.....	66
5.3 Nikotin und Lernen .....	68
5.4 Ausblick .....	70
<b><u>6 ZUSAMMENFASSUNG.....</u></b>	<b>74</b>
<b><u>7 LITERATURVERZEICHNIS.....</u></b>	<b>75</b>

**8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ..... 96**

**9 ANHANG ..... 98**

9.1 Ablauf Gesamtstudie .....98

9.2 Mirror Tracing .....100

9.2.1 Vorrichtung.....100

9.2.2 Vorlagen (verkleinert).....100

9.3 Word Pair Task.....101

**10 DANKSAGUNG ..... 104**

*Anmerkung*

*Der einfacheren Lesbarkeit halber werden in der folgenden Arbeit nur stellenweise feminine und maskuline Form nebeneinander verwendet. Dennoch gelten – soweit nicht anders vermerkt – die Aussagen für Frauen und Männer gleichermaßen.*

# 1 Einleitung

Die Tabakpflanze ist bereits vor 10 000 Jahren bei nord- und mittelamerikanischen Völkern für kultische Zwecke genutzt worden. Die Priester der Maya zündeten heilige Feuer an, entfachten die Glut immer wieder durch Hineinblasen, inhalierten den Rauch und kamen so in den Genuss der Pflanzeninhaltsstoffe. Tabak wurde zur heiligen Pflanze (Wilbert 1987). Nikotin ist Bestandteil der Tabakblätter, es dient dort als natürliches Insektizid (Soloway 1976). Seit langem gilt Nikotin als der primär psychoaktive Wirkstoff des Tabakrauchs (Levin et al. 2006).

Insbesondere aufgrund des Abhängigkeitspotentials von Tabak sind jene Effekte seit Anfang des letzten Jahrhunderts Gegenstand der Forschung. Man hat nicht nur versucht, in die Rolle der Rezeptoren Einblick zu gewinnen. Ebenso wurde versucht, das psychopharmakologische Profil der Substanz Nikotin näher zu bestimmen. Raucher beschreiben schon lange eine subjektive Zunahme ihrer kognitiven Fähigkeiten nach dem Rauchen. Daraus wurde ein Zusammenhang zwischen Nikotin und kognitiver Leistungssteigerung gefolgert (Jarvik 1991), kognitive Leistungssteigerung als möglicherweise Sucht verstärkende Komponente interpretiert (Warburton 1987) und bereits vor zwei Jahrzehnten wurde ein potentiell therapeutischer Nutzen gegen Alzheimer-Demenz proklamiert (Sahakian et al. 1989). Man hat den Einfluss verstärkter acetylcholinerg Neurotransmission auf Gedächtnisfunktionen untersucht, indem die Cholinesterase-Enzyme mit Substanzen wie Physostigmin blockiert wurden. Dabei konnte man leichte Verbesserungen der Gedächtnisleistungen feststellen (siehe z.B. bei Davis & Mohs 1982).

Wenige Studien haben bisher den Einfluss von Nikotin auf Lernen und Gedächtnis klinisch unauffälliger Nichtraucher evaluiert (Levin et al. 2006), und die Ergebnisse weisen eine starke Heterogenität auf (siehe z.B. Heishman & Henningfield 2000, Kleykamp et al. 2005, McClernon et al. 2003, Newhouse et al. 2004, Poltavski & Petros 2005, Rusted et al. 1995).

In Bezug auf Aufmerksamkeit gibt es mehr Untersuchungen, jedoch mit ähnlich inkonsistenten Ergebnissen. Heishman et al. kamen 1994 zu dem Ergebnis, dass Nikotin auch bei Nichtrauchern die motorische Antwort in Aufmerksamkeitsuntersuchungen verbessert. Rezvani und Levin (2001) schlussfolgerten, dass Nikotin in transdermaler Form bei

nichtrauchenden Probanden ohne Aufmerksamkeitsdefizite Aufmerksamkeit positiv beeinflussen kann. Kleykamp et al. (2005) fanden jedoch keine entsprechenden Effekte.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob sich sowohl Lernen und Arbeitsgedächtnis als auch Aufmerksamkeit gesunder Nichtraucher unter Nikotin verändern. Im ersten Abschnitt der Arbeit werden zunächst einige grundlegende Eigenschaften von Nikotin beschrieben. Es folgt eine kurze Erläuterung kognitiver Leistung und ihrer Teilbereiche sowie der Zusammenhänge zwischen Nikotin und Kognition. Auf der Grundlage aktueller Studien, die sich mit diesen Zusammenhängen befasst haben, wird letztlich die eigene Fragestellung entwickelt.

## **2 Theoretischer Hintergrund**

### **2.1 Nikotin**

#### **2.1.1 Chemische Eigenschaften von Nikotin**

Nikotin ist ein tertiäres Amin, das aus einem Pyridin- und einem Pyrrolidinring besteht. Es ist eine schwache Base, deren Durchdringung von Zellmembranen pH-abhängig ist. Es gibt zwei Stereoisomere, wovon das aktive das (S)-Nikotin ist. (R)-Nikotin, welches ca. 0,1 bis 0,6% des gesamten Nikotingehalts von Tabak ausmacht, ist lediglich ein schwacher Agonist an cholinergen Rezeptoren (Armstrong et al. 1998, Zevin et al. 1998).

#### **2.1.2 Rezeptoren**

Nikotin bindet wie das körpereigene Acetylcholin an Rezeptoren des parasympathischen Nervensystems. Erstmals wahrgenommen wurde die Existenz dieser Rezeptoren im Jahre 1857, als Bernard zeigen konnte, dass das Gift Curare bei Kaninchen quergestreifte Muskulatur lähmt, also die Signalübertragung an der neuromuskulären Endplatte blockiert (Bennett 2000).

Inzwischen wissen wir, dass Acetylcholin an zwei Arten von Rezeptoren angreift: dem muskarinergen und dem nikotinergeren Acetylcholinrezeptor (Bertrand 2005), wobei Nikotin als prototypischer Agonist an nikotinergeren Acetylcholinrezeptoren (nAChRs) gilt. NAChRs können prinzipiell in zwei Gruppen eingeteilt werden: die muskulären Rezeptoren an der neuromuskulären Endplatte, wo neuromuskuläre Übertragung vermittelt wird, und die neuronalen Rezeptoren, welche sich im peripheren und zentralen Nervensystem befinden und dort an schneller synaptischer Übertragung beteiligt sind (Hogg et al. 2003). Im zentralen Nervensystem werden nAChRs sowohl präsynaptisch als auch post-synaptisch exprimiert (Hunt & Schmidt 1978).

Die nAChRs gehören zu den ligandengesteuerten Ionenkanälen. Ein offener nAChR-Kanal erlaubt es Na-, K- und Ca-Ionen, die Zellmembran zu durchdringen, und erzeugt so einen depolarisierenden Stromfluss (Mansvelder et al. 2006).



Der Rezeptor als Ionenkanal besteht aus einer pentameren Kombination von Untereinheiten, die die Plasmamembran durchdringen. Grundsätzlich sind zwei Typen der Untereinheiten bekannt,  $\alpha$  und  $\beta$  (Newhouse et al. 2004).

Insgesamt hat man in neuronalen nAChRs von Wirbeltieren die Untereinheiten  $\alpha 2-7$ ,  $\alpha 9$ ,  $\alpha 10$  und  $\beta 2-4$  identifizieren können. Die verschiedenen Kombinationen der Untereinheiten unterscheiden sich beträchtlich in ihren pharmakologischen Eigenschaften (Arneric et al. 2007), beispielsweise in Bezug auf die mittlere inhibitorische Konzentration. Bei  $\alpha 7$ -enthaltenden Rezeptoren beträgt die mittlere inhibitorische Konzentration für Nikotin 100 bis 1500 nM, für  $\alpha 4\beta 2$ -enthaltende Rezeptortypen beträgt sie 20 bis 125 nM (für eine Übersicht siehe Albuquerque et al. 2009). Ein  $\alpha 4\beta 2$ -enthaltender nAChR kann aus den Untereinheiten 2  $\alpha 4$ - und 3  $\beta 2$ - Untereinheiten oder 3  $\alpha 4$ - und 2  $\beta 2$ -Untereinheiten oder aus 2  $\alpha 4$ -, 2  $\beta 2$ -Untereinheiten und einer  $\alpha 5$ -Untereinheit zusammengesetzt sein. Solche Unterschiede in der Stöchiometrie scheinen wiederum eine Bandbreite in den pharmakologischen Eigenschaften zu bedingen. Dazu zählen zum Beispiel die soeben erwähnten Werte der mittleren inhibitorischen Konzentration (Zwart et al. 2006).

Die wichtigsten Vertreter der nAChRs im Gehirn sind der  $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptor und der  $\alpha 7$ -Rezeptor. Beide Rezeptortypen werden auf hippokampalen Interneuronen und dopaminergen Neuronen des Mittelhirns exprimiert, der  $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptor zusätzlich im Kortex und auf den Neuronen des Bulbus Olfactorius. Den  $\alpha 7$ -Rezeptor findet man darüberhinaus unter anderem im Thalamus und im Tegmentum des Mittelhirns (Albuquerque et al. 2009).

Beide Rezeptortypen scheinen eine wichtige Rolle für kognitive Funktionen zu spielen, wobei dem  $\alpha 7$ -nAChR für die Nikotinwirkung eine größere Bedeutung zugesprochen wird (Bettany & Levin 2001). Die Rezeptoren unterscheiden sich in der Affinität.  $\alpha 4\beta 2$ -nAChRs wurden als hochaffine Nikotinbindungsstellen identifiziert, während  $\alpha 7$ -nAChRs Nikotinbindungsstellen niedriger Affinität darstellen (McGehee & Role 1995, Séguéla et al. 1993).

### 2.1.3 Interaktionen mit anderen Rezeptor- und Transmittersystemen

In Bezug auf kognitive Funktionen interagieren nikotinerge Systeme mit einer Vielzahl weiterer Rezeptoren und Neurotransmitter des ZNS (Decker & McGaugh 1991, Levin & Simon 1998).

Muskarinerge Rezeptoren sind für ihre Schlüsselrolle in kognitiven Funktionen bekannt. Es wird vermutet, dass Nikotin und andere nikotinerge Agonisten indirekt als muskarinerge Agonisten agieren, indem sie die Freisetzung von Acetylcholin stimulieren (Levin et al. 2006): eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses nach Nikotiningabe wurde durch den muskarinergen Antagonisten Scopolamin verhindert (Levin & Rose 1991).

Nikotin fördert die Freisetzung von Serotonin im zentralen Nervensystem. Die Gabe von Ketanserin, einem Serotoninrezeptor-Antagonisten, in Kombination mit Nikotin verringert den positiven Effekt von Nikotin auf Daueraufmerksamkeit (Rezvani et al. 2005), womit eine funktionelle Interaktion dieser beiden Systeme suggeriert wird.

$\gamma$ -Aminobuttersäure wirkt als inhibitorischer Neurotransmitter. Baclofen, ein Antagonist am GABA-B-Rezeptor, verbessert in hoher Dosis das Arbeitsgedächtnis und verschlechtert es in niedriger Dosis. Gleichzeitige Nikotiningabe verringert beide Effekte (Levin et al. 2004), somit scheinen auch diese Systeme funktionell zu interagieren.

Nikotin erhöht die Freisetzung von Dopamin (Wonnacott et al. 1989). Dopamin ist für kognitive Funktionen von Bedeutung. Dopamin-Antagonisten verursachen eine Verschlechterung der Gedächtnisfunktionen, die durch Nikotin verringert werden kann (Levin & Rose 1995). Dabei scheint Nikotin in erster Linie mit dem D1-Rezeptor zu interagieren (Levin & Eisner 1994).

Glutamat wirkt im zentralen Nervensystem als exzitatorischer Transmitter. Infusionsstudien deuten darauf hin, dass eine Nikotin-induzierte Glutamatfreisetzung im Hippokampus für systemische Effekte von Nikotin auf das Gedächtnis von Bedeutung ist (Levin et al. 2003).

Die Freisetzung von Norepinephrin und Histamin wird durch Nikotin stimuliert. Beide Transmitter spielen eine Rolle für kognitive Funktionen.

Eine Nikotin-induzierte Norepinephrin-Freisetzung im Hippokampus könnte für eine Gedächtnisverbesserung unter Nikotin wichtig sein (Mitchell et al. 1990). Nikotinerge und histaminerge Systeme scheinen hingegen komplementär zu funktionieren (Blandina et al. 2004). Beobachtete kognitive Verbesserungen unter Nikotingabe wurden durch Histamin verringert, durch Histamin-Antagonisten erhöht (Eidi et al. 2003).

#### **2.1.4 Physiologische Wirkungen**

Nikotin ist eine psychoaktive Substanz mit vorwiegend stimulierenden Effekten (Benowitz 1996). Die physiologischen Wirkungen des Nikotins, das durch Rauchen in den Körper gelangt, sollen im Folgenden kurz skizziert werden.

Nikotin wird aus dem Tabakrauch rasch über die Schleimhäute der Atemwege resorbiert. Nach ca. 10 bis 20 Sekunden (Zevin et al. 1998) erreicht es das ZNS, indem es die Blut-Hirn-Schranke durch aktiven Transport über Plexus Choroideus und durch passive Diffusion durchquert (Specter & Goldberg 1982). Es bindet stereospezifisch an nAChRs in autonomen Ganglien, Nebennierenmark, neuromuskulärer Endplatte und ZNS.

Im ZNS findet man eine besonders hohe Dichte an nAChRs im Nucleus accumbens (Clarke & Pert 1985). Dieser Kern ist als zentraler Bereich des Belohnungssystems offensichtlich für die Entstehung der Tabakabhängigkeit von Bedeutung (di Chiara 1995). Nikotin stimuliert dort die Dopaminfreisetzung (Mereu et al. 1987), diese verstärkt all jene Verhaltensweisen, die diese Dopaminausschüttung bewirkt haben (Wise 1988). Somit wirkt Nikotin verhaltensverstärkend und suchterzeugend.

In niedrigen Dosen imitiert das gebundene Nikotin cholinerge Aktivität, in höheren Dosen löst die Bindung an den Rezeptor anfangs agonistische, dann jedoch anhaltend antagonistische Effekte aus (Gore & Chien 1998). Durch dieses bivalente Wirkspektrum ist die psychogene Wirkung von Nikotin abhängig von Dosis, Applikationsart und Zeit nach der Gabe (Haustein 2001). Bei niedrigen Dosierungen stellt sich in erster Linie über die cholinerg-katecholaminerge Aktivierung eine anregende, antriebssteigernde Wirkung ein (Warburton 1992). In höheren Dosen kommt es über eine cholinerge Blockade und eine  $\beta$ -Endorphin-Freisetzung zu einer beruhigenden, entspannenden und sedierenden Wirkung (Benowitz 1996).

Ein Anstieg der Katecholamine im Blut beeinflusst Blutdruck, Herzfrequenz und Gerinnungsfaktoren. Die Magensäure-Sekretion wird angeregt. Über eine Aktivierung der nikotinergeren Acetylcholinrezeptoren in den Glomera carotica und aortica wird die Atmung stimuliert, ebenso das Brechzentrum (Henschler 1992). Nikotin führt zu einer verminderten Hauttemperatur, was zum Teil auf eine stimulierte Freisetzung von Vasopressin zurückgeführt wird (Waeber et al. 1984).

Hohe Dosen können Krämpfe auslösen, in toxischen Dosen kommt es zu zentraler Erregung und Synkopen. Die letale Dosis beträgt ca. 1 mg/kg Körpergewicht. Dann kann über Depolarisationsblock mit Hemmung der neuromuskulären Übertragung innerhalb weniger Minuten Atemlähmung eintreten (Henschler 1992).

Die Plasmahalbwertszeit beträgt zwei bis drei Stunden (Zevin et al. 1998, Terry et al. 2005). Nikotin wird zu über 70% hepatisch zu Cotinin, trans-3'-Hydroxycotinin und Nikotin-1'-N-oxid abgebaut. Lunge und Niere metabolisieren Nikotin ebenfalls. Unter den Cytochromen hat das Enzym P450 2A6 die größte Bedeutung für die Metabolisierung von Nikotin zu Cotinin. Cotinin weist eine Halbwertszeit von 15 bis 19 Stunden auf (Terry et al. 2005). Cotinin hat wie Nikotin, wenngleich sehr viel schwächer, psychotrope Eigenschaften (Heinz & Batra 2003).

### **2.1.5 Transdermale Nikotinpflaster**

Transdermales Nikotin dient der Substitution in der Raucherentwöhnung. Dabei gelangt Nikotin durch die Haut in den Körper.

Da Nikotin in alkalischer Form gut durch Zellmembranen absorbiert wird, haben transdermale Pflaster stets einen alkalischen pH-Wert (Hukkanen et al. 2005). Diese Tatsache bedingt die Green Tobacco Sickness, eine Nikotinvergiftung bei Tabakerntearbeitern, die feuchten Tabakblättern ausgesetzt sind (McBride et al. 1998). Da Nikotin die intakte Haut passiert, um in den systemischen Blutkreislauf zu gelangen, wird der hepatische First-pass-Metabolismus der Leber, im Gegensatz zu oral angewendeten Nikotinpräparaten, umgangen (Benowitz 1995).

Die transdermale Absorption wird durch die kutane Durchblutung bestimmt (Benowitz 1995), somit kann sie durch vasoaktive Wirkstoffe, körperliche Aktivität und Anstieg/Abfall der Hauttemperatur (Vasodilatation bzw. Vasokonstriktion) beeinflusst

werden (Zevin et al. 1998). Diese Variabilität ist jedoch bei transdermaler Aufnahme viel geringer ausgeprägt als beim Rauchen: Die Nikotinaufnahme aus einer Zigarette, bedingt durch unterschiedliche Zugvolumina, durch Verschluss von Ventilations-Öffnungen des Filters, die Anzahl der Züge pro Minute und deren Intensität bzw. Tiefe kann sehr unterschiedlich sein (Herning et al. 1983).

Die Absorption ist langsamer als beim Rauchen, ebenso der Anstieg des Nikotinspiegels im Blut. Die plasmatische Nikotinkonzentration erreicht einen Steady State. Die Langsamkeit des Anstiegs und der Steady State gewährleisten ein geringes Abhängigkeitspotential (Henningfield & Keenan 1993). Auch im Gegensatz zu Nikotinkaugummis gewährleisten transdermale Nikotinplaster eine geringere Variabilität des Plasmanikotinspiegels (Knott et al. 2009).

Im pharmakokinetischen Profil der Nikotinplaster werden drei Phasen beobachtet:

- (1) Verzögerungsphase, die Zeitspanne bis zum Erreichen von therapeutisch wirksamen Konzentrationen,
- (2) Plateauphase, in der nahezu konstante Plasmakonzentrationen vorhanden sind und
- (3) abnehmende Phase, die der Entfernung des Nikotinplasters folgt (Gore & Chien 1998).

In Bezug auf kardiovaskuläre Parameter hat die topische Anwendung von transdermalem Nikotin zu einem Anstieg von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz geführt, im Gegensatz zum Rauchen veränderte sich jedoch der diastolische Blutdruck nicht. Die hämodynamischen Auswirkungen insgesamt scheinen bei transdermaler Zuführung signifikant geringer zu sein als beim Rauchen (Müller et al. 1989). Transdermales Nikotin hat geringere Effekte auf die Biomarker des kardiovaskulären Risikos (Benowitz et al. 2002). Auch die Hauttemperatur sinkt nicht, was mit einer atemwegsspezifischen Stimulation von Vasopressin im Zusammenhang stehen mag (Rowe et al. 1980, Gore & Chien 1998).

Die häufigsten Nebenwirkungen bei transdermalen Nikotinplastern sind lokale Hautreaktionen, einschließlich Erythem und Pruritus (Fagerström et al. 1993, Daughton et al. 1991). Die meisten dieser Reaktionen sind mild und treten nur vorübergehend auf (Gora

1993). Allerdings kann Nikotin in seltenen Fällen als Hapten agieren und Kontaktallergien hervorrufen (Eichelberg et al. 1989).

Seltener werden Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Diarrhö, Verdauungsbeschwerden, vermehrtes Schwitzen, Muskelschwäche, Gliederschmerzen, Husten und Palpitationen angegeben (Gore & Chien 1998). Toxizitätszeichen stellen gastrointestinale Beschwerden, Bewusstseinsstörungen, Krämpfe, Atembeschwerden sowie parasymphatische Effekte dar (Woolf et al. 1996).

## **2.2 Kognitive Leistung**

Mit dem Begriff „kognitiv“ bezeichnet man im Gehirn ablaufende Informationsverarbeitungsprozesse. Kognitive Prozesse sind alle Denk-, Gedächtnis-, Entscheidungs- und Erkenntnisprozesse (Metz & Rothe 2003). Die Teilbereiche kognitiver Leistung, welche im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden, werden im Folgenden erläutert.

### **2.2.1 Lernen und Gedächtnis**

Zunächst ist es wichtig, „Lernen“ und „Gedächtnis“ begrifflich voneinander abzugrenzen.

Lernen bezeichnet den Erwerb von Kenntnissen bezüglich eines Tasks (= Aufgabe) durch Übung oder Exposition. Gedächtnis bezieht sich auf akkumulierte Ergebnisse vergangener Erfahrungen, die sich aus Fakten, Objekten oder Ereignissen zusammensetzen (Vidoni & Boyd 2007).

Weiterhin werden traditionell drei Gedächtnisbereiche unterschieden: das Arbeitsgedächtnis, das Langzeitgedächtnis und das perzeptuelle Repräsentationssystem.

William James postulierte bereits 1890 die Theorie, das Kurzzeitgedächtnis unterscheidet sich qualitativ vom Langzeitgedächtnis (James 1890). Im Wesentlichen gilt diese Differenzierung auch heute noch.

Gemeinsam mit Kontrollprozessen bildet das Kurzzeitgedächtnis als kurzfristige Speicherkomponente nach heutiger Ansicht das Arbeitsgedächtnis (vgl. Abbildung 2.1). Seine Kapazität ist begrenzt. Seine Auslastung ist eine Funktion der Komplexität der Kontrollprozesse und der Menge der im Kurzzeitgedächtnis zu speichernden Information.

Die Kapazität des Langzeitgedächtnisses ist nahezu unerschöpflich. Das perzeptuelle Repräsentationssystem ist für die Aufnahme sensorischer Information zuständig (Klimesch 2005).

Die molekularen und zellulären Mechanismen des Lernens werden erst ansatzweise verstanden. Man geht davon aus, dass die Veränderung funktioneller Strukturen unseres Gehirns die Basis für Lernen und Gedächtnis darstellt. Somit ist eine fundamentale Eigenschaft unseres Gehirns Plastizität, also die Fähigkeit, auf Erfahrung mit Veränderung zu reagieren. Plastizität erlaubt dem Gehirn, Muster zu erlernen und zu erinnern (Feldman 2009).

Ein weithin akzeptiertes Modell des Lernens auf zellulärer Ebene stellt die synaptische Plastizität dar (Kenney & Gould 2008), also eine Änderung der Wirksamkeit synaptischer Übertragung, in Form von beispielsweise Langzeitpotenzierung oder Langzeitdepression. Die Veränderungen in der synaptischen Übertragungsstärke entstehen aus einer Änderung der Amplitude des exzitatorischen postsynaptischen Potenzials (EPSP) oder einer Änderung des Summenaktionspotenzials (eine synchronisierte Entladung multipler Neuronen, die extrazellulär abgeleitet wird). Bei synaptischer Potenzierung wird die Amplitude größer, die synaptische Übertragungsstärke nimmt also zu. Die Abschwächung der Wirksamkeit synaptischer Übertragung bezeichnet man als synaptische Depression (McKay et al. 2007). Es geht also um die zeitliche Abstimmung der Aktionspotenziale in prä- und postsynaptischen Neuronen. Man stellt sich diesen Vorgang folgendermaßen vor: Wenn ein präsynaptischer Spike einem postsynaptischen Spike in einem kurzen Zeitfenster von wenigen Dutzend Millisekunden vorausgeht, wird Langzeitpotenzierung induziert. Die umgekehrte Reihenfolge, wenn also der postsynaptische Spike innerhalb dieses Zeitfensters vorausgeht, erzeugt Langzeitdepression (Poorthuis et al. 2009). Je nach Zeitraum spricht man von Kurzzeit- oder Langzeitplastizität. Bei der Kurzzeitplastizität liegt dieser Zeitraum im Bereich von Millisekunden bis maximal einigen Minuten (Jääskeläinen et al. 2007). Die Langzeitplastizität kann über einen ausgedehnten Zeitraum bestehen bleiben (Bliss & Lomo 1973).

Die Langzeitpotenzierung wird in frühe und späte Phasen unterteilt, die frühe Phase der Langzeitpotenzierung soll der frühen Phase der Gedächtnisspeicherung entsprechen (Buccafusco et al. 2005). Beeinträchtigungen der Mechanismen der Langzeitpotenzierung führen zu Gedächtnisdefiziten (Kandel 2001).

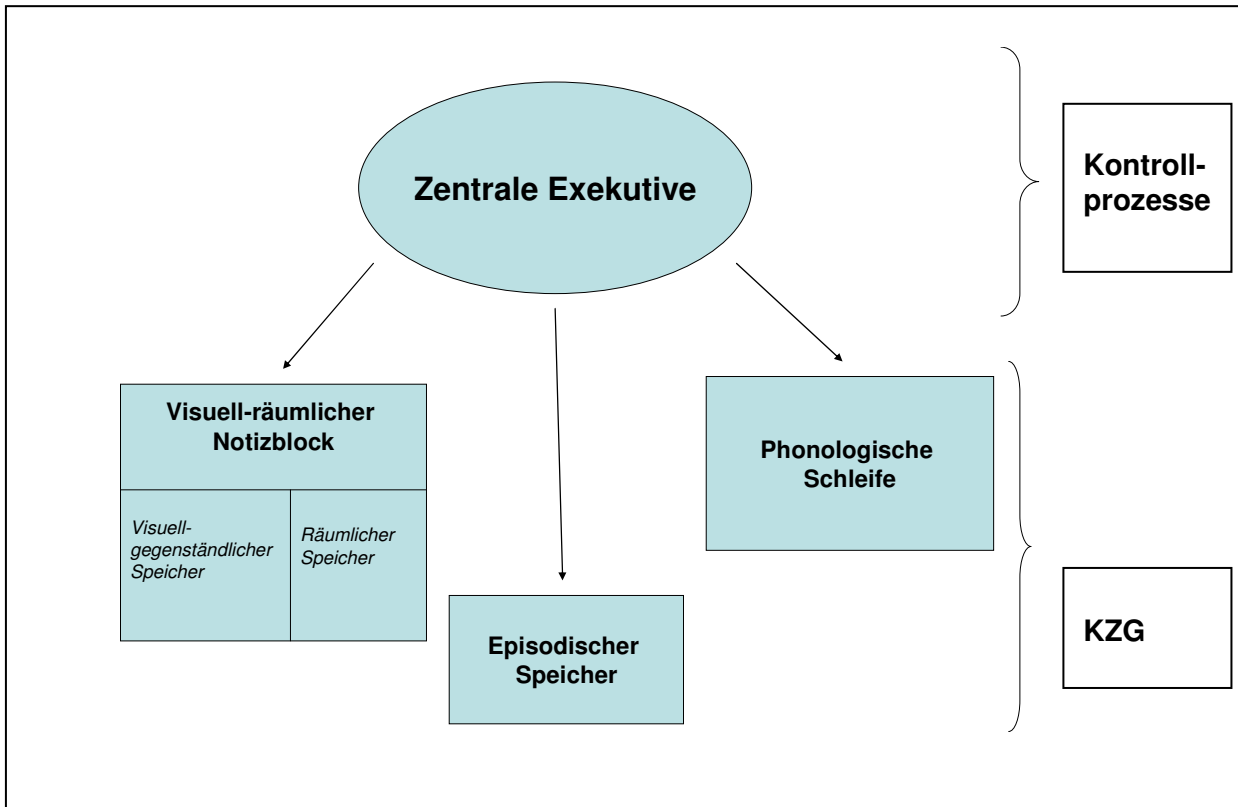
### **2.2.1.1 Strukturen des Arbeitsgedächtnisses**

Das einflussreichste Nachfolgemodell von James stellt jenes von Baddeley und Kollegen dar (siehe z. B. Baddeley & Hitch 1974, Repovš & Baddeley 2006). Zunächst wird die Information im Kurzzeitgedächtnis gespeichert. Laut Baddeleys Modell existieren vier funktionelle Komponenten des Arbeitsgedächtnisses (siehe Abbildung 2.1).

Eine zentrale Exekutive fungiert als Kontrollsystem der begrenzten Aufmerksamkeitsfähigkeit. Sie ist verantwortlich für die Manipulation von Information innerhalb des Arbeitsgedächtnisses. Gleichzeitig kontrolliert sie zwei untergeordnete Speichersysteme: die phonologische Schleife und den visuell-räumlichen Notizblock. Die phonologische Schleife ist zuständig für Speicherung und Behalten von Informationen in phonologischer Form, beispielsweise Buchstaben und Zahlen. Sie stellt also ein verbalakustisches Kurzzeitgedächtnis dar. Der visuell-räumliche Notizblock als visuelles Kurzzeitgedächtnis kann nochmals in einen visuell-gegenständlichen und einen räumlichen Speicher unterteilt werden. Ein episodischer Speicher wurde gestützt auf empirische Erkenntnisse später hinzugefügt (Baddeley 2000). Er soll die Fähigkeit haben, multidimensional zu kodieren, was die Verknüpfung von Informationen ermöglicht.

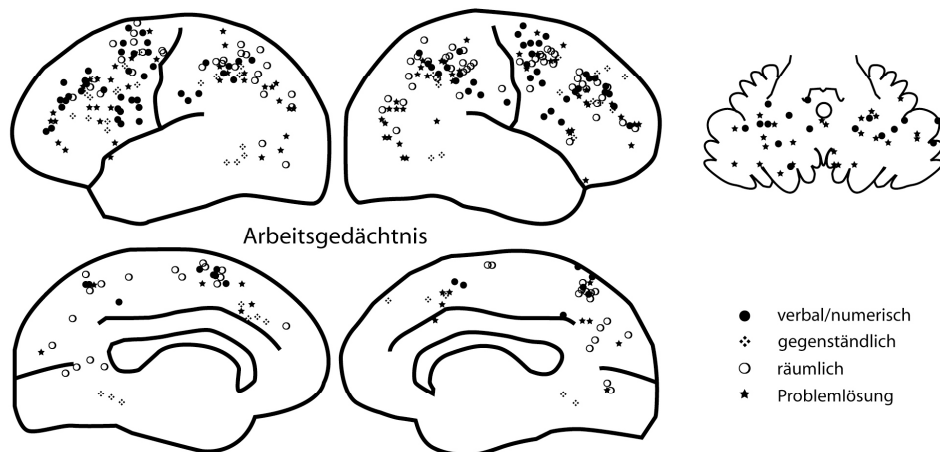
Somit sind diese unterschiedlichen Speichereinheiten des Kurzzeitgedächtnisses zuständig für unterschiedliche Formen der Information. Sie sind zu unterscheiden vom Langzeitgedächtnis, ebenso besteht ein Unterschied zwischen Speicherung und exekutiven Prozessen.





**Abbildung 2.1: Arbeitsgedächtnis: Mehrkomponentenmodell nach Repovš und Baddeley (2006).** Kontrollprozesse in Form der zentralen Exekutive und das Kurzzeitgedächtnis (KZG), welches sich wiederum aus drei Komponenten zusammensetzt, bilden das Arbeitsgedächtnis.

Neuroanatomisch wird das Arbeitsgedächtnis in PET- und fMRT-Studien vorwiegend präfrontalen und parietalen Hirnarealen zugeordnet (siehe Abbildung 2.2). Auch im anterioren cingulären Cortex, in occipitalen und cerebellären Bereichen wurden Aktivierungsmuster gefunden (Cabeza & Nyberg 2000).



**Abbildung 2.2: Cerebrale Aktivierungsbereiche bei den Prozessen des Arbeitsgedächtnisses** (nach Cabeza & Nyberg 2000).

Dabei besteht Einigkeit darüber, dass Kontrollprozesse primär in den anterioren Regionen des Frontallappens lokalisiert sind, die verschiedenen Formen des Kurzzeitgedächtnisses vorwiegend den dorsolateralen Regionen des Frontallappens und Teilen des Parietallappens zuzuordnen sind (Klimesch 2005). Ranganath und Blumenfeld (2005) haben in ihrem Review Hinweise dafür zusammengetragen, dass auch der mediale Temporallappen für das Kurzzeitgedächtnis von Bedeutung ist.

### 2.2.1.2 Lernprozesse

Man unterscheidet deklarative von prozeduralen Lernprozessen. Deklarative Prozesse sind dadurch charakterisiert, dass der Lernende sich des zu lernenden Materials bewusst ist (Orban et al. 2008). Dabei wird typischerweise zum Beispiel Faktenwissen erworben. Das deklarative Lernen ist primär kortikalen Strukturen zuzuordnen (Klimesch 2005).

Prozedurales Lernen bezieht sich auf den Erwerb einer Fähigkeit, ohne sich dessen bewusst zu sein (Orban et al. 2008). Es ist für Handlungen und Gewohnheiten zuständig. Die Kenntnisse, die beim prozeduralen Lernen hinzugewonnen werden, betreffen Re-

gelmäßigkeiten in einer Aufgabe oder Beziehungen innerhalb einer Abfolge von Ereignissen - oder Objekten - die nicht intuitiv oder offensichtlich erfassbar sind (Vidoni & Boyd 2007). Prozedurale Prozesse sind vorwiegend in subkortikalen Strukturen lokalisierbar (Klimesch 2005). Dabei scheinen die Basalganglien verantwortlich zu sein für die allgemeine Anpassung an die Anforderungen einer Aufgabe, für das Erlernen spezifischer Zusammenhänge unterschiedlicher Stimuli scheinen Cerebellum sowie auch supplementärer motorischer Kortex eine Rolle zu spielen (Exner et al. 2002).

Eine so klare Unterscheidung zwischen prozeduralen und deklarativen Prozessen bleibt allerdings umstritten (Reingold & Merikle 1990). Aufgaben sind selten „prozessrein“ (Jacoby 1991). Es scheint plausibler, dass viele Tasks sowohl deklarative als auch prozedurale Prozesse beanspruchen. Dies geschieht in unterschiedlicher Ausprägung, abhängig von einer Reihe von Faktoren, welche von der Komplexität des zu lernenden Materials bis hin zur persönlichen Lernorientierung reichen (Jimenez et al. 1996). Somit werden auch in den Lernuntersuchungen der vorliegenden Arbeit zwar vorwiegend deklarative bzw. prozedurale Tasks geprüft, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass jeweils auch weitere Prozesse beansprucht werden.

### **2.2.1.3 Stadien der Informationsspeicherung**

Im Wesentlichen kann man bei der Informationsspeicherung drei Abschnitte voneinander abgrenzen: den Erwerb (Enkodierung), die Festigung (Konsolidierung) und die Wiedergabe oder den Abruf der Information. Information bedeutet hierbei Erfahrung, Reaktionsweisen, Zusammenhänge und Fakten.

Im Rahmen der Enkodierung werden Wahrnehmungen in den Fokus der Kognition gerückt. Festigungsprozesse halten Informationen im Fokus und schützen sie vor Interferenz und Verfall. Abrufprozesse bringen Informationen aus der Vergangenheit zurück in den kognitiven Fokus.

Bezüglich der Enkodierung stellt die Literatur drei Annahmen in den Vordergrund (Jonides et al. 2008):

1. Der kognitive Fokus hat sofortigen Zugang zur Wahrnehmungsverarbeitung. Dies bedeutet, sowohl gegenwärtige als auch aus der unmittelbaren Vergangenheit abgerufene Inhalte können berücksichtigt werden.

2. Alle derzeitigen Theorien gehen davon aus, dass Enkodierungsvorgänge von Wahrnehmungen in den begrenzten Aufmerksamkeitsfokus dazu führen, dass andere Elemente aus dem Fokus verdrängt werden.

3. Der Prozess der Enkodierung in den kognitiven Fokus wird durch Aufmerksamkeit moduliert. Sie bestimmt, welche Aspekte der perzeptiven Gegenwart sowie der kognitiven Vergangenheit in den Fokus gelangen.

Dabei hängt die Güte der Enkodierung vor allem von der Aufmerksamkeit des Lernenden, dem Grad der Bekanntheit des zu lernenden Materials ( Craik & Lockhart 1972), dem Ausmaß des Memorierens (Rundus 1971) und der Verarbeitungstiefe (Hyde & Jenkins 1973) ab.

Nach der Enkodierung, dem Erwerb von Informationen, können diese verschiedene Stadien der Festigung durchlaufen. Während der Konsolidierungsphase kann das Gelernte durch das Bearbeiten anderer Lernaufgaben abgeschwächt werden. Dieses Phänomen wird als Interferenz bezeichnet und ist sowohl für prozedurale (Shadmehr & Brashers-Krug 1997) als auch für deklarative Lerninhalte (Bower et al. 1994) nachgewiesen.

Zudem weisen Studien mit bildgebenden Verfahren darauf hin, dass die Lerninhalte während der Konsolidierungsphase in andere Hirnabschnitte transferiert werden können. So sind beim Erlernen einer motorischen Aufgabe vor allem präfrontale Gehirnabschnitte aktiv, während beim erneuten Bearbeiten derselben Aufgabe nach der Konsolidierungsphase prämotorische, parietale und zerebelläre Gehirnabschnitte aktiviert waren (Shadmehr & Holcomb 1997).

Es existieren neben der Konsolidierung weitere Stadien, die der Enkodierung von Informationen folgen können. Zunächst einmal kann in einem Prozess der so genannten „Gedächtnisassoziation“, oder auch Integration genannt, die Verknüpfung der zuletzt erworbenen Information mit bereits vorhandenem Wissen oder Erfahrungen stattfinden. Daneben findet auch immer eine Umstrukturierung statt, sozusagen die anatomische Reorganisation der Wissensinhalte in andere Hirngebiete. Außerdem kann es zur aktiven Löschung von Inhalten kommen. Diese läuft unbewusst und ohne Stimulus ab.

## **2.2.2 Aufmerksamkeit**

### **2.2.2.1 Funktionen der Aufmerksamkeit**

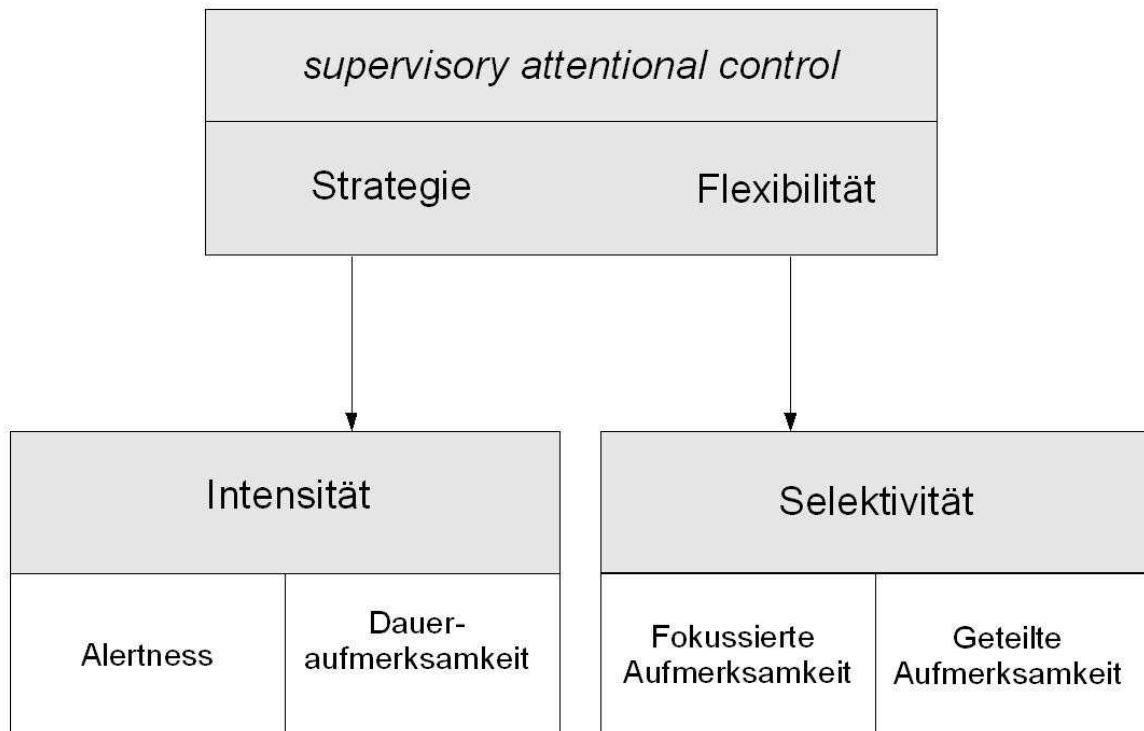
Aufmerksamkeit setzt sich aus verschiedenen Teilfunktionen zusammen. Diese Theorie wurde erstmals von Posner und Boies aufgestellt (1971, nach Zimmermann & Fimm 2004), in den darauffolgenden Jahren wurde sie mehrmals modifiziert (Posner & Petersen 1990, van Zomeren & Brouwer 1994).

Nach dem hier verwendeten Modell von van Zomeren und Brouwer (1994) umfasst Aufmerksamkeit die Aspekte Intensität und Selektivität.

Die Intensität wird in die Komponenten Alertness und Vigilanz (Daueraufmerksamkeit) untergliedert. Die Selektivität entspricht der auf relevante Aspekte einer Aufgabe gerichteten Aufmerksamkeit, umgangssprachlich als Konzentration bezeichnet (Poeck & Hacke 2006). Sie setzt sich aus der fokussierten und der geteilten Aufmerksamkeit zusammen.

Die „supervisory attentional control“ bildet eine übergeordnete Funktion, zu der die Teilaspekte Strategie und Flexibilität gehören.

Einen Überblick über die beschriebenen Aspekte der Aufmerksamkeit bietet Abbildung 2.3.



**Abbildung 2.3: Aspekte der Aufmerksamkeit** (van Zomeren & Brouwer 1994, nach Zimmermann & Fimm 2004).

### Alertness

Die Alertness als Teilbereich der Aufmerksamkeitsintensität (Zimmermann & Fimm 2004) bezieht sich auf die Aktivierbarkeit des Aufmerksamkeitssystems nach einem Warnreiz, entspricht also der allgemeinen Reaktionsbereitschaft. Hierbei wird noch zwischen der tonischen Alertness über einen längeren Zeitraum hinweg (Wachheit) und der phasischen Alertness, die einer kurzzeitigen Aufmerksamkeitssteigerung entspricht, unterschieden. Nach Zimmermann und Fimm (2004) ist die tonische Alertness eine Funktion des aufsteigenden retikulären Arousal-Systems (ARAS) des Hirnstamms.

### Geteilte Aufmerksamkeit

Geteilte Aufmerksamkeit richtet sich auf gleichzeitig bzw. in kurzer Folge auftretende verschiedenartige Reize.

## Vigilanz

Vigilanz bedeutet längerfristige Aufmerksamkeitszuwendung in einer Signalentdeckungsaufgabe mit einer geringen Rate an Zielreizen und sehr monotonen Durchführungsbedingungen. Von einer Vielzahl von Autoren werden die Begriffe Vigilanz und Daueraufmerksamkeit synonym verwendet (Zimmermann & Fimm 2004).

### **2.2.2.2 Neuroanatomische Lokalisation der Aufmerksamkeit**

In Bildgebungsstudien zur Aufmerksamkeit findet sich eine Aktivierung vor allem präfrontaler und parietaler Hirnregionen (Cabeza & Nyberg 2000). Das ausgedehnte Netzwerk, welchem man die verschiedenen Komponenten der Aufmerksamkeit zuordnet, umfasst Anteile der Formatio reticularis im Hirnstamm, den Nucleus reticularis im Thalamus, das Cingulum sowie frontale und parietale Hirnareale. Bei Aufgaben zur Alertness zeigen PET-Studien eine eher rechtshemisphärische Aktivierung, linkshemisphärische Areale spielen bei der selektiven Aufmerksamkeit eine größere Rolle (Poock & Hacke 2006).

## **2.3 Zusammenhang zwischen Nikotin und kognitiver Leistung**

### **2.3.1 Neuroanatomische Strukturen**

Verschiedene Hirnregionen scheinen in die Modulation kognitiver Funktionen mit Hilfe nikotinischer Signalübertragung eingebunden zu sein. Funktionelle MRT-Studien an Rauchern zeigen nicht nur eine gesteigerte neuronale Aktivität fronto-thalamischer, sondern auch parietaler Netzwerke bei Gabe von Nikotin während Aufmerksamkeitsuntersuchungen (Lawrence et al. 2002). Die Ergebnisse von Kumari et al. (2003) lassen erhöhte Signale auch im anterioren Cingulum erkennen. Die Bedeutung jener und weiterer Hirnregionen muss jedoch noch genauer analysiert werden (Levin et al. 2006). Im Folgenden werden Hippokampus, frontaler und präfrontaler Kortex, Thalamus, Amygdala und Mittelhirn näher erläutert.

### Hippokampus

Dass der Hippokampus in Bezug auf kognitive Funktionen eine Schlüsselrolle einnimmt, ist hinreichend bekannt und ausführlich untersucht worden (Jarrard 1995).

Hippokampus-abhängiges Lernen scheint für die Effekte von Nikotin besonders empfänglich zu sein (Kenney & Gould 2008). Nikotin erhöht die synaptische Transmission im Hippokampus (Gray et al. 1996). Zudem kann Nikotin synaptische Langzeitpotenzierung in hippokampalen Zellen induzieren (Fujii et al. 1999, Hamid et al. 1997), diese wird direkt mit Lernen und Gedächtnis in Verbindung gebracht (Fujii et al. 1999).

Es wurde gezeigt, dass man durch Infusion des Nikotinrezeptorantagonisten Mecamylamin in den Hippokampus eine Verschlechterung der Arbeitsgedächtnisleistung evozieren kann (Kim & Levin 1996, Ohno et al. 1993). Neonatale Läsionen des ventralen Hippokampus verhindern die amnestischen Wirkungen der Substanz (Chambers et al. 1996).

In verschiedenen Studien wurden die Rollen von  $\alpha 7$ - und  $\alpha 4\beta 2$ -nAChRs im ventralen Hippokampus für das Arbeitsgedächtnis näher charakterisiert (siehe z.B. bei Bancroft & Levin 2000, Bettany & Levin 2001). Dabei scheint der  $\alpha 7$ -nAChR für kognitive Funktionen bedeutsamer zu sein (Bettany & Levin 2001).

### Thalamus

Im Thalamus herrscht eine hohe Konzentration nikotinischer Rezeptoren (Rubboli et al. 1994). Läsionen im mediodorsalen Thalamuskern und in den anterioren thalamischen Kerngebieten führen zu einer Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses (Aggleton et al. 1991, Stokes & Best 1988). Jedoch führt die lokale Gabe des  $\alpha 4\beta 2$ -spezifischen Antagonisten Dihydro- $\beta$ -Erythroidin (DH $\beta$ E) zu einer verbesserten Gedächtnisfunktion (Levin et al. 2006).

### Frontaler Kortex

Kumari et al. (2003) fanden in einer fMRT-Studie bei Nichtrauchern unter Nikotin erhöhte Signale unter anderem in den superioren Teilen des frontalen Kortex.

Im frontalen Kortex werden Subtypen nikotinischer Rezeptoren exprimiert, die für kognitive Funktionen von Relevanz sind (Vidal 1996). Die Infusion von Nikotin in den Frontalkortex verbessert die Aufmerksamkeit (Hahn et al. 2003).



Allerdings zeigt sich im Gegensatz zum Hippokampus keine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses durch die lokale Infusion  $\alpha 7$ - und  $\alpha 4\beta 2$ -spezifischer Antagonisten (Levin et al. 2006).

### Präfrontaler Kortex

Der präfrontale Kortex besteht aus mehreren Arealen, die sich gemeinsam über annähernd 30% des gesamten menschlichen Kortex erstrecken (Groenewegen & Uylings 2000). Er ist außer in Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisleistungen ebenfalls in exekutive Kontrollmechanismen des Verhaltens eingebunden (Mansvelder et al. 2006). In der Literatur findet sich die Hypothese, dass über eine Kombination dieser beiden Funktionen der präfrontale Kortex zielgerichtetes Verhalten zeitlich abstimmt (Miller 2000). Synaptische Plastizität im präfrontalen Kortex wurde direkt mit Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis in Verbindung gebracht (Laroche et al. 2000).

Über nAChRs aktiviert Nikotin in thalamokortikalen Projektionen die Glutamatfreisetzung im präfrontalen Kortex (Gil et al. 1997, Lambe et al. 2003). Die Wahrscheinlichkeit der Induktion von Langzeitpotenzierung wird gesenkt (Couey et al. 2007). Es wird vermutet, dass damit über ein erhöhtes Signal-Rausch-Verhältnis der Informationsverarbeitung im präfrontalen Kortex eine verbesserte kognitive Leistung erreicht wird (Couey et al. 2007, McGehee 2007).

### Amygdala

Die Amygdala soll nicht nur für emotionale, sondern auch für nicht-emotionale Komponenten des Gedächtnisses relevant sein (McGaugh et al. 2002). Chronische Nikotingabe fördert Langzeitpotenzierung in der Amygdala (Huang et al. 2008). Durch Blockade nikotinischer Rezeptoren entsteht eine Leistungseinbuße im Arbeitsgedächtnis (Addy et al. 2003), lokale Infusion von Nikotin in die basolaterale Amygdala verbessert hingegen das Leistungsvermögen von Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis (Barros et al. 2005).

### Mittelhirn

In Studien mit funktioneller Bildgebung lassen sich unter Nikotin erhöhte Signale im Tektum des Mittelhirns erkennen. Der Colliculus superior dort ist dicht nikotinisch-cholinerg innerviert und scheint in Aufmerksamkeitsfunktionen eingebunden zu sein (Kumari et al. 2003).

In der Area ventralis tegmentalis und der Substantia nigra befinden sich dopaminerge Neurone, die in das Vorderhirn projizieren. Aus dem Nucleus pedunculopontinus und dem Nucleus tegmentalis dorsolateralis werden sie cholinerg innerviert (Gould et al. 1989). Nikotinische AchRs in den dopaminergen Kernen scheinen für Gedächtnisfunktionen von Bedeutung zu sein. Nikotin kann dort Langzeitpotenzierung induzieren (Mansvelder & McGehee 2000). Lokale Infusion von Mecamylamin, einem nikotinischen Antagonisten, führt zu einer signifikanten Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses (Levin et al. 1994).

### **2.3.2 Kognitive Effekte**

Bereits frühere Forschung über die Effekte von Nikotin und Rauchen auf kognitive Leistung bestätigte die Berichte von Rauchern, dass Abstinenz störend, die Verabreichung von Tabak stärkend auf kognitive Funktionen wirkt (Heishman et al. 1994).

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts verglich Bush verschiedene kognitive Parameter von 15 Rauchern vor und nach dem Rauchen einer Zigarre (Bush 1914, nach Sherwood 1993). Die gefundenen Unterschiede schrieb er jedoch nicht Nikotin zu, von dem er glaubte, es werde beim Rauchen zerstört, sondern einem anderen Alkaloid, Pyridin.

Berry (1917) fand im Selbstversuch heraus, dass er nach einer Zigarre um 7,7% schneller eine Gesamtsumme von 1500 Zahlen berechnen konnte.

Hingegen erschien 1993 ein Review, in dem Sherwood feststellte, dass viele klinische Studien an Rauchern unter Entzugsbedingungen durchgeführt worden waren, und nicht zwischen absoluten Effekten von Nikotin und eventuellen relativen Effekten in Form von Erleichterung von Entzugserscheinungen unterschieden. In den wenigen Untersuchungen die an nur minimal abstinenter Rauchern oder Nichtraucher durchgeführt worden waren, zeigten sich Sherwood zufolge lediglich geringe kognitive Effekte von Nikotin (Sherwood 1993).

Heishman et al. (1994) hielten nach der Analyse von 129 Studien - zwischen 1970 und 1993 - fest, früheren Untersuchungen, die eine Steigerung kognitiver Leistung durch Nikotin erreichten, fehle es an methodischer Gründlichkeit. Abgesehen von dem störenden Faktor der Entzugsbedingungen und dem Mangel an Untersuchungen Nikotin-naiver Probanden, bemängelten die Autoren die meist fehlende Verblindung der Studi-

en. Sie schlussfolgerten, es sei sehr unwahrscheinlich, dass die begrenzte kognitive Wirkung von Nikotin eine bedeutende Rolle bei der Suchtentstehung spiele.

Rusted et al. (1995) erkannten zwar durch Nikotin eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses, dennoch tauchten in der Literatur weiterhin auch keine (Kleykamp et al. 2005) oder negative Effekte (z.B. Heishman & Henningfield 2000) auf. Newhouse et al. (2004) kommen in ihrem Review zu dem Ergebnis, dass Nikotin beim Gesunden auf kognitive Leistung eher schädliche Wirkung habe. Poltavski und Petros (2005) fanden diese negative Wirkung von Nikotin insbesondere bei Rauchern, bei Nichtrauchern zeigte sich allerdings ein tendenziell verbesserter Abruf von Texten, die eingestuft waren als von mittlerer Bedeutung für den Zusammenhang der kompletten Textpassage.

Es gibt auch einige neuere Studien, deren Ergebnisse deutlicher darauf hinweisen, dass Nikotin in der Tat unabhängig von Abstinenzeffekten kognitive Verarbeitungsprozesse fördern kann (z.B. Barr et al. 2008, Ernst et al. 2001, Froeliger et al. 2009, Giessing et al. 2006, Knott et al. 2009, Mumenthaler et al. 1998, Rezvani & Levin 2001, Rusted et al. 2009). Es wurde gezeigt, dass transdermales Nikotin bei Nichtrauchern und minimal abstinenten Rauchern Vigilanz und Daueraufmerksamkeit steigert (Barr et al. 2008, Lawrence et al. 2002, Rezvani & Levin 2001). Mumenthaler et al. (1998, 2003) fanden eine kognitive Leistungsverbesserung unter Nikotin bei nichtrauchenden Piloten, die in einem Flugsimulator untersucht wurden. Der größte Effekt hierbei wurde bei der Aufgabe der Landung beobachtet, welche die meiste Daueraufmerksamkeit erfordert.

Im Zusammenhang mit möglichen therapeutischen Potentialen wurden klinische Fragestellungen unter anderem bei Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Schizophrenie und ADHS untersucht (für eine Übersicht siehe Levin & Simon 1998, Newhouse et al. 2004). Die Idee, dass eine verminderte Funktion der nAChRs mit kognitiven Defiziten im Alter und bei Demenzpatienten im Zusammenhang steht, wird von Studien gestützt, die zeigen, dass Mecamylamin, ein Nikotin-Antagonist, zu einer dosisabhängigen Verschlechterung der Performance in verschiedenen kognitiven Bereichen führen kann (Rusted et al. 2000). Interessanterweise wurde dieser Effekt am stärksten bei Alzheimer-Patienten beobachtet.

Möglicherweise ist die Ursache für einen positiven Einfluss von Nikotin auf die Lernfähigkeit in gesteigerter Vigilanz und erhöhter selektiver Aufmerksamkeit begründet (Levin

& Torry 1996, Levin et al. 1998). Im EEG zeigen sich unter Einfluss von Nikotin vermehrt Frequenzen, die mit einem erhöhten Aktivationsniveau in Verbindung gebracht werden (Kadoya et al. 1994, Lindgren et al. 1999).

Es gibt jedoch auch Hinweise darauf, dass Nikotin eine direkte Wirkung auf das Arbeitsgedächtnis ausübt. Die Rolle der nAChRs im Zusammenhang mit Funktionen des Arbeitsgedächtnisses wurde in den letzten Jahren in experimentellen Untersuchungen an Tieren und Menschen gezeigt (Brioni et al. 1997, Decker et al. 1995, Levin 1992, Levin 1996). Man geht davon aus, dass insbesondere nAChRs der Subtypen  $\alpha 7$  und  $\alpha 4\beta 2$  im ventralen Hippokampus eine Rolle spielen (Bancroft & Levin 2000, Bettany & Levin 2001).

Diskrepanzen zwischen den kurzfristigen pharmakokinetischen Eigenschaften von Nikotin einerseits und seinen längeren kognitiven Wirkungen andererseits (Buccafusco & Jackson 1991) werden als Hinweis auf einen direkten Einfluss auf synaptische Plastizität gewertet, also auf Mechanismen des Gedächtnisses (Buccafusco et al. 2005).

Es gibt unterschiedliche Gründe, weshalb kognitionssteigernde Effekte von Nikotin in der Literatur vielleicht nur ungenügend erhoben werden konnten. Kleykamp et al. (2005) vermuten unterschiedliche Effektgrößen für subjektive/physiologische versus kognitive Parameter und kritisieren zu niedrige Nikotingewebekonzentrationen, um kognitive Effekte messbar zu machen. Möglicherweise war aber auch in der Vergangenheit die begrenzte Anzahl relativ einfacher kognitiver Tasks nicht umfassend genug für die komplexen kognitiven Wirkungen von Nikotin (Evans & Drobos 2009).

In zahlreichen Studien wurden weitere Parameter, welche Kognition beeinflussen können, im Screening nicht oder nur ungenügend ausgeschlossen. Dazu zählen z.B. folgende Punkte:

1. ADHS (siehe bei Barr et al. 2008, Froeliger et al. 2009, Kleykamp et al. 2005, Knott et al. 2009, Poltavski & Petros 2005, Rusted et al. 2009).
2. Weitere psychiatrische Erkrankungen (siehe bei Barr et al. 2008, Froeliger et al. 2009, Kleykamp et al. 2005, Mumenthaler et al. 1998, Poltavski & Petros 2005, Rusted et al. 2009).

3. Schlafstörungen (siehe bei Barr et al 2008, Froeliger et al. 2009, Kleykamp et al. 2005, Knott et al. 2009, Mumenthaler et al. 1998, Poltavski & Petros 2005, Rusted et al. 2009). Primäre Insomnie wird mit kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht (Riemann et al. 2009).
4. Drogen (siehe bei Giessing et al. 2006, Heishman & Henningfield 2000, Knott et al. 2009, Poltavski & Petros 2005, Rusted et al. 2009).
5. Psychotrope Medikation (siehe bei Barr et al. 2008, Froeliger et al. 2009, Giessing et al. 2006, Kleykamp et al. 2005, Knott et al. 2009, Lawrence et al. 2002).
6. Doppelte Verblindung der Untersuchungsbedingungen (siehe bei Lawrence et al 2002).
7. Einheitliche Zyklusphase bei Frauen (siehe bei Barr et al. 2008, Ernst et al. 2001, Froeliger et al. 2009, Giessing et al. 2006, Heishman & Henningfield 2000, Kleykamp et al. 2005, Knott et al. 2009, Lawrence et al. 2002, Mumenthaler et al. 1998, Rusted et al. 2009). Eine einheitliche Zyklusphase zum Zeitpunkt der Untersuchungen bei Teilnehmerinnen wird als wichtig erachtet, um störende Effekte des Zyklus auf kognitive Funktionen auszuschließen (Symonds et al. 2004).

Aus den Beschreibungen von Heishman und Henningfield (2000), Giessing et al. (2006) sowie Lawrence et al. (2002) geht nicht klar hervor, welche psychiatrischen Erkrankungen zum Studienausschluss geführt haben, ob auch ein ADHS und Schlafstörungen zum Ausschluss geführt haben. Auch wurde der Status „Nichtraucher“ oftmals großzügig definiert (z.B. Froeliger et al. 2009: <100 Zigaretten Lifetime, Rusted et al. 2009: seit fünf Jahren nicht geraucht). Zum Teil wurden Nikotinkaugummis (z.B. Kleykamp et al. 2005, Knott et al. 2009) oder nasale Nikotinsprays (Rusted et al. 2009) eingesetzt, die einen weniger stabilen Plasmanikotinspiegel gewährleisten als transdermale Nikotinpflaster (Knott et al. 2009). Durch die erwähnten Faktoren wird die Aussagekraft der publizierten Studien begrenzt.

Somit bleibt die Diskussion um akute Effekte von Nikotin auf kognitive Parameter kontrovers, trotz der einflussreichen Reviews von Sherwood (1993) und Heishman et al. (1994) und zahlreichen in der Folgezeit publizierten Studien.

## 2.4 Fragestellung

Für die Existenz eines Zusammenhanges zwischen Nikotin und kognitiver Leistung sprechen viele empirische Untersuchungen, ebenso gibt es jedoch auch einige Forschungsarbeiten, die diesen Zusammenhang nicht bestätigen konnten (siehe 2.3). Ein tiefergehendes Verständnis kognitiver Mechanismen der Nikotinwirkung könnte damit unter Umständen hilfreich sein, seine suchterzeugenden Eigenschaften und potentielle therapeutische Anwendungsbereiche näher zu beleuchten.

In diesem Zusammenhang ist es aufgrund von Entzugs- und Habituationseffekten nicht möglich, an chronischen Rauchern definitive Aussagen über kognitive Wirkungen zu treffen (Levin et al. 2006). Zudem enthält Tabak zahlreiche andere Substanzen, weshalb kognitive Effekte durch Zigarettenrauchen nicht nur auf Nikotin zurückgeführt werden können (Stolerman et al. 1995, Mansvelder et al. 2006). Daher scheint es für eine solche Untersuchung sinnvoll, Nikotin in reiner Form an Nichtraucher zu verabreichen. Durch die Wahl einer transdermalen Applikationsform soll ein einheitliches und stabiles Plasmalevel sowie die Verblindung der Untersuchungsbedingungen gewährleistet werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurden zusätzlich zu Lern- und Gedächtnistests Aufmerksamkeitsuntersuchungen durchgeführt, um so zwei möglicherweise bedeutsame Wirkmechanismen von Nikotin näher zu beleuchten. Dabei soll unterschieden werden, ob Nikotin direkt in Lern- und Gedächtnissysteme eingreift, oder ob ein eventuell vorhandener kognitiver Einfluss primär auf Aufmerksamkeitssteigerung zurückzuführen ist.

Unsere Hypothese lautet, dass transdermales Nikotin bei einmaliger Gabe sowohl Aufmerksamkeitsfähigkeit, gemessen in Vigilanz, Alertness und geteilter Aufmerksamkeit, als auch die deklarative und prozedurale Lernleistung gesunder Nichtraucher steigert.

## **3 Methoden**

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer Studie zum Einfluss von transdermalem Nikotin auf Schlaf und kognitive Leistung von Nichtrauchern. Diese Arbeit befasst sich mit den im Rahmen jener Studie durchgeführten abendlichen Lern- und Gedächtnisuntersuchungen unter Nikotin- und Placebobedingungen und mit den hierfür relevanten Messinstrumenten.

Die Studie wurde im Jahr 2007 in der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Freiburg durchgeführt. Vor Beginn der Studie wurde der Studienplan der Ethikkommission Freiburg vorgelegt und genehmigt. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig.

Das verwendete Nikotinpräparat ist ein rezeptfreies Medikament. Die Probanden wurden zur Wahrung der Sicherheit sorgfältig untersucht und körperliche Erkrankungen vor der Studienteilnahme ausgeschlossen. Sie standen während der Studiendurchführung unter ärztlicher Überwachung. Die Studie wurde in den Räumlichkeiten der Universitätsklinik durchgeführt, bei Komplikationen war jederzeit ein Arzt vor Ort.

### **3.1 Übersicht Studienablauf**

Die Gesamtstudie erstreckte sich über drei Tage. Am ersten Abend (Tag 0) kamen die Probanden zur Adaptationsnacht ins Schlaflabor zur Vermeidung von First-Night-Effekten sowie zum Screening nach Schlafstörungen. Ab dem darauffolgenden Morgen (Tag 1) erhielten die Probanden Nikotin- bzw. Placebopflaster. Am Abend von Tag 1 und am Morgen von Tag 2 fanden Untersuchungen zu Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis statt (siehe Anhang). Im Folgenden werden nur jene Messinstrumente beschrieben, die für die vorliegende Arbeit von Relevanz sind. Für einen Überblick über die Untersuchungen, die die vorliegende Arbeit betreffen, siehe Abbildung 3.1.

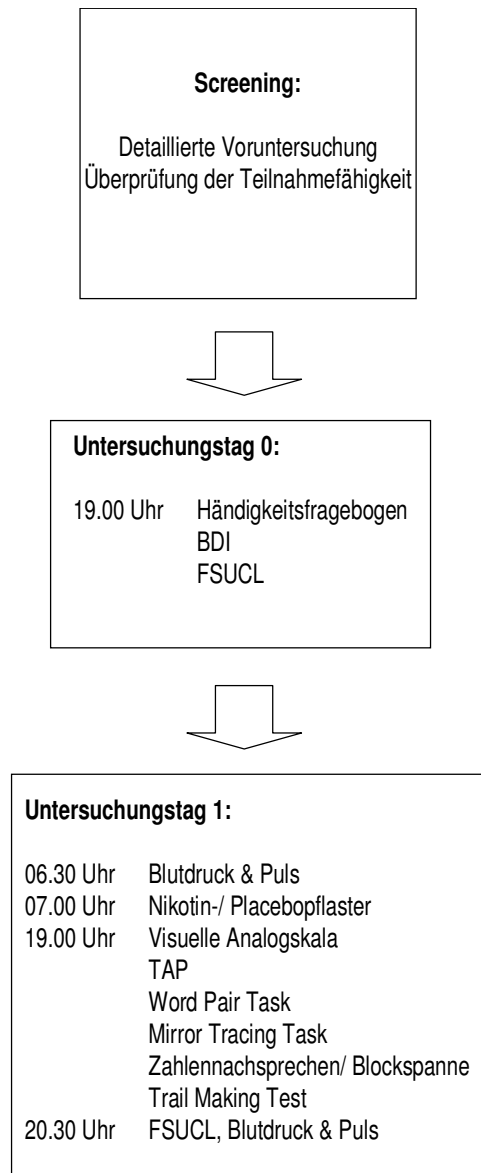
### **3.2 Probanden**

Insgesamt 33 gesunde Probanden im Alter von 20 bis 25 Jahren, wobei das Geschlechterverhältnis ausgewogen war, nahmen an den Untersuchungen teil.

### 3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

- Alter zwischen 20 und 25 Jahren
- Nichtraucher (weniger als 5 Zigaretten lifetime)
- Schulausbildung von mindestens 13 Schuljahren
- Intelligenz-Quotient von mindestens 90 (SPM/MWT-B)
- Frauen: Zykluszeitpunkt 5. bis 15. Tag nach Menstruation
- Keine aktuelle somatische oder psychiatrische Erkrankung gemäß ICD-10
- Kein epileptischer Anfall in der Anamnese
- Keine psychotrope Medikation inkl. Antihistaminika
- Kein Drogen- oder Alkoholmissbrauch gemäß ICD-10
- Keine Schlafstörungen oder erhöhte Tagesmüdigkeit
- Keine Schichtarbeit, kein Zeitzoneflug in den letzten 3 Monaten
- Frauen: keine Schwangerschaft
- Keine Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage
- Ausreichende Deutschkenntnisse





**Abbildung 3.1: Ablauf der Untersuchungen**

### 3.4 Studieneinschluss

Die Studienteilnehmer wurden durch öffentliche Aushänge, E-Mail-Verteiler oder mündlichen Kontakt rekrutiert. In einer detaillierten Voruntersuchung wurden sie hinsichtlich ihrer Teilnahmefähigkeit überprüft. Vor Studienbeginn wurden alle Teilnehmer ausführlich über die Studie informiert und gaben ihre schriftliche Einwilligung. Sie wurden weiterhin darüber aufgeklärt, dass sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Studie abbrechen könnten. Alle Probanden erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

### **3.5 Studiendesign**

Es handelt sich um eine placebokontrollierte, doppelblind-randomisierte Studie mit Parallel-Design.

### **3.6 Ablauf der Studie**

(Einzelheiten bezüglich der im Folgenden aufgeführten Messinstrumente siehe Abschnitt 3.8).

Vor ihrer Teilnahme wurden die Probanden ausführlich über den Ablauf und mögliche Risiken der Studie aufgeklärt.

Nach einer schriftlichen Einwilligung erfolgte eine umfassende klinische internistische und neurologische Eingangsuntersuchung mit venöser Blutentnahme, EKG, Drogen-screening und Cotinintest.

Den potenziellen Teilnehmern wurden die folgenden Tests und Fragebögen zur Bearbeitung vorgelegt: eine visuelle Einschätzung der aktuellen Lern- und Gedächtnisleistung sowie die der vergangenen 4 Wochen, Beck Depressions Inventar (BDI) zur Erfassung eventueller depressiver Symptome und ADHD-Checkliste zum Ausschluss eines Aufmerksamkeitsdefizits.

Zudem wurden das DIA-X-Interview zur Diagnostik psychischer Erkrankungen durchgeführt, der Intelligenzquotient wurde mittels Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B) und Standard Progressive Matrices (SPM) ermittelt (näheres zu diesen Verfahren unter 3.8).

Bei Studieneinschluss von Frauen wurde der Termin der Lernuntersuchungen in die Follikelphase des Menstruationszyklus gelegt.

Am Vorabend der Untersuchung (Tag 0) wurde den Probanden erneut der Beck Depressions Inventar vorgelegt, zusätzlich ein Fragebogen zu Händigkeit und mit der Fischer Somatische/Unerwünschte Symptome Check List (FSUCL) wurden mögliche somatische Symptome festgehalten.

Am Untersuchungstag 1 erhielten die Probanden um 7 Uhr von einer unabhängigen Person ein Nikotinpflaster aus einem verschlossenen, aber durch Beschriftung eindeutig zugeordneten Briefumschlag auf das Schulterblatt geklebt.

Von 19.00 Uhr bis 20.30 Uhr wurden Aufmerksamkeits- und Lerntests durchgeführt. Teil dieser Untersuchung waren eine subjektive Einschätzung der eigenen Lern- und Gedächtnisleistung vor und nach der Sitzung auf einer visuellen Analogskala (VAS), die TAP mit den Subtests Alertness, Vigilanz und geteilte Aufmerksamkeit, sowie Word Pair Task, Mirror Tracing Task, Zahlennachsprechen bzw. Blockspanne und Trail Making Test. Testabfolge 1 bedeutete folgende Messinstrumente in folgender Reihenfolge: VAS vorher, TAP, Word Pair Task, MT, WMS-R: Blockspanne, TMT, VAS nachher. Testabfolge 2 dagegen beinhaltete: VAS vorher, TAP, MT, Word Pair Task, HAWIE-R: Zahlennachsprechen, TMT, VAS nachher.

Danach wurde die Fischer-Somatische/Unerwünschte-Symptome-Check-List (FSUCL) erneut durchgeführt.

### **3.7 Gruppenzuordnung und Randomisierung**

In der vorliegenden Studie wurden die Bedingungen Placebo/Nikotin getestet. Die Gruppen wurden hinsichtlich Alter und Geschlecht der Teilnehmer kontrolliert. Jedem Probanden wurde eine der beiden Bedingungen zugewiesen. Da die vorliegende Untersuchung in eine Gesamtstudie mit Schlaflaboruntersuchungen eingebunden war, wurden die Bedingungen Nikotin Tag (Bedingung I: Nikotinpflaster von 7.00 Uhr bis 20.30 Uhr), Nikotin Nacht (Bedingung II: Nikotinpflaster von 20.30 Uhr bis 6.30 Uhr) und Placebo (Bedingung III: nur Placebopflaster) untersucht. Zu den jeweils anderen Zeiten wurde Placebo appliziert. Da für die vorliegende Auswertung nur die Enkodierung betrachtet wird, wurden hierfür die beiden Gruppen Nikotin Nacht (II) und Placebo (III) zu einer Placebogruppe zusammengefasst, da beide Gruppen zum Untersuchungszeitpunkt (abends 19.00 Uhr) ein Placebopflaster trugen.

Die Zuteilung der Probanden auf die einzelnen Gruppen erfolgte für jeden Probanden individuell nach dem Zufallsprinzip. Jedoch war die Randomisierung hinsichtlich Alter und Geschlecht balanciert, so dass homogene Gruppen entstanden.

Die Randomisierung erfolgte durch eine unabhängige Person ohne Kontakt zur Studierendurchführung.

Den Probanden wurde nach Zeitpunkt des Studieneintritts konsekutiv eine Identifikationsnummer (FV--) zugewiesen. Zur Vermeidung von Reihenfolgeeffekten wurde bei ungeraden Identifikationsnummern (z.B. FV01) Testabfolge 1 mit Blockspanne durchgeführt, bei geraden Identifikationsnummern (z.B. FV02) wurde Testabfolge 2 mit Zahlennachsprechen durchgeführt.

## **3.8 Datenerhebung**

### **3.8.1 Screeninguntersuchung**

Hierbei wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und die Probanden einer internistischen, neurologischen und psychiatrischen Untersuchung unterzogen. Folgende Parameter wurden auf Normalität geprüft:

- im Blut: Differentialblutbild, Elektrolyte ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), Leberenzyme (GOT, GPT, GGT), TSH als Schilddrüsenparameter und Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnstoff), bei Frauen  $\beta$ -HCG zum Ausschluss einer Schwangerschaft.
- im Urin: Cotinintest zur Überprüfung des anamnestisch erhobenen Rauchstatus und Drogenscreening (Benzodiazepine, Barbiturate, Amphetamine, Metamphetamin, Cannabis und Opiate).

Als apparative Untersuchung wurde ein Elektrokardiogramm (EKG) zur Beurteilung der Herzfunktion durchgeführt.

### **3.8.2 Lernuntersuchungen**

#### **3.8.2.1 Deklaratives Lernen**

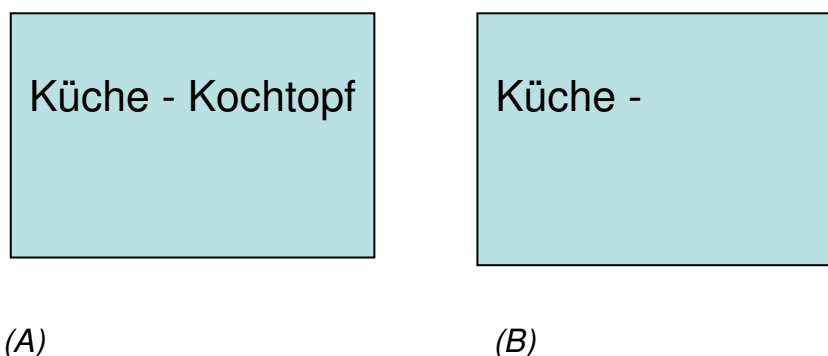
##### Word Pair Task

Die Untersuchung Word Pair Task (nach Backhaus et al. 2006) erfasst bei einmaliger Sitzung das verbale Arbeitsgedächtnis. Zum Testzeitpunkt werden die Probanden instruiert, sich 46 deutsche Wortpaare (z.B. Küche - Kochtopf), welche nacheinander auf einem Monitor erscheinen, anzusehen und einzuprägen (siehe Abb. 3.2). Die seman-

tisch verknüpften Wortpaare werden, durch einen Bindestrich getrennt, nebeneinander für eine Zeitspanne von 5 Sekunden präsentiert. Die ersten und letzten vier Wortpaare werden für die Auswertung nicht verwendet, um Primacy- und Recency-Effekte auszuschließen (bevorzugte Speicherung der Wortpaare am Anfang und am Ende gegenüber denen, die in der Mitte präsentiert werden).

Die Abrufphase erfolgt direkt nach der Präsentationsphase dem Cued-Recall-Prinzip (gestützter Abruf von Information). Von den 46 tatsächlich abzurufenden Wörtern wird jeweils nur das erste der beiden Wörter für jeweils 30 Sekunden auf dem Monitor präsentiert (z.B. Küche - ). Der Proband hat die Aufgabe, das zweite Wort selbst zu nennen („Cued recall“). Das genannte Wort wird durch den Versuchsleiter auf einer Liste (siehe Anhang) auf seine Richtigkeit hin überprüft, und die Anzahl der korrekten Antworten schriftlich festgehalten. Die Versuchsperson hat die Möglichkeit, durch Drücken der Leertaste früher zur nächsten Wortpräsentation überzugehen.

Die Untersuchung wird dann beendet, wenn der Proband in der Abrufphase mindestens 60 Prozent, d.h. 28 der 46 nicht dargebotenen Wörter des semantischen Paares richtig erinnert. Ist dies nach der ersten Abrufphase nicht geschehen, werden maximal drei weitere Präsentations- und Abrufphasen durchgeführt.



**Abbildung 3.2: Darstellung des Word-Pair Task.** PC-Präsentation eines Wortpaares in der Präsentationsphase (A) und des ersten Wortes des Wortpaares in der Abrufphase (B)

## Zahlennachsprechen/Visuelle Merkspanne

Zur weiteren Erfassung des Arbeitsgedächtnisses wurden zudem die Untertests Zahlennachsprechen aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE-R) und Visuelle Merkspanne (Blockspanne) aus dem Wechsler Gedächtnistest (WMS-R) verwendet. In der vorliegenden Studie wurde bei jedem Probanden je eines der beiden Testverfahren angewendet (siehe Abschnitte 3.6 und 3.7).

Das Zahlennachsprechen (Tewes 1994) umfasst die zwei Untertests Zahlennachsprechen vorwärts und Zahlennachsprechen rückwärts. Er prüft das verbale Arbeitsgedächtnis. Bei beiden Untertests werden den Probanden Folgen natürlicher Zahlen zwischen 1 und 9 wachsender Länge vorgesprochen, die sie im unmittelbaren Anschluss entweder in derselben Reihenfolge (vorwärts) oder in umgekehrter Reihenfolge (rückwärts) wiederholen sollten. Jeder Untertest besteht aus sechs Aufgaben, jede Aufgabe aus zwei Folgen. Die Länge der Zahlenfolgen werden bei jeder Aufgabe um eine Zahl gesteigert. Für jede richtig wiedergegebene Folge erhält der Proband einen Punkt. Kann er bei einer Aufgabe keine der beiden Folgen korrekt wiederholen, wird der jeweilige Untertest abgebrochen. Der maximale Gesamtpunktwert liegt bei 24 Punkten.

Der Test Visuelle Merkspanne (Härting et al. 2000) ist nach dem gleichen Schema aufgebaut wie der Test Zahlennachsprechen, überprüft jedoch das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis. Auch die Durchführungs- und Auswertebedingungen gleichen denen des Zahlennachsprechens. Anstatt des Vorsprechens von Zahlen werden dem Probanden jedoch bei dieser Aufgabe auf einem standardisierten Block-Board Folgen von Blöcken wachsender Länge gezeigt. Das Block-Board besteht aus einer Grundplatte, auf dem neun Blöcke unregelmäßig verteilt sind. Der Versuchsleiter tippt jeweils eine Reihe von Blöcken an, die der Proband unmittelbar danach in derselben bzw. umgekehrten Reihenfolge antippen soll.

Angaben zur Testgüte sowie Normierungstabellen finden sich in den Testmanualen (Härting et al. 2000, Tewes 1994).

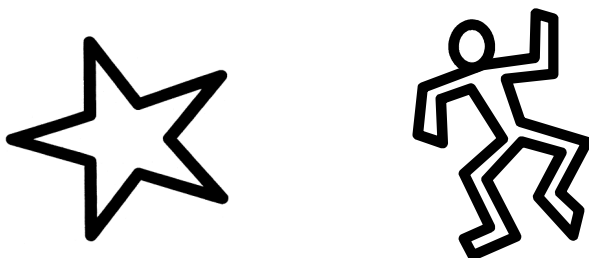
### 3.8.2.2 Prozedurales Lernen

#### Mirror Tracing Task

Mirror Tracing (Spiegelzeichnen) nach Plihal und Born (1997) und Nissen et al. (2006) misst visuell geleitetes motorisches Lernen in einer Umgebung mit transponierten visomotorischen Relationen. Es beurteilt das Erlernen eines neuen Bewegungsablaufs, dem durch die spiegelverkehrte Kontrolle keine Erfahrungen zugrunde liegen. Bewegungsabläufe müssen neu erlernt werden. Daher misst es das Lernen einer neuen Zuordnung zwischen umgekehrtem visuellem Input und motorischem Output (Gabrieli et al. 1997). Da für das Zeichnen die Information über unmittelbar vorhergehende Performance aus dem visuell-räumlichen Notizblock abgerufen wird und mit der gegenwärtigen kombiniert werden muss, wird das Arbeitsgedächtnis aktiviert (Kobayashi et al. 2005).

Die Probanden haben die Aufgabe, mit einem elektronischen lichtempfindlichen Sensor in Form eines Kugelschreibers mehrere vorgegebene, schwarz-weiße Figuren nachzuzeichnen. Sie können dabei die Vorlagen sowie die Bewegungen des Sensorstiftes nur über einen Spiegel beobachten (Vorrichtung siehe Anhang).

Zunächst wird die Übungsvorlage (Stern, eckig) so oft durchgeführt, bis die Fehleranzahl maximal 6 beträgt. Anschließend werden sechs verschiedene Testbilder (Männchen, eckig) umfahren (Beispiele für die Testmaterialien siehe Abbildung 3.3 und Anhang). Registriert werden bei allen Durchgängen die benötigte Bearbeitungszeit sowie die Anzahl und Dauer der Abweichungen von der Linie (Fehleranzahl, Fehlerzeit).



**Abbildung 3.3: Beispiele für die Testmaterialien.** Auswahl, verkleinert. Links Übungsvorlage (Stern, eckig). Rechts eines der Testbilder (Männchen, eckig).

### **3.8.2.3 Kognitive Informationsverarbeitung**

#### Trail Making Test

Der Trail Making Test (Reitan 1959) wird verwendet, um die kognitive Informationsverarbeitung zu prüfen. Er besteht aus zwei Teilen, Teil A und Teil B. Durch Teil A wird die allgemeine kognitive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit erfasst. Mit dem Differenzwert aus den Teilen A und B wird die kognitive Umstellungsfähigkeit und die Flexibilität gemessen. Außerdem wird mit diesem Testinstrument die psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit erhoben.

Teil A besteht aus den in irregulärer Ordnung auf einem Blatt Papier der Größe DIN A4 verteilten Zahlen 1 bis 25, die mit Bleistift in aufsteigender Reihenfolge möglichst schnell verbunden werden sollen. In Teil B sollen alternierend 13 Zahlen und ebenso viele Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden (also 1 – A – 2 – B - usw.), so dass jedem Buchstaben die entsprechende Position im Alphabet zugeordnet wird.

Gemessen wird die für die Durchführung der Aufgabe benötigte Zeit. Macht der Proband einen Fehler, wird er vom Versuchsleiter darauf aufmerksam gemacht und kann ihn verbessern. Die Fehler gehen indirekt über den erhöhten Zeitbedarf in die Auswertung mit ein.

Anhand empirisch bestimmter Grenzwerte von 39-40 Sekunden für Teil A und 85-86 Sekunden für Teil B kann zwischen normaler und beeinträchtigter Leistung differenziert werden.

### **3.8.3 Aufmerksamkeit**

#### Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

Die Aufmerksamkeit wurde mittels dreier Verfahren aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) von Zimmermann und Fimm (1993,1994) geprüft. Die Ergebnisse dieser Tests werden jeweils für Geschlecht, Alter und Bildung normiert.

#### Alertness

Mit der Alertness wird die tonische und phasische Alertness der Probanden erfasst. Aufgabe hierbei ist es, so schnell wie möglich eine Taste zu drücken, wenn in der Mitte des



PC-Bildschirms ein Kreuz erscheint. Nach dem Tastendruck verschwindet das Kreuz und der nächste Durchgang beginnt. Unterschieden werden Durchgänge ohne Warnton (tonische Aktivierbarkeit) und Durchgänge mit Warnton (phasische Aktivierbarkeit). In allen Durchgängen mit Warnton soll der Proband schneller sein als in den Durchgängen ohne Warnton. Durch einen Vergleich der Reaktionszeiten der Durchgänge ohne bzw. mit Warnton wird ein Kennwert der phasischen Alertness bestimmt, welcher ein Maß für die Anhebung des Aufmerksamkeitsniveaus darstellt.

### Geteilte Aufmerksamkeit

Der Subtest geteilte Aufmerksamkeit besteht aus drei Aufgaben, Test 1 und 2 prüfen die selektive Aufmerksamkeit, Test 3 die geteilte Aufmerksamkeit.

Die geteilte Aufmerksamkeit wird mittels sogenannter „dual-task“ Aufgaben geprüft, in denen gleichzeitig zwei Reizdarbietungen beachtet werden müssen. Auf dem Bildschirm werden optische und akustische Aufgaben dargeboten, gemessen werden Reaktionszeiten, Anzahl richtiger Reaktionen und Fehler.

### Vigilanz

Bei der Vigilanz wird mit optischen und akustischen Reizen die Fähigkeit zur Daueraufmerksamkeit geprüft. Beim optisch/akustischen Vigilanztest werden Töne und Buchstaben in zufälliger Kombination dargeboten, wobei eine Abfolge von einem hohen Ton und einem folgenden E oder einem tiefen Ton und einem folgenden N entdeckt und durch Drücken einer Taste markiert werden soll. Gemessen werden Reaktionszeiten, Anzahl richtiger Reaktionen und Fehler.

## **3.8.4 Fremdbeurteilungsmaße**

### DIA-X-Interview

Zum Ausschluss psychischer Erkrankungen während der letzten zwölf Monate kam als Fremdbeurteilungsskala das DIA-X-Interview (Wittchen & Pfister 1997) zum Einsatz. Hierbei handelt es sich um ein umfassendes, standardisiertes Interview zur Beurteilung der psychischen Befindlichkeit, welches eine Diagnosestellung entsprechend der Kriterien nach ICD-10 (Weltgesundheitsorganisation 1993) und DSM-IV (American Psychiatric

Association 1994) ermöglicht. Abgefragt werden die häufige psychische Störungen des Jugend- und Erwachsenenalters (zum Beispiel Depression, Angststörung).

### Intelligenz

Das Intelligenzniveau der Studienteilnehmer wurde zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien anhand des Mehrfachwahl-Wortschatz-Tests (MWT-B) von Lehrl (1989) sowie der Standard Progressive Matrices (SPM) von Raven (1938, nach Heller et al. 1998) bestimmt.

### Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B)

Mit dem MWT-B wird primär der im Laufe des Lebens erworbene Wortschatz erfasst. Er ist aus 37 Wortreihen aufgebaut, die jeweils vier sinnlose sowie ein bekanntes, korrektes Wort enthielten. Aufgabe der Probanden ist es, in jeder Zeile das korrekte Wort herauszufinden und anzustreichen. Für jede Zeile, in der das richtige Wort angestrichen ist, wird ein Punkt vergeben. Die richtigen Wörter sind unterschiedlich schwierig bezogen auf den Bekanntheitsgrad. Die Punkte werden zur Gesamtpunktzahl (0-37 Punkte) aufaddiert, welcher dann anhand der Normentabelle IQ-Werte, Prozentränge und Standardwerte zugeordnet werden können. Nachweise der Testgüte finden sich bei Lehrl (1989).

### Standard Progressive Matrices (SPM)

Die SPM wurden in der Studie in einer Kurzversion vorgegeben. Diese soll eine sprachfreie Erfassung des allgemeinen Intelligenzpotentials ermöglichen. Neben induktivem Denken scheinen vor allem Faktoren der räumlichen Wahrnehmungsdifferenzierung sowie des räumlichen Vorstellens und Denkens an der SPM-Leistung beteiligt zu sein.

Den Probanden werden geometrische Muster vorgegeben, die jeweils nach bestimmten logischen Prinzipien aufgebaut sind. In jeder Aufgabe ist ein Teil des Musters ausgelassen. Unter mehreren Antwortvorschlägen sollen die Probanden dasjenige Teilstück herausfinden, welches das Muster richtig ergänzt.

Die Auswertung erfolgt unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alter und Bildungsniveau. Es werden IQ-Werte, Prozentränge und Standardwerte ausgegeben. Nachweise der Testgüte finden sich bei Heller et al. (1998).

### Fischer-Somatische/Unerwünschte-Symptome-Check-List (FSUCL)

Mit Hilfe der FSUCL können unerwünschte Wirkungen von Medikamenten dokumentiert werden (Fischer 1986). Dabei wird der Proband nach Vorhandensein und Intensität zentralnervöser, gastrointestinaler, vegetativer, kardialer und neurologischer Symptome befragt. Die Antworten der insgesamt 26 Items werden auf jeweils vierstufigen Skalen festgehalten. Höhere Punktzahlen bedeuten dabei steigende Intensität der Symptome (0 nicht vorhanden, 1 leicht bis mässig, 2 mittel bis stark, 3 sehr stark). Ebenfalls wird der Proband jeweils auf einer vierstufigen Skala nach dem Ausmaß des vermuteten Zusammenhangs mit dem Medikament befragt (0 keiner, 1 fraglich, 2 wahrscheinlich, 3 sicher).

Die FSUCL wurde am Untersuchungstag 0 und am Untersuchungstag 1 jeweils abends erhoben.

### **3.8.5 Selbstbeurteilungsmaße**

#### ADHD-Checkliste

Die ADHD-Checkliste nach Rösler et al. (2004) ist eine Selbstbeurteilungsskala zur Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung des Erwachsenenalters und wurde zum Ausschluss derselben in der Screeninguntersuchung verwendet. Der Fragebogen enthält 18 für den Einsatz im Erwachsenenalter modifizierte Items. Die Graduierung der Symptome reicht auf einer Skala von 0 bis 2. Die Probanden sollen die Antwortmöglichkeit ankreuzen, die ihr Verhalten in den letzten 6 Monaten am besten beschreibt. Probanden mit einem Summenwert  $\geq 12$  wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Nachweise der Testgüte finden sich bei Rösler et al. (2004).

#### Beck Depressions-Inventar

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Hautzinger et al. 1994) ist ein Fragebogen zur Erfassung der Ausprägung einer möglicherweise vorliegenden depressiven Symptomatik innerhalb der vergangenen Woche. Das Auftreten und die Intensität typischer depressiver Symptome (z.B. traurige Stimmung, Entschlussunfähigkeit) werden bewertet. Im Rahmen dieser Studie war der BDI zum Screeningtermin und am Tag 0 abends zwecks Ausschluss einer depressiven Erkrankung beziehungsweise zur Erfassung einer

möglichen neu aufgetretenen depressiven Symptomatik auszufüllen. Für den Studieneinschluss durften maximal 11 Punkte erreicht werden.

### **3.9 Eingesetzter Wirkstoff und Placebo**

Eingesetzt wurde Nikotin in Form von transdermalen Pflastern Nicorette® 8,3 mg der Firma Johnson & Johnson. Es handelt sich um quadratische Matrixpflaster, welche 0,83 mg Nikotin /cm<sup>2</sup> als freie Base enthalten. Eine niedrige Dosis von 8,3 mg wurde gewählt, um die Nebenwirkungen bei den Nikotin-naiven Probanden möglichst gering zu halten (Rezvani & Levin 2001, Srivastava et al. 1991). Die Applikation hoher Nikotindosen könnte durch Nebenwirkungen mögliche kognitive Wirkungen verringern (Froeliger et al. 2009). Zu möglichen Nebenwirkungen siehe Abschnitt 2.1.4.

Nach Applikation wird kontinuierlich Nikotin freigesetzt und von der Haut resorbiert. Die durchschnittliche Wirkstofffreigabe beträgt 5mg/16h, die Bioverfügbarkeit des freigesetzten Wirkstoffes beträgt 100%. Im für diese Arbeit relevanten Teil der vorliegenden Studie wurde das Pflaster 13,5 Stunden verwendet. Da die transdermale Absorption von der kutanen Durchblutung beeinflusst wird (Benowitz 1995), wurden die Teilnehmer angehalten, nicht mit dem Pflaster zu duschen und keinen Sport zu treiben.

Sowohl Verum- als auch Placebopflaster (einfache Wundpflaster) wurden jeweils gemeinsam mit einem großen, abdeckenden Pflaster in verschlossenen Briefumschlägen aufbewahrt. Geöffnet wurden diese von unabhängigem Pflegepersonal, und überdeckt von dem großen Pflaster am rechten oder linken Schulterblatt des Probanden angebracht, so dass der Proband nicht erkennen konnte, ob es sich um Verum oder Placebo handelte.

### **3.10 Statistische Auswertung**

Als deskriptive Maße der Statistik wurden für die Beschreibung der Variablen die Kennwerte Mittelwert, Median und Standardabweichung herangezogen. Bei allen erhobenen Variablen wurde von Normalverteilung und Varianzhomogenität ausgegangen, bzw. die Normalverteilung wurde durch Transformation der Daten in logarithmisierte Werte erreicht. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgesetzt. Die Analysen wurden mittels SPSS for Windows, Version 16.0 durchgeführt.

### **3.10.1 Analyse der Gruppenunterschiede**

Zur Analyse der demographischen und klinischen Parameter wurden T-Tests für unabhängige Stichproben angewendet.

Um die Unterschiede in der prozeduralen und deklarativen Gedächtnisleistung zu ermitteln, wurden Varianzanalysen (MANOVA) mit dem Faktor „Gruppe“ berechnet. Ebenso wurden Varianzanalysen (MANOVA) mit dem Faktor „Gruppe“ für die neuropsychologischen Leistungen sowie für zusätzliche medizinische und psychologische Parameter eingesetzt.

### **3.10.2 Analyse der Zusammenhänge zwischen physiologischen Surrogatparametern und Gedächtnisparametern**

Exploratorisch wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson ( $r$ ) berechnet, um Zusammenhänge zwischen physiologischen Surrogatparametern und Gedächtnisparametern zu erfassen.

Alle Univariaten Tests wurden nach Greenhouse-Geisser korrigiert.

Für MANOVA-Effekte wurden zusätzlich die partiellen Effektstärken nach Cohen (1988) (partial ETA squared,  $p\text{ETAsq}$ ) berechnet. Diese zeigen für Werte ab  $p\text{ETAsq} = 0,01$  kleine, ab  $p\text{ETAsq} = 0,06$  mittlere und ab  $p\text{ETAsq} = 0,14$  große Effekte an.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Beschreibung der Stichprobe**

Insgesamt 58 Probanden nahmen an der Screeninguntersuchung teil. In die endgültige Datenauswertung wurden 33 Probanden einbezogen. Von den ausgeschlossenen Probanden wurde eine Person als Raucher identifiziert, drei Probanden wurden wegen Einnahme psychotroper Medikation ausgeschlossen. Bei fünf Probanden wurde in der Blutuntersuchung ein erhöhter TSH-Wert festgestellt, ein Proband litt unter Eisenmangelanämie. Neun Probanden wurden aufgrund geringer Schlafeffizienz in der ersten Nacht der polysomnographischen Untersuchung und somit möglicher kognitiver Leistungseinschränkung am Folgetag ausgeschlossen. Sechs Probanden wurden aufgrund von Durchführungsproblemen in den Lern- und Gedächtnisuntersuchungen ausgeschlossen. Bei allen Probanden kann aufgrund von Screeninguntersuchungen (zwei Wochen vor Studienteilnahme) der Status „gesund“ als gesichert betrachtet werden.

### **4.2 Demographische und klinische Parameter**

Die Ergebnisse demographischer und klinischer Charakteristika sind mit zugehörigem Mittelwert und Standardabweichung in Tabelle 4.1 dargestellt.

Bezüglich der Parameter Alter, Anzahl der Schuljahre, Body Mass Index und Intelligenzquotient unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander ( $p > 0,05$ , siehe dazu auch Tabelle 4.1). Der BMI-Range lag bei 17 bis 25 kg/m<sup>2</sup>.

Die subjektive Gedächtniseinschätzung, aktuell und innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienteilnahme, eingeschätzt anhand einer standardisierten visuellen Analogskala von 0 (schlecht) bis 100 (sehr gut, Kloepfer 2004), unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Es nahmen 31 Rechtshänder und 2 Linkshänder an der Untersuchung teil. Beide Linkshänder befanden sich in der Verumgruppe.

	<b>Nikotin (N = 12)</b>	<b>Placebo (N = 21)</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<b>Geschlecht (m/w)</b>	6/6	11/10		
<b>Alter [in Jahre]</b>	22,2 ± 1,0	22,9 ± 1,6	1,8	0,195
<b>Anzahl der Schuljahre</b>	13,0 ± 0,0	13,0 ± 0,2	0,6	0,458
<b>BMI [in kg/m<sup>2</sup>]</b>	20,8 ± 1,7	22,1 ± 1,8	4,0	0,054
<b>Subjektive Gedächtnis- einschätzung der letzten 4 Wochen</b>	66,5 ± 25,1	72,3 ± 18,2	0,6	0,450
<b>Subjektive Gedächtnis- einschätzung aktuell</b>	54,0 ± 33,6	67,3 ± 18,4	2,2	0,148
<b>SPM IQ-Wert Screening</b>	108,5 ± 7,6	106,1 ± 10,6	0,5	0,504
<b>MWT-B IQ-Wert Screening</b>	123,3 ± 8,7	122,1 ± 11,1	0,1	0,732

**Tabelle 4.1: Stichprobenbeschreibung (N = 33).** Vergleich der zwei Gruppen der Studienpopulation. T-Test für unabhängige Stichproben, Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichungen.  $p < 0,05$  (2-seitig). Subjektive Gedächtniseinschätzung ist die subjektive Lern- und Gedächtnisleistung aktuell und über die letzten 4 Wochen, erfasst mittels einer visuellen Analogskala von 0 = schlecht bis 100 = sehr gut.

### **4.3 Subjektive Nebenwirkungen**

Mit Hilfe der Fischer-Somatische-oder-Unerwünschte-Symptome-Check-List (FSUCL) (Fischer 1986) wurden eventuell auftretende Nebenwirkungen des Nikotinpflasters dokumentiert. Von den zwölf Probanden, die ein Verumpflaster erhielten, klagten neun über Müdigkeit, davon vier leicht bis mäßig, vier mittel bis stark und einer sehr stark. Ein Teilnehmer bemerkte Agitiertheit, ein Proband Miktionshemmung, ein Teilnehmer leichte bis mäßige, einer mittlere bis starke Mundtrockenheit. Bei keinem dieser Symptome wurde subjektiv ein Zusammenhang mit dem Pflaster angegeben.

Vier Teilnehmer berichteten von leichten bis mäßigen Kopfschmerzen, zwei Teilnehmer gaben subjektiv einen fraglichen Zusammenhang zur Nikotingabe an. Von einem Teilnehmer wurde eine leichte bis mäßige orthostatische Hypotonie erwähnt, ein Proband klagte über Erbrechen, einer über Appetitzunahme, alle Angaben wurden subjektiv ebenfalls als „Zusammenhang fraglich“ in Bezug auf das transdermale Nikotin eingeordnet.

### **4.4 Physiologische Surrogatparameter**

Wie in Tabelle 4.2 dargestellt, unterschieden sich Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg der beiden Gruppen nicht signifikant. Tendentiell stieg der diastolische Blutdruck unter Nikotin eher etwas stärker an als unter Placebo ( $4,9 \pm 7,5$  versus  $0,1 \pm 8,0$  mm Hg). Die Herzfrequenz sank jedoch unter Nikotingabe tendentiell stärker als unter Placebobedingung (um  $6,3 \pm 9,6$  versus  $4,5 \pm 9,7$ /min).



	<b>Nikotin</b> <b>(N = 12)</b>	<b>Placebo</b> <b>(N = 21)</b>	<b>F</b>	<b>p</b>	<b>pETAsq</b>
<b>Differenz</b> <b>Blutdruck</b> <b>systolisch [mm]</b>	2,1 ± 10,7	2,6 ± 11,6	0,02	0,896	0,001
<b>Differenz</b> <b>Blutdruck</b> <b>diastolisch [mm]</b>	4,9 ± 7,5	0,1 ± 8,0	2,8	0,104	0,083
<b>Differenz Herz-</b> <b>frequenz (1/min)</b>	-6,3 ± 9,6	-4,5 ± 9,7	0,3	0,599	0,009

**Tabelle 4.2: Vergleich der Surrogatparameter Blutdruck und Herzfrequenz.** Dargestellt ist die Differenz der Werte vor und nach Pflasterapplikation. MANOVA mit Faktor Gruppe,  $p < 0,05$ . Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

## 4.5 Lernuntersuchungen

### 4.5.1 Subjektive Lern- und Gedächtniseinschätzung

Die subjektive Einschätzung der aktuellen Lern- und Gedächtnisleistung, eingeschätzt am Anfang und am Ende der Testung anhand einer standardisierten visuellen Analogskala von 0 (schlecht) bis 100 (sehr gut; Kloepfer 2004) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 4.4).

<b>Aktuelle Lern- und Gedächtnisleistung</b>	<b>Nikotin (N = 12)</b>	<b>Placebo (N = 21)</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<b>Vorher [in mm]</b>	62,9 ± 16,7	63,2 ± 16,9	0,003	0,959
<b>Nachher [in mm]</b>	65,2 ± 16,2	68,3 ± 12,8	0,2	0,657

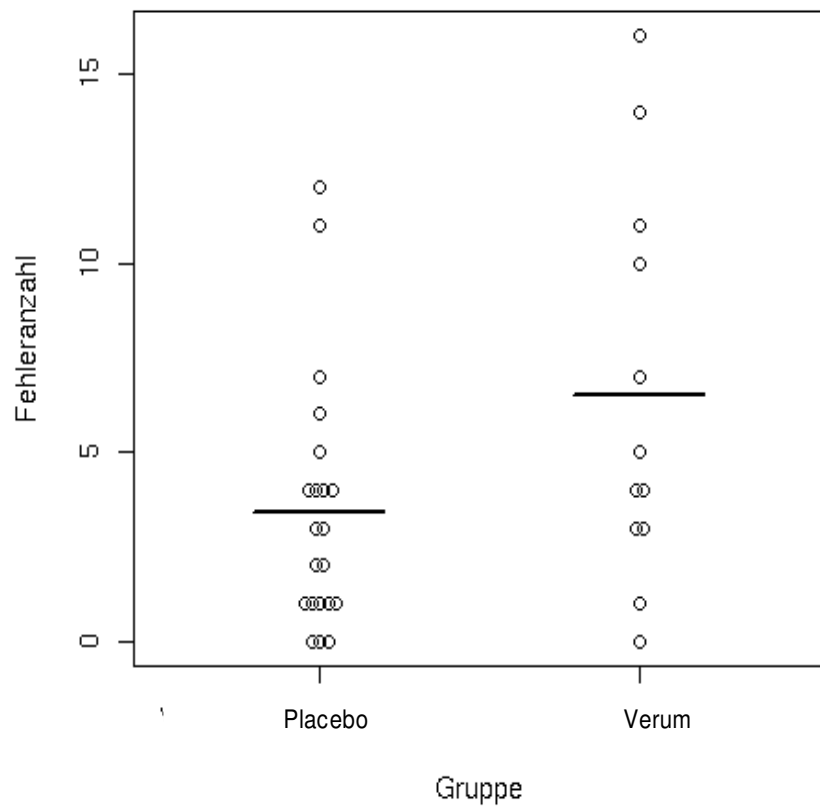
**Tabelle 4.4: Subjektive Lern- und Gedächtniseinschätzung.** MANOVA mit Faktor Gruppe,  $p < 0,05$ ). Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

### 4.5.2 Mirror Tracing (MT)

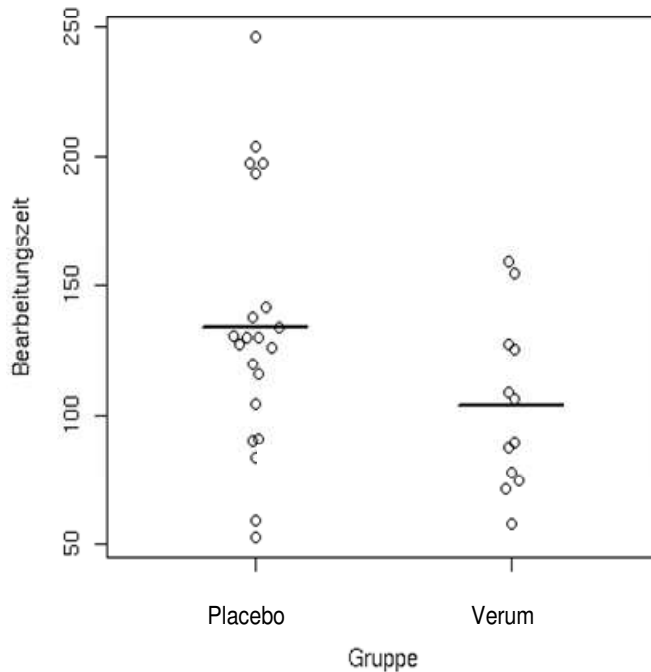
Die prozedurale Lernleistung wurde anhand der Mirror Tracing Task ermittelt (siehe Tabelle 4.5 und Abbildungen 4.1, 4.2). Dabei wurde unter Nikotin eine niedrigere mittlere Bearbeitungszeit gemessen ( $6,5 \pm 5,1$  versus  $3,4 \pm 3,3$ ) die jedoch knapp unter dem Signifikanzniveau lag ( $p = 0,066$ ). Das pETAsq gibt uns mit  $pETAsq = 0,123$  eine mittlere Effektstärke nach Cohen (1988) an. Die mittlere Fehlerzeit der Nikotingruppe betrug mit  $4,4 \pm 4,2$  s mehr als die der Placebogruppe ( $2,0 \pm 3,2$  s). Gleichzeitig lag die mittlere Fehleranzahl in der Nikotingruppe mit  $6,5 \pm 5,1$  signifikant über der in der Placebogruppe (siehe Abbildung 4.2) mit  $3,4 \pm 3,3$  ( $p = 0,045$ ). Auch hier liegt die Effektstärke nach Cohen mit  $pETAsq = 0,105$  im mittleren Bereich.

MT	Nikotin (N = 12)	Placebo (N = 21)	F	p	pETAsq
Mittlere Fehleranzahl (absolut)	6,5 ± 5,1	3,4 ± 3,3	4,3	<b>0,045</b>	0,123
Mittlere Fehlerzeit [in s]	4,4 ± 4,2	2,0 ± 3,2	3,2	0,083	0,094
Mittlere Bearbeitungszeit [in s]	103,3 ± 32,9	133,8 ± 49,6	3,6	0,066	0,105

**Tabelle 4.5: Mirror Tracing.** MANOVA mit Faktor Gruppe,  $p < 0,05$ . Signifikante Ergebnisse fettgedruckt.



**Abbildung 4.1: Mittlere Fehleranzahl beim Test Mirror Tracing. MANOVA mit Faktor Gruppe,  $p < 0,05$ .**



**Abbildung 4.2: Mittlere Bearbeitungszeit beim Test Mirror Tracing.** Manova mit Faktor Gruppe,  $p < 0,05$ .

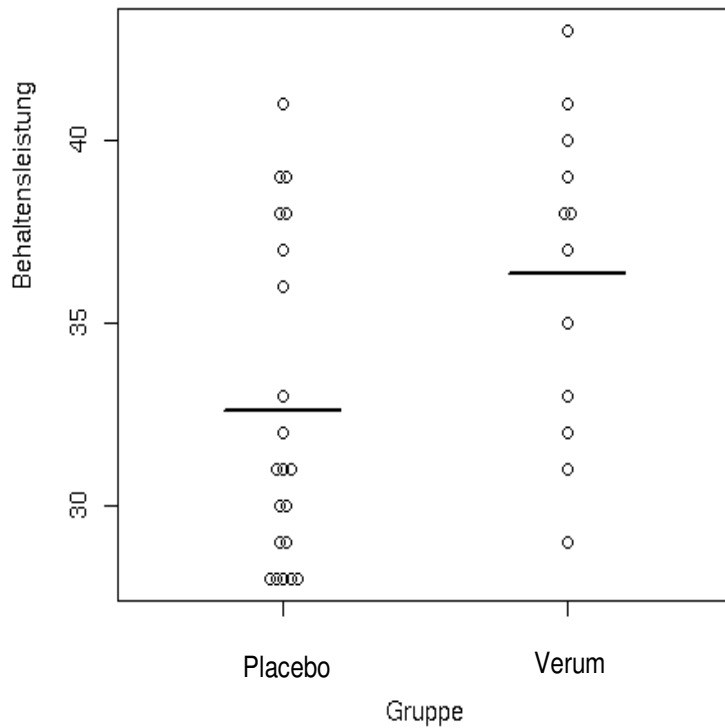
### 4.5.3 Word Pair Task

Word Pair Task	Nikotin (N = 12)	Placebo (N = 21)	F	p	pETAsq
<b>Behaltensleistung (absolute Anzahl)</b>	36,3 ± 4,3	32,6 ± 4,4	5,6	<b>0,025</b>	0,152

**Tabelle 4.6: Word Pair Task.** MANOVA mit Faktor Gruppe,  $p < 0,05$ . Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichung. Signifikante Ergebnisse fettgedruckt.

In der Untersuchung Word Pair Task zeigte sich unter Nikotin eine signifikant verbesserte Behaltensleistung ( $p = 0,025$ , siehe Tabelle 4.6 und Abbildung 4.3). Die Behaltensleistung beschreibt die jeweils höchste Anzahl der erinnerten Wörter, die in

einem der maximal drei Durchgänge erreicht wurde. Sie betrug in der Nikotingruppe  $36,3 \pm 4,3$ , in der Placebogruppe  $32,6 \pm 4,4$ . Ein  $p_{ETAsq}$  von 0,152 weist auf einen großen Effekt hin.



**Abbildung 4.3: Mittlere Behaltensleistung der Word Pair Task. MANOVA mit Faktor Gruppe,  $p < 0,05$ .**

#### 4.5.4 Visuelle Merkspanne/Zahlennachsprechen

Test Visuelle Merkspanne/ Zahlennachsprechen	Nikotin (N = 12)	Placebo (N = 21)	F	p
Vorwärts (Punktzahl absolut)	8,4 ± 1,5	9,0 ± 1,8	0,9	0,359
Rückwärts (Punktzahl absolut)	8,9 ± 1,7	9,1 ± 2,2	0,1	0,762
Gesamt (Punktzahl absolut)	17,3 ± 2,9	18,1 ± 3,4	0,5	0,495

**Tabelle 4.7: Mittlere erreichte Punktzahl bei den Tests Visuelle Merkspanne und Zahlennachsprechen.** MANOVA mit Faktor Gruppe,  $p < 0,05$ . Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichung.

#### 4.5.5 Trail Making Test (TMT)

TMT	Nikotin (N = 12)	Placebo (N = 21)	F	p
Bearbeitungszeit Version A [in s]	27,6 ± 10,8	25,9 ± 9,8	0,2	0,636
Bearbeitungszeit Version B [in s]	50,8 ± 24,2	56,9 ± 22,1	0,5	0,466

**Tabelle 4.8: Mittlere Bearbeitungszeit beim Trail Making Test.** MANOVA mit Faktor Gruppe,  $p < 0,05$ . Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichung.

Bei der Überprüfung des Arbeitsgedächtnisses durch Blockspanne/Zahlennachsprechen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden (siehe Tabelle 4.8). Auch die kognitive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die mittels

Trail Making Test erhoben wurde, zeigte, wie in Tabelle 4.9 dargestellt, keine signifikanten Differenzen.

## **4.6 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)**

### Alertness

In den Durchgängen mit Ton als Maß für die phasische Aktivierbarkeit wurde ein signifikanter Unterschied in der mittleren Reaktionszeit und dem Median der Reaktionszeit festgestellt (vgl. Tabelle 4.9).

Die Gruppe mit Nikotin reagierte mit einer mittleren Reaktionszeit von  $209,6 \pm 10,0$  ms signifikant schneller als die Placebogruppe. Deren mittlere Reaktionszeit lag bei  $232,5 \pm 29,4$  ms. Auch der Median der Reaktionszeit lag mit  $205,7 \pm 13,1$  ms in der Nikotingruppe signifikant unter dem der Placebogruppe ( $226,1 \pm 28,6$  ms). In den Durchgängen ohne Ton – als Maß für die tonische Aktivierbarkeit – waren sowohl die mittlere Reaktionszeit als auch der Median der Reaktionszeit der Nikotingruppe tendenziell kürzer, doch waren die Unterschiede nicht signifikant ( $p = 0,177$ ;  $p = 0,091$ ).



Test Alertness	Nikotin (N = 12)	Placebo (N = 21)	F	p	pETAsq
<b>Alertness ohne Ton</b>					
Mittlere Reaktionszeit [in ms]	229,3 ± 18,9	241,7 ± 27,3	1,9	0,177	0,058
Median der Reaktionszeit [in ms]	222,4 ± 18,8	235,4 ± 21,4	3,0	0,091	0,089
<b>Alertness mit Ton</b>					
Mittlere Reaktionszeit [in ms]	209,6 ± 10,0	232,5 ± 29,4	6,8	<b>0,014</b>	0,180
Median der Reaktionszeit [in ms]	205,7 ± 13,1	226,1 ± 28,6	5,4	<b>0,027</b>	0,149
Kennwert phasische Alertness [Prozentrang]	56,9 ± 24,9	49,5 ± 27,7	0,6	0,451	0,018

**Tabelle 4.9: Alertness.** MANOVA mit Faktor Gruppe,  $p < 0,05$ . Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Signifikante Ergebnisse fettgedruckt.

### Geteilte Aufmerksamkeit

In der Geteilten Aufmerksamkeit waren die Placeboprobanden in der mittleren Reaktionszeit unwesentlich schneller als die Nikotingruppe ( $646,7 \pm 53,9$  ms versus  $656,0 \pm 70,1$  ms), doch war dieser Unterschied nicht signifikant. Der Median der Reaktionszeit lag allerdings in der Placebogruppe leicht über dem der Nikotingruppe, auch dieser Ef-

fekt war nicht signifikant. Die Probanden der Nikotingruppe machten etwa gleich viele Fehler wie unter Placebo ( $1,3 \pm 0,8$  versus  $1,1 \pm 2,9$  in der Placebogruppe), auch die Anzahl der Auslasser unterschied sich nur minimal ( $0,8 \pm 1,0$  in der Nikotingruppe,  $1,3 \pm 2,0$  in der Placebogruppe,  $p = 0,388$ ; siehe auch Tabelle 4.10).

<b>Test Geteilte Aufmerksamkeit</b>	<b>Nikotin (N = 12)</b>	<b>Placebo (N = 21)</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<b>Mittlere Reaktionszeit [in ms]</b>	656,0 ± 70,1	646,7 ± 53,9	0,2	0,671
<b>Median der Reaktionszeit [in ms]</b>	618,0 ± 44,2	628,9 ± 56,1	0,3	0,568
<b>Fehler (absolut)</b>	1,3 ± 0,8	1,1 ± 2,9	0,05	0,827
<b>Anzahl Auslasser (absolut)</b>	0,8 ± 1,0	1,3 ± 2,0	0,8	0,388

**Tabelle 4.10: Geteilte Aufmerksamkeit.** MANOVA mit Faktor Gruppe,  $p < 0,05$ . Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichung.

### Vigilanz

In der mittleren Reaktionszeit genauso wie im Median der Reaktionszeit, der Anzahl richtiger Reaktionen, Fehlreaktionen und Ausreißer waren die Nikotinprobanden etwas besser als die Placebogruppe, doch wurde keiner dieser Unterschiede signifikant ( $p > 0,05$ ). Die Anzahl der Auslasser lag in der Nikotingruppe leicht über dem Wert der Placebogruppe, allerdings ebenfalls nicht in einem signifikanten Bereich ( $p = 0,181$ , siehe auch Tabelle 4.11).

Test Vigilanz	Nikotin (N = 12)	Placebo (N = 21)	F	p
Mittlere Reaktionszeit [in ms]	397,0 ± 62,1	438,1 ± 83,4	2,2	0,148
Median der Reaktionszeit [in ms]	384,8 ± 64,2	423,5 ± 77,0	2,2	0,151
Anzahl richtige Reaktionen (absolut)	59,1 ± 0,9	58,7 ± 1,4	0,7	0,415
Anzahl Fehlreaktionen (absolut)	0,3 ± 0,5	1,4 ± 4,3	0,8	0,389
Anzahl Auslasser (absolut)	0,8 ± 0,3	0,3 ± 0,6	1,3	0,255
Anzahl Ausreißer (absolut)	1,8 ± 0,8	2,0 ± 1,1	0,2	0,662

**Tabelle 4.11: Vigilanz.** MANOVA mit Faktor Gruppe,  $p < 0,05$ . Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich weder in der geteilten Aufmerksamkeit noch der Vigilanz oder der tonischen Alertness signifikante Unterschiede zeigten. Lediglich im Bereich der phasischen Alertness war die mittlere Reaktionszeit sowie der Median der Reaktionszeit unter Nikotin signifikant besser als unter Placebo.

## 4.7 Zusammenhang zwischen physiologischen Surrogat- und Lernparametern

Die Ergebnisse exploratorisch durchgeführter Korrelationsanalysen sind in Tabelle 4.12 zusammengefasst. Dargestellt werden sowohl die Zusammenhänge zwischen den er-

erhobenen Surrogatparametern Blutdruck und Puls einerseits und andererseits der Behaltensleistung des Word Pair Task, der Bearbeitungszeit, Fehlerzahl und Fehlerzeit beim Mirror Tracing. Unter Nikotin zeigte sich eine negative Korrelation zwischen systolischem Blutdruckanstieg nach Nikotingabe und Fehlerzeit in der Untersuchung Mirror Tracing. In der Word Pair Task fand sich keine signifikante Korrelation. Unter Placebo-bedingung zeigte sich keine Korrelation zwischen erhobenen Surrogatparametern und Lernleistung.

Korrelation Surrogatparameter/ Lernen	Word Pair Task		Mirror Tracing					
	Behaltens- leistung		Bearbeitungszeit		Fehlerzahl		Fehlerzeit	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Nikotin</b>	0,095	0,769	0,145	0,652	-0,373	0,232	-0,639	<b>0,025</b>
<b>Placebo</b>	0,171	0,459	0,047	0,839	-0,168	0,467	-0,184	0,424
<b>Nikotin</b>	0,104	0,748	0,484	0,111	-0,130	0,687	-0,536	0,072
<b>Placebo</b>	-0,124	0,592	-0,177	0,441	-0,062	0,790	-0,039	0,868
<b>Nikotin</b>	0,005	0,987	0,503	0,095	0,149	0,645	0,024	0,940
<b>Placebo</b>	0,109	0,638	-0,167	0,469	-0,255	0,265	-0,077	0,741

**Tabelle 4.12: Korrelationen zwischen erhobenen physiologischen Surrogatparametern und der Verbesserung des deklarativen und prozeduralen Lernens. Korrelation nach Pearson,  $p < 0,05$ .**

## 5 Diskussion

Ziel der Arbeit war die Untersuchung des Einflusses von 8,3 mg transdermalen Nikotins auf die kurzfristige Lern- und Gedächtnisleistung gesunder Nichtraucher. Dabei vermuteten wir, dass sich Nikotin positiv sowohl auf Aufmerksamkeit, insbesondere Vigilanz, als auch auf Lernen und Arbeitsgedächtnis auswirkt.

Entgegen unserer Hypothese stellten wir in den Parametern Vigilanz und geteilte Aufmerksamkeit keine signifikante Leistungsverbesserung unter Nikotin fest. Lediglich in Bezug auf die physische Alertness zeigte sich eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Placebogruppe.

In den Lern- und Gedächtnisuntersuchungen zeigten sich entsprechend unserer Teilhypothese Verbesserungen in der Verumgruppe. Das Nikotinpflaster führte zu einer signifikant höheren Behaltensleistung in der Untersuchung Word Pair Task als Maß für deklaratives Lernen.

Auch das prozedurale Lernen veränderte sich unter Nikotin, wenn auch das Ergebnis knapp unterhalb des Signifikanzniveaus lag: in der Mirror Tracing Task führte Nikotin zu einer höheren Geschwindigkeit, jedoch auch zu mehr Fehlern.

Daraus lässt sich schließen, dass die allgemeine Aufmerksamkeitssteigerung entgegen unserer Hypothese möglicherweise nur eine geringe Rolle bei der Evaluierung kognitiver Effekte spielt. Die festgestellte Verbesserung der kognitiven Leistung unter Nikotin im Bereich des deklarativen und prozeduralen Lernens scheint sich direkt auf Auswirkungen auf Lernen und Arbeitsgedächtnis zurückführen zu lassen.

### 5.1 Methodenkritik

Bezüglich Alter, Geschlecht und Bildungsgrad sind die beiden Gruppen ausgeglichen und somit vergleichbar. Um Reihenfolgeeffekte auszuschließen, wurden zwei verschiedene Testabfolgen durchgeführt. Die Abfolge richtete sich nach einer konsekutiv vergebenen Identifikationsnummer. Bei den Testabfolgen wurde jedoch kein Balance nach Alter, Geschlecht und Bildungsgrad sichergestellt. Es könnten sich somit hier Effekte ergeben haben, die nicht kontrolliert wurden. Die Händigkeit wurde durch das Edinburgh Händigkeitsinventar festgehalten. Es wurden sowohl Rechts- als auch Links-

händer eingeschlossen (31 Rechtshänder, 2 Linkshänder). Beide untersuchten Linkshänder befanden sich in der Verumgruppe. Auch hier könnten sich Effekte ergeben haben, die wir nicht kontrolliert haben. Bei lediglich zwei linkshändigen Probanden führten wir keine entsprechende Subgruppenanalyse durch.

Ein Vergleich mit anderen Studien, die Nichtraucher untersucht haben, zeigt, dass die Stichprobe mit N=33 eher groß ist (siehe z.B. Ernst et al. 2001: N=9, Froeliger et al. 2009: N=24, Kleykamp et al. 2005: N=20, McClernon et al. 2003: N=24, Mumenthaler et al. 1998: N=15). Trotzdem ist die Aussagekraft der Untersuchung im Paralleldesign mit der Gruppengröße N=33 begrenzt.

Ein wichtiger Diskussionsgegenstand ist der individuell unterschiedliche Nikotinmetabolismus, der trotz standardisierter Nikotinzufuhr zu unterschiedlichen Nikotin-Gewebekonzentrationen bei den Probanden der Verumgruppe geführt haben könnte (Stolerman et al. 1995). Die Nikotinkonzentration im Plasma nach Anwendung von Nikotinplastern kann sich interindividuell um das zwei- bis dreifache unterscheiden (Benowitz et al. 1997). Im Folgenden sind einige Faktoren aufgelistet, die eine Variabilität des Nikotinmetabolismus bedingen können.

1. Body-Mass-Index (BMI): Bei adipösen Männern wurden in der Vergangenheit niedrigere Nikotinkonzentrationen beobachtet, welche einem höheren Verteilungsvolumen zugeschrieben wurden (Gore & Chien 1998). Die vorliegende Studie wurde jedoch durch einen engen BMI-Range daraufhin kontrolliert, dass keine Unterschiede bezüglich des Nikotinmetabolismus durch ein erhöhtes Verteilungsvolumen auftreten können.

2. Geschlechtsbezogene Unterschiede: Es finden sich Hinweise darauf, dass Frauen im Allgemeinen schneller metabolisieren (Higashi et al. 2007). Dieser Störfaktor wird hier dadurch kontrolliert, dass der Frauenanteil in beiden Gruppen annähernd die Hälfte ausmacht.

3. Kontrazeptiva: Die Einnahme von Kontrazeptiva scheint die Nikotin- und Kotinin-Clearance bei Frauen zu beschleunigen (Benowitz et al. 2004). In der vorliegenden Arbeit wurden Probandinnen unabhängig von der Einnahme oraler Kontrazeptiva eingeschlossen, dies könnte ein weiterer Grund für unterschiedliche Nikotinspiegel bei den weiblichen Teilnehmerinnen sein. Insgesamt gaben acht von 16 weiblichen Studienteilnehmerinnen die Einnahme oraler Kontrazeption an (Nikotingruppe: eine von

insgesamt sieben Probandinnen, Placebogruppe: sieben von insgesamt zehn Probandinnen).

4. Transdermale Absorption: Die transdermale Absorption wird vorwiegend durch die kutane Durchblutung bestimmt (Benowitz 1995), und kann somit über eine Vasokonstriktion und –dilatation durch vasoaktive Medikamente, körperliche Anstrengung und Temperaturunterschiede beeinflusst werden (Zevin et al. 1998). Wir haben eine vasoaktive Medikation in der Screeninguntersuchung ausgeschlossen, und die Teilnehmer wurden dazu angehalten, während des Tages der Untersuchung keinen Sport zu treiben und nicht mit dem Pflaster zu duschen. Trotzdem können auch eine interindividuelle Variabilität der kutanen Durchblutung und Änderungen in der Außentemperatur zu unterschiedlich ausgeprägter Nikotinabsorption führen. Diese Faktoren konnten wir nicht kontrollieren.

5. Genetik: Das Enzym Cytochrom P 450 2A6 (CYP2A6) ist für einen Großteil des Nikotinmetabolismus beim Menschen zuständig. Es wurden genetische Varianten gefunden, welche zu interindividueller und interethnischer Variabilität des Nikotin-Metabolismus beitragen (Mwenifumbo et al. 2008).

Faktoren 1 und 2 wurden kontrolliert. Die restlichen Faktoren haben wir nicht kontrolliert und den Plasmanikotinspiegel der Probanden nicht bestimmt. Einschränkungen der Aussagefähigkeit der vorliegenden Untersuchung ergeben sich somit insbesondere hinsichtlich Gruppengröße und fehlender Plasmanikotinspiegel der Probanden.

Genetik ist hier nicht nur für rein metabolische Aspekte von Interesse. Es gibt Hinweise darauf, dass genetische Voraussetzungen maßgeblich für kognitive Effekte von Nikotin sind. Jacobsen et al. (2006) konnten zeigen, dass Nikotiningabe die Leistung des verbalen Arbeitsgedächtnisses verringert, wenn die Teilnehmer Träger des Allels des Dopaminrezeptors D2 957T waren. Bei Homozygoten des Allels 957C zeigte sich kein Leistungsunterschied unter Nikotin. Die Autoren vermuten, die Nikotin-induzierte Dopaminfreisetzung könnte bei Trägern des 957T-Allels die dopaminerge Stimulation von Neuronenkreisen des Arbeitsgedächtnisses auf ein Level steigern, das oberhalb des Optimums liege (Jacobsen et al. 2006). Diese Ergebnisse deuten insgesamt die Möglichkeit an, dass Variationen der Genotypen zu unterschiedlichen Reaktionen auf Nikotin in Bezug auf kognitive Parameter führen könnten. Damit ließen sich unter Umständen



Inkonsistenzen zwischen Ergebnissen verschiedener Untersuchungen, auch der vorliegenden, erklären.

Die vorliegende Untersuchung wurde unter der Hypothese einer Verbesserung sowohl von Arbeitsgedächtnis als auch von Aufmerksamkeit durchgeführt. Der Einfluss der Aufmerksamkeit wurde durch die TAP kontrolliert. Es stellt sich unmittelbar die Frage, ob nicht ausschließlich eine durch Nikotin möglicherweise erhöhte Aufmerksamkeit eine Leistungssteigerung in den Lernuntersuchungen bedingt. Diese Frage konnte durch unsere Ergebnisse beantwortet werden: die verbesserte Lernleistung scheint nicht durch Aufmerksamkeitsverbesserung bedingt zu sein. Diese Kontrolle wurde dadurch erhalten, dass keine wesentliche Aufmerksamkeitsverbesserung unter Nikotin ermittelt werden konnte. Andernfalls hätten wir die beiden Größen Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis nicht eindeutig trennen können. Eine eindeutige Trennung beider Größen in den Lernuntersuchungen wäre praktisch nicht durchführbar gewesen.

Wir haben klinisch manifeste Aufmerksamkeitsdefizite der Studienteilnehmer in der Screeninguntersuchung ausgeschlossen. Lediglich subklinische Aufmerksamkeitsdefizite in Form einer leicht geminderten Aufmerksamkeitsleistung konnten damit höchstwahrscheinlich nicht erfasst werden. Mit dem Paralleldesign der Studie erreichten wir eine größere Stichprobe. Allerdings lässt sich ein eventueller Zusammenhang zwischen einer schlechten Performance unter Placebo (als Hinweis auf eine mögliche klinisch inapparente kognitive Beeinträchtigung) und einer verbesserten Leistung nach Nikotingabe bei diesem Studiendesign nicht prüfen. Man könnte in einem Crossover-Design zusätzlich untersuchen, ob Nikotin möglicherweise bei subklinischen kognitiven Defiziten eine stärkere Wirkung zeigt. Dies wäre konsistent mit Ergebnissen von Poltavski & Petros (2006), die unter doppelblinden Bedingungen in Aufmerksamkeitsuntersuchungen bei Nichtrauchern zwar eine Leistungssteigerung unter Nikotin feststellten, jedoch nur unter der Voraussetzung einer schlechten Performance unter Baseline-Bedingung: diejenigen Teilnehmer, die in der Baseline-Bedingung eine gute Leistung zeigten, verschlechterten sich unter Nikotin.

Unter Umständen können Nebenwirkungen von Nikotin eine Evaluation der rein kognitiven Effekte beeinträchtigen (Froeliger et al. 2009, Stoleran et al. 1995). Zum Beispiel könnten Blutdruck und Puls stark ansteigen oder Symptome wie Übelkeit oder Schwindel die kognitive Leistung einschränken. In der vorliegenden Studie wurden die

physiologischen Surrogatparameter Herzfrequenz und Blutdruck erhoben. Es fand sich weder in Bezug auf Veränderung der Herzfrequenz, noch auf Veränderung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks nach Substanzapplikation ein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Dass sich der Blutdruck nicht veränderte, entspricht den Ergebnissen von Müller et al. (1989) für ein 10mg-Nikotinpflaster. Dort wurde jedoch eine Zunahme der Herzfrequenz registriert. Jedoch wurden diese Parameter an Rauchern erhoben. Dies wäre eine Erklärung für unsere gegensätzlichen Ergebnisse bei Nichtrauchern in Bezug auf die Herzfrequenz. Es zeigte sich lediglich eine negative Korrelation zwischen systolischem Blutdruckanstieg nach Substanzapplikation und prozeduraler Lernleistung. Nebenwirkungen der Nikotinpflaster haben wir durch den FSUCL kontrolliert. Die erhobenen Nebenwirkungen waren gering. Hier könnte möglicherweise die gewählte Analyseverfahren nicht fein genug sein, um objektive Beeinträchtigungen zu differenzieren. Auch leichte Beeinträchtigungen könnten bereits mit kognitiven Effekte von Nikotin interferiert haben.

Es lässt sich anhand der fehlenden Veränderungen kardialer Parameter auch vermuten, dass vielleicht die Nikotindosis zu gering war. Vielleicht wären unter einer höheren Dosis mit messbaren physiologischen Effekten auch die kognitiven Effekte deutlicher gewesen.

Letztlich ist zu beachten, dass in der vorliegenden Arbeit ausschließlich junge, gesunde Teilnehmer untersucht wurden, bei denen ein relativ hoher cholinerges Tonus im ZNS angenommen werden kann. Möglicherweise wären die Effekte cholinerges Stimulation bei älteren Menschen und bei Menschen mit neurodegenerativen oder psychiatrischen Erkrankungen, bei denen eine abgeschwächte cholinerges Neurotransmission angenommen wird, stärker ausgeprägt. Hierzu zählen zum Beispiel Morbus Parkinson, Schizophrenie und Alzheimer-Demenz. Diese Überlegung wäre konsistent mit Daten, die an solchen Studienpopulationen erhoben wurden (Barr et al. 2008, Rusted et al. 2000).

## **5.2 Nikotin und Aufmerksamkeit**

Wir untersuchten die Daueraufmerksamkeit mit dem Test Vigilanz optisch/akustisch als Teil der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Zimmermann & Fimm 1993). Rezvani und Levin (2001) halten fest, dass ein 7mg Nikotinpflaster bei Nichtrauchern Dauerauf-

merksamkeit steigert. Dies begründen sie mit einer verminderten Anzahl an Auslassern beim Continuous Performance Test nach Conners et al. (1996). Im Gegensatz zu jenen Ergebnissen von Rezvani und Levin (2001) stellten wir eine tendentiell erhöhte Anzahl an Auslassern in der Nikotingruppe fest. Mit  $p = 0,255$  ist der Unterschied allerdings nicht signifikant.

Auch Mumenthaler et al. (1998, 2003) fanden in ihrer Flugsimulatoruntersuchung an nichtrauchenden Piloten eine Leistungsverbesserung bei der Landung, einem Task, welcher insbesondere Daueraufmerksamkeit beansprucht. Dies steht ebenfalls im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnisse. Die Diskrepanz könnte vielleicht damit begründet werden, dass in der vorliegenden Untersuchung mit dem Test Vigilanz der TAP ein weniger komplexer Task verwendet wurde. Evans und Drobos (2009) haben die Hypothese aufgestellt, dass einfache kognitive Tasks die komplexen kognitiven Wirkungen von Nikotin möglicherweise nicht umfassend genug berücksichtigen.

Weiterhin bemerkten Barr et al. (2008) eine Zunahme der Daueraufmerksamkeit bei Nichtrauchern nach 14 mg transdermaler Nikotingabe. Möglicherweise war in der vorliegenden Untersuchung die Dosis zu niedrig, um manche kognitiven Effekte messbar zu machen.

In den anderen Variablen der Vigilanzuntersuchung zeigten sich ebensowenig wie in der geteilten Aufmerksamkeit signifikante Unterschiede durch Nikotin.

In den durchgeführten Aufmerksamkeitsuntersuchungen fanden wir lediglich in der Alertness mit Ton der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung einen signifikanten Effekt von Nikotin auf die mittlere Reaktionszeit. Diese Untersuchung gilt als Maß für die phasische Alertness. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Nikotin die Fähigkeit fördern könnte, in Erwartung eines Reizes das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern und aufrechtzuerhalten. Allerdings zeigte sich weder ein Einfluss auf den Kennwert phasische Alertness, noch auf die bereits erwähnten Bereiche Vigilanz und geteilte Aufmerksamkeit. Dies lässt sich als Hinweis dafür interpretieren, dass Aufmerksamkeitsfunktionen insgesamt durch Nikotin weitgehend unbeeinflusst bleiben könnten.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Vermutungen von Mancuso et al. (1999), dass Nikotin bestimmte Komponenten der Aufmerksamkeit positiv beeinflusse, und zwar vorwiegend die Intensitätskomponenten, also Vigilanz und Alertness. Jedoch fanden die

Untersuchungen soeben genannter Autoren an Rauchern statt, bei welchen Habituation und Entzugsbedingungen eine Rolle spielen können, weshalb die Daten mit den vorliegenden Ergebnissen nur begrenzt vergleichbar sind.

Insgesamt zeigten sich kaum Effekte auf die Aufmerksamkeitsleistung der Studienteilnehmer. Somit lässt sich den vorliegenden Ergebnissen zufolge vermuten, dass ein eventueller Einfluss von Nikotin auf die Lernleistung nicht indirekt „nur“ Maß für eine gesteigerte Aufmerksamkeit wäre.

### **5.3 Nikotin und Lernen**

Auf einer visuellen Analogskala hielten wir die subjektive Lern- und Gedächtniseinschätzung der Probanden fest. In der Gesamtstichprobe steigt die subjektive Bewertung der Lern- und Gedächtnisleistung jeweils nach der Testung im Vergleich zu vor der Testung an. Es ließ sich keine Verbesserung unter Nikotin nachweisen. Im Gegenteil, unter Nikotin schätzten sich unsere Probanden sogar tendentiell eher schlechter ein, auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant ist.

In den Untersuchungen Word Pair Task und Mirror Tracing stellte sich das anders dar. Die Behaltensleistung in der Untersuchung Word Pair Task verbesserte sich signifikant unter Nikotin. Die deutet auf einen Einfluss auf deklarative Lerninhalte des Arbeitsgedächtnisses hin und entspricht den Ergebnissen von Rusted et al. (1995). Unter der Voraussetzung, dass eine semantische Verknüpfung innerhalb der Wortpaare gegeben ist, stellten die Autoren bei Nichtrauchern eine Verbesserung deklarativer Lernleistung unter Nikotin fest. Die semantische Verknüpfung der Wortpaare ist in der von uns verwendeten Version des Word Pair Task vorhanden.

Der eben erwähnten Hypothese von Rusted et al. (1995) entsprechen auch unsere Ergebnisse im Test Blockspanne/Zahlennachsprechen, welcher ebenfalls die deklarative Lernleistung prüft. Hier unterschieden sich die Werte der beiden Gruppen nicht signifikant. Da es sich in dieser Untersuchung allerdings nicht um Wortpaare handelt, ist dort auch keine semantische Verknüpfung möglich, wie von Rusted et al. (1995) als Voraussetzung für positive Effekte vermutet.

Jacobsen et al. (2006) fanden für das verbale Arbeitsgedächtnis von Nichtrauchern keine kognitive Veränderung oder sogar eine Leistungsminderung unter Nikotin.

Nichtraucher mit einem BMI unter 26 kg/m<sup>2</sup> erhielten jedoch lediglich ein Nikotinpflaster von 3,5 mg. Das entspricht nicht einmal der Hälfte der Dosis, die in der vorliegenden Studie appliziert wurde. Man kann also vermuten, dass insgesamt der Nikotinspiegel niedriger war und vielleicht deshalb Effekte von Nikotin nicht messbar waren.

Mithilfe des Mirror Tracing wurde vorwiegend prozedurale Lernleistung geprüft. Nach Nikotingabe sank bei unseren Probanden die mittlere Bearbeitungszeit. Wenn auch das Ergebnis knapp unterhalb des Signifikanzniveaus lag, zeigt uns die Effektstärke nach Cohen (1988) dennoch mit  $pETAsq = 0,105$  einen mittleren Effekt an. Gleichzeitig stieg die mittlere Fehleranzahl signifikant an. Somit bestätigen unsere Ergebnisse die Studie von Rusted et al. (1995) und erweitern sie hinsichtlich des prozeduralen Lernens. Diese Veränderungen im Bereich des prozeduralen Lernens stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen von Katner et al. (2004). Dort wurden in einem Crossover-Design an 6 Rhesusaffen kognitive Parameter unter Nikotineinfluss untersucht. In der Komponente des prozeduralen Lernens fanden sie keinerlei Effekt von Nikotin in unterschiedlich hohen Dosen. Dabei muss man jedoch berücksichtigen, dass dort zum einen die Stichprobe sehr gering war. Insbesondere aber unterscheidet sich die Spezies, an denen die Untersuchungen durchgeführt wurde, demnach sind die Studien lediglich eingeschränkt vergleichbar.

Unter Nikotinbedingung zeigte sich eine negative Korrelation zwischen systolischem Blutdruckanstieg und mittlerer Fehlerzeit in der Untersuchung Mirror Tracing. Daraus kann geschlossen werden, dass ein systolischer Blutdruckanstieg nach Nikotingabe mit einer Verbesserung bestimmter Aspekte der prozeduralen Lernleistung zu korrelieren scheint. Das könnte bedeuten, dass der Nikotinspiegel so hoch sein muss, dass man physiologische Effekte messen kann, um kognitive Effekte deutlicher messbar zu machen. In Bezug auf deklarative Lernleistung zeigte sich jedoch keine Korrelation.

Folglich lässt sich festhalten, dass die Annahme, kognitive Leistungssteigerung durch Nikotin könne zur Suchtentstehung beitragen, mit den beschriebenen Ergebnissen untermauert werden konnte.

Jedoch implizieren die beschriebenen Ergebnisse, dass akut appliziertes Nikotin bei Nichtrauchern nicht, wie angenommen, sowohl Leistung im Bereich der Aufmerksamkeit als auch des Arbeitsgedächtnisses steigert. Vielmehr scheint sich die Substanz hier un-

abhängig von Vigilanz und geteilter Aufmerksamkeit direkt auf Plastizitätsvorgänge auszuwirken, die als zelluläre Korrelate von Lernen und Gedächtnis gelten (McKay et al. 2007). Das Nikotin solche Vorgänge steuern kann, entspricht zahlreichen bisherigen Forschungsergebnissen (siehe z.B. Couey et al. 2007, Fujii et al. 1999, Fujii & Sumikawa 2001, Hamid et al. 1997, Ji et al. 2001).

## **5.4 Ausblick**

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Nikotin in geringer Dosis bei jungen, gesunden Nichtrauchern positive Effekte auf die Lern- und Gedächtnisleistung ausüben kann.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit klinisch unauffälligen Studienpopulationen. Ihr liegt der Gedanke zugrunde, dass eine kognitionssteigernde Wirkung von Nikotin als Konsummotivationsfaktor agieren könnte, indem Menschen damit eventuell vorhandene subklinische Defizite im kognitiven Bereich auszugleichen versuchen könnten (Evans & Drobos 2009).

Diese Vermutung konnte mit den vorliegenden Ergebnissen in Bezug auf das Lernen deklarativer und prozeduraler Tasks, nicht jedoch auf Aufmerksamkeit, gestützt werden. Den Resultaten zufolge scheint Nikotin nach einmaliger Gabe an Nichtraucher die Leistung des Arbeitsgedächtnisses zu steigern.

Die Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass Nikotin hierbei nicht indirekt über erhöhte Aufmerksamkeit wirkt, sondern im Wesentlichen unabhängig von Funktionen der Aufmerksamkeit direkt in Prozesse einzugreifen vermag, die den Lernvorgängen zugrunde liegen. Für endgültige Aussagen über einerseits die Rolle eines indirekten Einflusses Nikotins auf Lernen und Gedächtnis über eine Aufmerksamkeitssteigerung und andererseits einer möglichen direkten Wirkung auf Plastizitätsvorgänge sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen und unterschiedlichen Nikotindosierungen notwendig.

Es gibt Hinweise darauf, dass über Langzeitpotenzierung protrahierte kognitive Wirkungen nikotinscher Liganden unter Umständen stärker sein können als der initiale Effekt, und dass eine repetitive Gabe eine kognitive Leistungsverbesserung noch verstärken kann (für eine Übersicht siehe Buccafusco et al. 2005). Aufgrunddessen könnte es aufschlussreich sein, Aufmerksamkeits- und Lernuntersuchungen sowohl nach wiederholter

Nikotiningabe als auch zu späteren Zeitpunkten nach der Pflasterentfernung durchzuführen.

Auch ein Crossover Design wäre sinnvoll. Allgemein könnten damit interindividuelle Effekte kontrolliert werden. Speziell könnte man überprüfen, ob, wie von Poltavski und Petros (2006) vermutet, eine negative Korrelation zwischen Leistung in kognitiven Tasks unter Placebobedingung und einer Steigerung derselben durch Nikotiningabe existiert. Damit könnte man die Hypothese eines Ausgleichs klinisch inapparenter kognitiver Defizite durch Nikotin als Komponente der Suchtentstehung weiter erhärten.

Da unsere Ergebnisse nur kleine Effektstärken unter 8,3 mg Nikotin aufweisen, sollte eine Dosisabhängigkeit der Effekte überprüft werden. Dazu sollte man die Untersuchung zukünftig noch einmal in variabler inklusive höherer Nikotindosis mit Nikotinspiegeluntersuchungen bei den Probanden wiederholen.

Es wäre weiterhin interessant, die Lern- und Aufmerksamkeitsuntersuchungen mit funktioneller Bildgebung zu kombinieren. In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass funktionelle Bildgebung eine sensitivere Methode sei, um eine kognitionssteigernde Wirkung von Nikotin zu erfassen (Xu et al. 2005). In Bildgebungsstudien wurde deutlich, dass signifikante Veränderungen der Aktivitätsmuster im Gehirn stattfinden können, ohne dass sich eine offenkundige Veränderung im Verhalten zeigt (Fink et al. 2002). Es wurde vermutet, dass solche Effekte, die nur in der Bildgebung sichtbar werden, trotzdem zu einem weitergehenden Verständnis kognitiver Theorien führen können (Wilkinson & Halligan 2004). Daraus lässt sich ableiten, dass möglicherweise durch Nikotin Veränderungen der kognitiven Verarbeitung stattgefunden haben, die aber in der vorliegenden Untersuchung gar nicht gemessen werden konnten. Vielleicht könnte man deshalb mit Hilfe von funktioneller Bildgebung auch Einflüsse auf kognitive Bereiche registrieren, die sich in den vorliegenden Ergebnissen nicht darstellen.

Möglicherweise könnte man mit Hilfe von noch komplexeren Tasks die kognitiven Wirkungen von Nikotin feiner analysieren. Die Ergebnisse der soeben erwähnten Studie von Xu et al. (2003) sowie von Mumenthaler et al. (2003) deuten daraufhin, dass Leistungsunterschiede als Funktion von Nikotinaufnahme bzw. -entzug erst mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad der Tasks sichtbar werden.

Da in dieser Arbeit in erster Linie Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis untersucht wurden, können hier keine Aussagen bezüglich Gedächtniskonsolidierung und Langzeitgedächtnis unter Nikotingabe getroffen werden. Mit diesem Thema haben sich bisher kaum Studien befasst (Poorthuis et al. 2009). Für weitere Arbeiten wäre es interessant, auch diese beiden Aspekte zu untersuchen.

Nikotinische Rezeptoren scheinen in der Pathogenese verschiedener Erkrankungen eine Rolle zu spielen, die mit kognitiven Dysfunktionen einhergehen. Hierzu zählen Morbus Parkinson, Schizophrenie, Alzheimer-Demenz, Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Trisomie 21 und Tourette-Syndrom. Die therapeutischen Potentiale von Nikotin und nikotinischen Liganden zur Verbesserung kognitiver Funktionen wurden in verschiedenen Studien untersucht, mit unterschiedlichen Ergebnissen (Barr et al. 2008, Bernert et al. 2001, Howson et al. 2004, Kelton et al. 2000, Lemay et al. 2004, Picciotto & Zoli 2002, Rusted et al. 2000, Seidl et al. 2000). Es erscheint demzufolge sinnvoll, auch an jenen Probandenkollektiven weitere Studien mit größeren Fallzahlen und repetitiver Nikotingabe durchzuführen, um über Nikotin beziehungsweise nikotinische Liganden als potentielle Therapeutika besser urteilen zu können.

Da vermutet wird, eine höhere Selektivität des Liganden in Bezug auf Rezeptor-Subtypen gehe mit einer höheren klinischen Wirksamkeit und geringeren Nebenwirkungen einher (Levin et al. 2006), könnte es von Interesse sein, mit Hilfe von Agonisten und Antagonisten die in kognitive Funktionen involvierten Rezeptor-Subtypen näher zu charakterisieren. Bei Ratten konnte man die nAChRs  $\alpha 4\beta 2$  und  $\alpha 7$  im ventralen Hippokampus identifizieren (Bancroft & Levin 2000, Bettany & Levin 2001), wobei für systemische Effekte von Nikotin auf Lernfunktionen der  $\alpha 7$ -Rezeptor von größerer Relevanz zu sein scheint. Die Bedeutung weiterer Subtypen nikotinischer Rezeptoren in Bezug auf verschiedenste Aspekte kognitiver Funktionen wurde bislang wenig untersucht. Da spezifische Agonisten und Antagonisten fehlen, erweist sich das als schwierig. (Levin et al. 2006). Die Bedeutung anderer Rezeptoren als der  $\alpha 4\beta 2$ - und  $\alpha 7$ -nAChRs sollte zukünftig noch genauer untersucht werden.

Die soeben genannten Aspekte sind nur wenige der vielen Herausforderungen in diesem Forschungsbereich. Mit den gewonnenen Informationen könnte man einerseits genauer untersuchen, inwiefern sich Nikotin bzw. nikotinische Agonisten potentiell therapeutisch bei oben genannten klinischen Populationen einsetzen lassen. Andererseits



könnten die Erkenntnisse auch hilfreich sein, die Entstehung und Aufrechterhaltung einer Nikotinabhängigkeit bei Menschen mit und ohne klinisch manifeste kognitive Defizite besser zu verstehen. Dies könnte letztendlich zur Entwicklung neuer therapeutischer Möglichkeiten in der Nikotinabhängigkeitsprophylaxe und Raucherentwöhnung führen.

## 6 Zusammenfassung

Die exzitatorische cholinerge Wirkung von Nikotin wird in der Literatur häufig mit einer Veränderung kognitiver Parameter in Verbindung gebracht. Bereits frühe Forschung bestätigte die Berichte von Rauchern bezüglich der stärkenden Wirkung von Nikotin auf Lernen und Aufmerksamkeit.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an Nichtrauchern zu demonstrieren, dass sich Nikotin positiv sowohl auf Aufmerksamkeit als auch auf Lernen und Arbeitsgedächtnis auswirkt.

33 gesunde Nichtraucher zwischen 20 und 25 Jahren wurden gründlich gescreent und in einer placebokontrollierten doppelblind-randomisierten Studie mit Paralleldesign in eine Verum- und eine Placebogruppe unterteilt. Daraufhin erhielten sie entweder ein Nikotin- oder Placebopflaster und absolvierten die Untersuchungen Word Pair Task, Mirror Tracing Task, Zahlennachsprechen/Visuelle Merkspanne, Trail Making Test und die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. Damit wurden insbesondere die Bereiche Aufmerksamkeit, deklaratives und prozedurales Lernen abgedeckt.

Entsprechend unserer Hypothese fanden wir in den Bereichen deklaratives und prozedurales Lernen und Arbeitsgedächtnis Verbesserungen unter Nikotin. Wir konnten keine Verbesserung der Aufmerksamkeitsleistung nachweisen. Somit war die Verbesserung des Lernens und des Arbeitsgedächtnisses unter Nikotin nicht indirekt über eine gesteigerte Aufmerksamkeit erklärbar. Vielmehr scheint sich Nikotin unseren Ergebnissen zufolge unabhängig von Aufmerksamkeitsfunktionen wie Vigilanz und geteilte Aufmerksamkeit direkt auf zentrale Prozesse auszuwirken, die dem Arbeitsgedächtnis zugrundeliegen.

Den Untersuchungsergebnissen kann man entnehmen, dass sicherlich weitere Untersuchungen mit höheren Nikotindosen und Messung individueller Nikotinspiegel notwendig sind, um die kognitiven Wirkungen von Nikotin genauer zu charakterisieren.

## 7 Literaturverzeichnis

- Addy N., Nakijama A. & Levin E.D. (2003). Nicotinic mechanisms of memory: effects of acute local D $\beta$ E and MLA infusions in the basolateral amygdala. *Brain Res Cogn Brain Res*, 16(1):51-57.
- Aggleton J.P., Keith A.B. & Sahgal A. (1991). Both fornix and anterior thalamic, but not mammillary, lesions disrupt delayed non-matching-to-position memory in rats. *Behav Brain Res*, 44(2):151-161.
- Albuquerque E.X., Pereira E.F., Alkondon M. & Rogers S.W. (2009). Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*, 89(1):73-120.
- American Psychiatric Association (APA) (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. Aufl. APA, Washington/DC.
- Armstrong D.W., Wang X. & Ercal N. (1998). Enantiomeric composition of nicotine in smokeless tobacco, medicinal products and commercial reagents. *Chirality*, 10(7):587-591.
- Arneric S.P., Holladay M. & Williams M. (2007). Neuronal nicotinic receptors: a perspective on two decades of drug discovery research. *Biochem Pharmacol*, 74(8):1092-1101.
- Backhaus J., Junghanns K., Born J., Hohaus K., Faasch F. & Hohagen F. (2006). Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biol Psychiatry*, 60(12):1324-1330.
- Baddeley A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, 4(11):417-423.

- Baddeley A. & Hitch G. (1974). Working memory. In: Bower G. (eds.). *Recent advances in learning and motivation, Vol. 8*. Academic Press, New York, pp.47-90.
- Bancroft A. & Levin E.D. (2000). Ventral hippocampal alpha4beta2 nicotinic receptors and chronic nicotine effects on memory. *Neuropharmacology*, 39(13):2770-2778.
- Barr R.S., Culhane M.A., Jubelt L.E., Mufti R.S., Dyer M.A., Weiss A.P., Deckersbach T., Kelly J.F., Freudenreich O., Goff D.C. & Evins A.E. (2008). The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. *Neuropsychopharmacology*, 33(3):480-490.
- Barros D.M., Ramirez M.R. & Izquierdo I. (2005). Modulation of working, short- and long-term memory by nicotinic receptors in the basolateral amygdala in rats. *Neurobiol Learn Mem*, 83(2):113-118.
- Bennett M.R. (2000). The concept of transmitter receptors: 100 years on. *Neuropharmacology*, 39(4):523-546.
- Benowitz N.L. (1995). Clinical pharmacology of transdermal nicotine. *Eur J Pharm Biopharm*, 4:168-174.
- Benowitz N.L. (1996). Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 36:597-613.
- Benowitz N.L., Hansson A. & Jacob P. 3rd (2002). Cardiovascular effects of nasal and transdermal nicotine and cigarette smoking. *Hypertension*, 39(6):1107-1112.
- Benowitz N.L., Swan G.E., Lessov C.N. & Jacob P. 3rd (2004). Oral contraceptives induce CYP2A6 activity and accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther*, 75(2):P36.

- Benowitz N.L., Zevin S. & Jacob P. 3rd (1997). Sources of variability in nicotine and cotinine levels with use of nicotine nasal spray, transdermal nicotine, and cigarette smoking. *Br J Clin Pharmacol*, 43(3):259-267.
- Bernert G., Sustrova M., Sovcikova E., Seidl R. & Lubec G. (2001). Effects of a single transdermal nicotine dose on cognitive performance in adults with Down syndrome. *J Neural Transm Suppl*, (61):237-245.
- Berry C.S. (1917). Discussion effects of smoking on adding. *Psychol Bull*, 14(1):25-28.
- Bertrand D. (2005). The possible contribution of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 7(3):207-216.
- Bettany J.H. & Levin E.D. (2001). Ventral hippocampal alpha7 nicotinic receptor blockade and chronic nicotine effects on memory performance in the radial-arm maze. *Pharmacol Biochem Behav*, 70(4):467-474.
- Blandina P., Efoudebe M., Cenni G., Mannaioni P. & Passani M.B. (2004). Acetylcholine, histamine, and cognition: two sides of the same coin. *Learn Mem*, 11(1):1-8.
- Bliss T.V. & Lomo T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232(2):331-356.
- Bower G.H., Thomson-Schill S. & Tulving E., (1994). Reducing retroactive interference: an interference analysis. *J Exp Psychol Mem Cogn*, 20(1):51-66.
- Brioni J.D., Decker M.W., Sullivan J.P. & Arneric S.P. (1997). The pharmacology of (-)-nicotine and novel cholinergic channel modulators. *Adv Pharmacol*, 37:153-214.
- Buccafusco J.J. & Jackson W.J. (1991). Beneficial effects of nicotine administered prior to a delayed matching-to-sample task in young and aged monkeys. *Neurobiol Aging*, 12(3):233-238.

- Buccafusco J.J., Letchworth S.R., Bencherif M. & Lippiello P.M. (2005). Long-lasting cognitive improvement with nicotinic receptor agonists: mechanisms of pharmacokinetic-pharmacodynamic discordance. *Trends Pharmacol Sci*, 26(7):352-360.
- Cabeza R. & Nyberg L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 12(1):1-47.
- Chambers R.A., Moore J., McEvoy J.P. & Levin E.D. (1996). Cognitive effects of neonatal hippocampal lesions in a rat model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 15(6):587-594.
- Clarke P.B. & Pert A. (1985). Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic neurons. *Brain Res*, 348(2):355-358.
- Cohen J. (1988). The analysis of variance and covariance. In: Cohen, J.: *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. 2<sup>nd</sup> ed. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, pp.273-406.
- Craik F.I. & Lockhart R.S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *J Verb Learn Verb Be*, 11(6):671-684.
- Couey J.J., Meredith R.M., Spijker S., Poorthuis R.B., Smit A.B., Brussaard A.B. & Mansvelder H.D. (2007). Distributed network actions by nicotine increase the threshold for spike-timing-dependent plasticity in prefrontal cortex. *Neuron*, 54(1):73-87.
- Daughton D.M., Heatley S.A., Prendergast J.J. Causey D., Knowles M., Rolf C.N., Cheney R.A., Hatlelid K., Thompson A.B. & Rennard S.I. (1991). Effect of transdermal nicotine delivery as an adjunct to low intervention smoking cessation therapy. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*, 151(4):749-752.

- Davis K.L. & Mohs R.C. (1982). Enhancement of memory processes in Alzheimer disease with multiple-dose intravenous physostigmine. *Am J Psychiatry*, *139*(11):1421-1424.
- Decker M.W., Brioni J.D., Bannon A.W. & Arneric S.P. (1995). Diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors: lessons from behaviour and implications for CNS therapeutics. *Life Sci*, *56*(8):545-570.
- Decker M.W. & McGaugh J.L. (1991). The role of interactions between the cholinergic system and other neuromodulatory systems in learning and memory. *Synapse*, *7*(2):151-168.
- di Chiara G. (1995). The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alc Depend*, *38*(2):95-137.
- Eichelberg D., Stolze P., Block M. & Buchkremer G. (1989). Contact allergies induced by TTS-treatment. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, *11*(3):223-225.
- Eidi M., Zarrindast M.R., Eidi A., Oryan S. & Parivar K. (2003). Effects of histamine and cholinergic systems on memory retention of passive avoidance learning in rats. *Eur J Pharmacol*, *465*(1-2):91-96.
- Ernst M., Heishman S.J., Spurgeon L. & London E.D. (2001). Smoking history and nicotine effects on cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*, *25*(3):313-319.
- Evans D.E. & Drobles D.J. (2009). Nicotine self-medication of cognitive-attentional processing. *Addict Biol*, *14*(1):32-42.
- Exner C., Koschack J. & Irle E. (2002): The differential role of premotor frontal cortex and basal ganglia in motor sequence learning: evidence from focal basal ganglia lesions. *Learn Mem*, *9*(6):376-386.

- Fagerström K.O., Schneider N.G. & Lunell E. (1993). Effectiveness of nicotine patch and nicotine gum as individual versus combined treatment for tobacco withdrawal symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*, 111(3):271-277.
- Feldman D.E. (2009). Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. *Annu Rev Neurosci*, 32:33-55.
- Fink G.R., Marshall J.C., Weiss P.H., Toni I. & Zilles K. (2002). Task instructions influence the cognitive strategies involved in line bisection judgements: evidence from modulated neural mechanisms revealed by fMRI. *Neuropsychologia*, 40(2):119-130.
- Fischer (1986). Fischer Somatic Symptoms and Undesired Effects Check List. In: *CIPS (Hg.): Internationale Skalen für Psychiatrie. 3. Aufl. Beltz, Weinheim.*
- Froeliger B., Gilbert D.G. & McClernon F.J. (2009). Effects of nicotine on novelty detection and memory recognition performance.: double-blind, placebo-controlled studies of smokers and nonsmokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 205(4):625-633.
- Fujii S., Ji Z., Morita N. & Sumikawa K. (1999). Acute and chronic nicotine exposure differentially facilitate the induction of LTP. *Brain Res*, 846(1):137-143.
- Fujii S. & Sumikawa K. (2001). Acute and chronic nicotine exposure reverse age-related declines in the induction of long-term potentiation in the rat hippocampus. *Brain Res*, 894(2):347-353.
- Gabrieli J.D., Stebbins G.T., Singh J., Willingham D.B. & Goetz C.G. (1997). Intact mirror-tracing and impaired rotary-pursuit skill learning in patients with Huntington's disease: evidence for dissociable memory systems in skill learning. *Neuropsychology*, 11(2):272-281.



- Giessing C., Thiel C.M., Rösler F. & Fink G.R. (2006). The modulatory effects of nicotine on parietal cortex activity in a cued target detection task depend on cue reliability. *Neuroscience*, 137(3):853-864.
- Gil Z., Connors B.W. & Amitai Y. (1997). Differential regulation of neocortical synapses neuromodulators and activity. *Neuron*, 19(3):679-686.
- Gora M.L. (1993). Nicotine transdermal systems. *Ann Pharmacother*, 27(6):742-750.
- Gore A.V. & Chien Y.W. (1998). The nicotine transdermal system. *Clin Dermatol*, 16(5):599-615.
- Gould E., Woolf N.J. & Butcher L.L. (1989). Cholinergic projections to the substantia nigra from the pedunculo pontine and laterodorsal tegmental nuclei. *Neuroscience*, 28(3):611-623.
- Gray R., Rajan A.S., Radcliffe K.A., Yakehiro M., Dani J.A. (1996). Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature*, 383(6602):713-716.
- Groenewegen H.J. & Uylings H.B. (2000). The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Prog Brain Res*, 126:3-28.
- Härting C., Markowitsch H.J., Neufeld H., Calabrese P., Deisinger K. & Kessler J. (Hg.) (2000). Wechsler Gedächtnistest - Revidierte Fassung. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale. *Verlag Hans Huber, Bern*.
- Hahn B., Sharples C.G., Wonnacott S., Shoaib M. & Stolerman I.P. (2003). Attentional effects of nicotinic agonists in rats. *Neuropharmacology*, 44(8):1054-1067.
- Hamid S., Dawe G.S., Gray J.A. & Stephenson J.D. (1997). Nicotine induces long-lasting potentiation in the dentate gyrus of nicotine-primed rats. *Neurosci Res*, 29(1):81-85.

- Haustein K.O. (2001). Tabakabhängigkeit. 1.Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.
- Hautzinger M., Bailer M., Worall H. & Keller F. (1994). Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Verlag Hans Huber, Bern-Göttingen.
- Heinz A. & Batra A. (2003). Neurobiologie der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart.
- Heishman S.J., Taylor R.C., Henningfield J.E. (1994). Nicotine and smoking: a review of effects on human performance. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2(4):345-395.
- Heishman S.J. & Henningfield J.E. (2000). Tolerance to repeated nicotine administration on performance, subjective, and physiological responses in nonsmokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 152(3):321-333.
- Heller K.A., Kratzmeier H. & Lengfelder A. (1998). Matrizen-Test-Manual, Band 1. Ein Handbuch mit deutschen Normen zu den Standard Progressive Matrices von J.C. Raven. Beltz Test, Göttingen.
- Henningfield J.E. & Keenan R.M. (1993). Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J Consult Clin Psychol*, 61(5):743-750.
- Henschler D. (1992). Tabak. In: Forth W., Henschler D., Rummel W. & Starke K. (Hg.): *Pharmakologie und Toxikologie*. 6. Aufl. Wissenschaftsverlag, Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich, S. 809-815.
- Herning R.I., Jones R.T., Benowitz N.L. & Mines A.H. (1983). How a cigarette is smoked determines blood nicotine levels. *Clin Pharmacol Ther*, 33(1):84-90.
- Higashi E., Fukami T., Itoh M., Kyo S., Inoue M., Yokoi T. & Nakajima M. (2007). Human CYP2A6 is induced by estrogen via estrogen receptor. *Drug Metab Dispos*, 35(10):1935-1941.

- Hogg R.C., Raggenbass M. & Bertrand D. (2003). Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 147:1-46.
- Howson A.L., Batth S., Ilivitsky V., Boisjoli A., Jaworski M., Mahoney C. & Knott V.J. (2004). Clinical and attentional effects of acute nicotine treatment in Tourette's syndrome. *Eur Psychiatry*, 19(2):102-112.
- Huang Y.Y., Kandel E.R. & Levine A. (2008). Chronic nicotine exposure induces a long-lasting and pathway-specific facilitation of LTP in the amygdala. *Learn Mem*, 15(8):603-610.
- Hukkanen J., Peyton J. 3rd & Benowitz N.L. (2005). Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev*, 57(1):79-115.
- Hunt S.P. & Schmidt J. (1978). The electron microscopic autoradiographic localization of alpha-bungarotoxin binding sites within the central nervous system of the rat. *Brain Res*, 142(1):152-159.
- Hyde T.S. & Jenkins J.J. (1973). Recall for words as a function of semantic, graphic, and syntactic orientating tasks. *J Verb Learn Verb Be*, 12(5):471-480.
- Jacobsen L.K., Pugh K.R., Mencil W.E. & Gelernter J. (2006). C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor gene modulates the effect of nicotine on working memory performance and cortical processing efficiency. *Psychopharmacology (Berl)*, 188(4):530-540.
- Jacoby L.L. (1991). A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. *J Mem Lang*, 30(5):513-541.
- Jääskeläinen I.P., Ahveninen J., Belliveau J.W., Raj T. & Sams M. (2007). Short-term plasticity in auditory cognition. *Trends Neurosci*, 30(12):653-661.
- James W. (1890). Principles of Psychology. *Henry Holt, New York*.

- Jarrard L.E. (1995). What does the hippocampus really do? *Behav Brain Res*, 71(1-2):1-10.
- Jarvik M.E. (1991). Beneficial effects of nicotine. *Br J Addict*, 86(5):571-575.
- Ji D., Lape R. & Dani J.A. (2001). Timing and location of nicotinic activity enhances or depresses hippocampal synaptic plasticity. *Neuron*, 31(1):131-141.
- Jimenez L., Mendez C. & Cleeremans A. (1996). Comparing direct and indirect measure of sequence learning. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 22(4):948-969.
- Jonides J., Lewis R.L., Nee D.E., Lustig C.A., Berman M.G. & Moore K.S. (2008). The mind and brain of short-term memory. *Annu Rev Psychol*, 59:193-224.
- Kadoya C., Domino E.F. & Matsuoka S. (1994). Relationship of electroencephalographic and cardiovascular changes to plasma nicotine levels in tobacco smokers. *Clin Pharmacol Ther*, 55(4):370-377.
- Kandel E.R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 294(5544):1030-1038.
- Katner S.N., Davis S.A., Kirsten A.J. & Taffe M.A. (2004). Effects of nicotine and mecamylamine on cognition in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*, 175(2):225-240.
- Kelton M.C., Kahn H.J., Conrath C.L. & Newhouse P.A. (2000). The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain Cogn*, 43(1-3):274-282.
- Kenney J.W. & Gould T.J. (2008). Modulation of hippocampus-dependent learning and synaptic plasticity by nicotine. *Mol Neurobiol*, 38(1):101-121.
- Kim J.S. & Levin E.D. (1996). Nicotinic, muscarinic and dopaminergic actions in the ventral hippocampus and the nucleus accumbens: effects on spatial working memory in rats. *Brain Res*, 725(2):231-240.

- Kleykamp B.A., Jennings J.M., Blank M.D. & Eissenberg T. (2005). The effects of nicotine on attention and working memory in never-smokers. *Psychol Addict Behav*, 19(4):433-438.
- Klimesch W. (2005). Gedächtnisstörungen: Klassifikation und Diagnostik. In: Perrez M.& Baumann U. (Hg.): *Lehrbuch Klinische Psychologie – Psychotherapie*. 3. Aufl. Verlag Hans Huber, Bern, S. 632-639.
- Kloepfer C. (2004). Visuelle Analogskala zur Erfassung subjektiver Gedächtnisleistungen (VAS-G). *Unveröffentlichte Arbeit, Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie*.
- Knott V.J., Bolton K., Heenan A., Shah D., Fisher D.J. & Villeneuve C. (2009). Effects of acute nicotine on event-related potential and performance indices of auditory distraction in nonsmokers. *Nicotine Tob Res*, 11(5):519-530.
- Kobayashi H., Suzuki S. & Yasuda T. (2005). Brain activation during a manipulative task and working memory hypothesis. *Proceedings of IEEE International Workshop on Robots and Human Interactive Communication (RO-MAN 2005), 13-15 August 2005, Nashville, pp.611-616*.
- Kumari V., Gray J.A., Ffytche D.H., Mitterschiffthaler M.T., Das M., Zachariah E., Vythelingum G.N., Williams S.C., Simmons A. & Sharma T. (2003). Cognitive effects of nicotine in humans: an fMRI study. *Neuroimage*, 19(3):1002-1013.
- Lambe E.K., Picciotto M.R. & Aghajanian G.K. (2003). Nicotine induces glutamate release from thalamocortical terminals in prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 28:216-225.
- Laroche S., Davis S. & Jay T.M. (2000). Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus*, 10(4):438-446.

- Lawrence N.S., Ross T.J. & Stein E.A. (2002). Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention. *Neuron*, 36(3):539-548.
- Lehrl S. (Hg.) (1989). Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: MWT-B. 2. Aufl. *Perimed-Verlagsgesellschaft, Erlangen*.
- Lemay S., Chouinard S., Blanchet P., Masson H., Soland V., Beuter A. & Bédard M.A. (2004). Lack of efficacy of a nicotine transdermal treatment on motor and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28(1):31-39.
- Levin E.D. (1992). Nicotinic systems and cognitive functions. *Psychopharmacology (Berl)*, 108(4):417-431.
- Levin E.D. (1996). Nicotinic agonist and antagonist effects on memory. *Drug Dev Res*, 38(3-4):188-195.
- Levin E.D., Briggs S.J., Christopher N.C. & Auman J.T. (1994). Working memory performance and cholinergic effects in the ventral tegmental area and substantia nigra. *Brain Res*, 657(1-2):165-170.
- Levin E.D., Connors C.K., Silva D., Hinton S.C., Meck W.H., March J. & Rose J.E. (1998). Transdermal nicotine effects on attention. *Psychopharmacology (Berl)*, 140(2):135-141.
- Levin E.D., McClernon F.J. & Rezvani A.H. (2006). Nicotinic effects on cognitive function: behavioural characterization, pharmacological specification and anatomic localization. *Psychopharmacology (Berl)*, 184(3-4):523-539.
- Levin E.D. & Eisner B. (1994). Nicotine interactions with dopamine agonists: Effects on working memory function. *Drug Dev Res*, 31(1):32-37.
- Levin E.D. & Rose J.E. (1991). Nicotinic and muscarinic interactions and choice accuracy in the radial-arm maze. *Brain Res Bull*, 27(1):125-128.

- Levin E.D. & Rose J.E. (1995). Acute and chronic nicotinic interactions with dopamine systems and working memory performance. *Ann N Y Acad Sci*, 757:245-252.
- Levin E.D. & Simon B.B. (1998). Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology (Berl)*, 138(3-4):217-230.
- Levin E.D., Sledge D., Baruah A. & Addy N.A. (2003). Ventral hippocampal NMDA blockade and nicotinic effects on memory function. *Brain Res Bull*, 61(5):489-495.
- Levin E.D. & Torry D. (1996). Acute and chronic nicotine effects on working memory in aged rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 123(1):88-97.
- Levin E.D., Weber E. & Icenogle L. (2004). Baclofen interactions with nicotine in rats: effects on memory. *Pharmacol Biochem Behav*, 79(2):343-348.
- Lindgren M., Molander L., Verbaan C., Lunell E. & Rosén I. (1999). Electroencephalographic effects of intravenous nicotine – a dose-response study. *Psychopharmacology (Berl)*, 145(3):342-350.
- Mancuso G., Warburton D.M., Mélen M., Sherwood N. & Tirelli E. (1999). Selective effects of nicotine on attentional processes. *Psychopharmacology (Berl)*, 146(2):199-204.
- Mansvelder H.D., van Aerde K.I., Couey J.J. & Brussaard A.B. (2006). Nicotinic modulation of neuronal networks: from receptors to cognition. *Psychopharmacology (Berl)*, 184(3-4):292-305.
- Mansvelder H.D. & McGehee D.S. (2000). Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron*, 27(2):349-357.
- McBride J.S., Altman D.G., Klein M. & White W. (1998). Green tobacco sickness. *Tob Control*, 7(3):294-298.

- McClernon F.J., Gilbert D.G. & Radtke R. (2003). Effects of transdermal nicotine on lateralized identification and memory interference. *Hum Psychopharmacol*, 18(5):339-343.
- McGaugh J.L., McIntyre C.K. & Power A.E. (2002). Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. *Neurobiol Learn Mem*, 78(3):539-552.
- McGehee D.S. (2007). Nicotine and synaptic plasticity in prefrontal cortex. *Sci STKE*, 2007(399):pe44.
- McGehee D.S. & Role L.W. (1995). Physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors expressed by vertebrate neurons. *Annu Rev Physiol*, 57:521-546.
- McKay B.E., Placzek A.N. & Dani J.A. (2007). Regulation of synaptic transmission and plasticity by neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Biochem Pharmacol*, 74(8):1120-33.
- Mereu G., Yoon K.W., Boi V., Gessa G.L., Naes L. & Westfall T.C. (1987). Preferential stimulation of ventral tegmental area dopaminergic neurons by nicotine. *Eur J Pharmacol*, 141(3):395-399.
- Metz A.M. & Rothe H.J. (2003). SPA – Screening psychischer Arbeitsbelastungen. Glossar. *Universität Potsdam. Online im Internet: URL: <http://www.uni-potsdam.de/db/psycho/> [Stand 2010-01-09].*
- Miller E.K. (2000). The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci*, 1(1):59-65.
- Mitchell S.N., Brazell M.P., Schugens M.M., & Gray J.A. (1990). Nicotine induced catecholamine synthesis after lesions to the dorsal or ventral noradrenergic bundle. *Eur J Pharmacol*, 179(3):383-391.



- Müller P., Imhof P.R., Mauli D. & Milovanovic D. (1989). Human pharmacological investigations of a transdermal nicotine system. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 11(3):197-204.
- Mumenthaler M.S., Taylor J.L., O'Hara R. & Yesavage J.A. (1998). Influence of nicotine on simulator flight performance in non-smokers. *Psychopharmacology*, 140(1):38-41.
- Mumenthaler M.S., Yesavage J.A., Taylor J.L., O'Hara R., Friedman L., Lee H. & Kraemer H.C. (2003). Psychoactive drugs and pilot performance: a comparison of nicotine, donepezil, and alcohol effects. *Neuropsychopharmacology*, 28(7):1366-1373.
- Mwenifumbo J.C., Lessov-Schlaggar C.N., Zhou Q., Krasnow R.E., Swan G.E., Benowitz N.L. & Tyndale R.F. (2008). Identification of novel CYP2A6\*1B variants: the CYP2A6\*1B allele is associated with faster in vivo nicotine metabolism. *Clin Pharm Ther*, 83(1):115-12.
- Newhouse P.A., Potter A. & Singh A. (2004). Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. *Curr Opin Pharmacol*, 4(1):36-46.
- Nissen C., Klöpfer C., Nofzinger E.A., Feige B., Voderholzer U. & Riemann D. (2006). Impaired sleep-related memory consolidation in insomnia – a pilot study. *Sleep*, 29(8):1068-1073.
- Ohno M., Yamamoto T. & Watanabe S. (1993). Blockade of hippocampal nicotinic receptors impairs working memory but not reference memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 45(1):89-93.
- Orban P., Lungu O. & Doyon J. (2008). Motor sequence learning and developmental dyslexia. *Ann N Y Acad Sci*, 1145:151-172.
- Picciotto M.R. & Zoli M. (2002). Nicotinic receptors in aging and dementia. *J Neurobiol*, 53(4):641-655.

- Plihal W. & Born J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*, 9(4): 534-547.
- Poeck K. & Hacke W. (2006). Neurologie. 12 Aufl. Springer, Berlin.
- Poltavski D.V. & Petros T. (2006). Effects of transdermal nicotine on attention in adult non-smokers with and without attentional deficits. *Physiol Behav*, 87(3):614-624.
- Poltavski D.V. & Petros T. (2005). Effect of transdermal nicotine on prose memory and attention in smokers and nonsmokers. *Physiol Behav*, 83(5):833-843.
- Poorthuis R.B., Goriounova N.A., Couey J.J. & Mansvelder H.D. (2009). Nicotinic actions on neuronal networks for cognition: general principles and long-term consequences. *Biochem Pharmacol*, 78(7):668-676.
- Posner M.I. & Petersen S.E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*, 13:25-42.
- Ranganath C. & Blumenfeld R.S. (2005). Doubts about double dissociations between short- and long-term memory. *Trends Cogn Sci*, 9(8):374-380.
- Reingold E.M. & Merikle P.M. (1990). On the inter-relatedness of theory and measurement in the study of unconscious processes. *Mind Lang*, 5(1):9-28.
- Reitan R.M. (1959). Effects of brain damage on a psychomotor problem solving task. *Percept Mot Skills*, 9:211-215.
- Repovš G. & Baddeley A. (2006). The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, 139(1):5-21.
- Rezvani A.H., Caldwell D.P. & Levin E.D. (2005). Nicotine-serotonergic drug interactions and attentional performance in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 179(3):521-528.

- Rezvani A.H. & Levin E.D. (2001). Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry*, 49(3):258-267.
- Riemann D., Kloepfer C. & Berger M. (2009). Functional and structural brain alterations in insomnia: implications for pathophysiology. *Eur J Neurosci*, 29(9):1754-1760.
- Rösler M., Retz W., Retz-Junginger P., Thome J., Supprian T., Nissen T., Stieglitz R.D., Blocher D., Hengesch G. & Trott G.E. (2004). Instrumente zur Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Nervenarzt*, 75(9):888-895.
- Rowe J.W., Kilgore A. & Robertson G.L. (1980). Evidence in man that cigarette smoking induces vasopressin release via an airway-specific mechanism. *J Clin Endocrinol Metab*, 51(1):170-172.
- Rubboli F., Court J.A., Sala C., Morris C., Chini B., Perry E. & Clementi F. (1994). Distribution of nicotinic receptors in the human hippocampus and thalamus. *Eur J Neurosci*, 6(10):1596-1604.
- Rundus D. (1971). Analysis of rehearsal processes in free recall. *J Exp Psychol*, 89(1):63-77.
- Rusted J., Graupner L. & Warburton D. (1995). Effects of post-trial administration of nicotine on human memory: evaluating the conditions for improving memory. *Psychopharmacology (Berl)*, 119(4):405-413.
- Rusted J.M., Newhouse P.A. & Levin E.D. (2000). Nicotinic treatment for degenerative neuropsychiatric disorders such as Alzheimer's disease and Parkinson disease. *Behav Brain Res*, 113(1-2):121-129.
- Rusted J.M., Sawyer R., Jones C., Trawley S.L. & Marchant N.L. (2009). Positive effects of nicotine on cognition: the deployment of attention for prospective memory. *Psychopharmacology (Berl)*, 202(1-3):93-102.

- Sahakian B, Jones B., Levy R., Gray J. & Warburton D. (1989). The effects of nicotine on attention, information processing, and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *Br J Psychiatry*, 154:797-800.
- Séguéla P., Wadiche J., Dineley-Miller K., Dani J.A. & Patrick J.W. (1993). Molecular cloning, functional properties, and distribution of rat brain alpha 7: a nicotinic cation channel highly permeable to calcium. *J Neurosci*, 13(2):596-604.
- Seidl R., Tiefenthaler M., Hauser E. & Lubec G. (2000). Effects of transdermal nicotine on cognitive performance in Down's syndrome. *Lancet*, 356(9239):1409-1410.
- Shadmehr R. & Brashers-Krug T. (1997). Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *J Neurosci*, 17(1):409-419.
- Shadmehr R. & Holcomb H.H. (1997). Neural correlates of motor memory consolidation. *Science*, 277(5327):821-825.
- Sherwood N. (1993). Effects of nicotine on human psychomotor performance. *Hum Psychopharmacol*, 8(3):155-184.
- Soloway S.B. (1976). Naturally occurring insecticides. *Environ Health Perspect*, 14:109-117.
- Specter R. & Goldberg M.J. (1982). Active transport of nicotine by isolated choroid plexus in vitro. *J Neurochem*, 38:594-596.
- Srivastava E.D., Russell M.A., Feyerabend C., Masterson J.G., Rhodes J. (1991). Sensitivity and tolerance to nicotine in smokers and nonsmokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 105(1):63-68.
- Stokes K.A. & Best P.J. (1988). Mediodorsal thalamic lesions impair radial maze performance in the rat. *Behav Neurosci*, 102(2):294-300.

- Stolerman I.P., Mirza N.R. & Shoaib M. (1995). Nicotine psychopharmacology: addiction, cognition and neuroadaptation. *Med Res Rev*, 15(1):47-72.
- Symonds C.S., Gallagher P., Thompson J.M. & Young A.H. (2004). Effects of the menstrual cycle on mood, neurocognitive and neuroendocrine function in healthy premenopausal women. *Psychol Med*, 34(1):93-102.
- Terry A.V. Jr, Hernandez C.M., Hohnadel E.J., Bouchard K.P & Buccafusco J.J. (2005). Cotinine, a neuroactive metabolite of nicotine: potential for treating disorders of impaired cognition. *CNS Drug Rev*, 11(3):229-252.
- Tewes U. (Hg.) (1994). HAWIE-R. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991. *Verlag Hans Huber, Göttingen*.
- van Zomeren A.H. & Brouwer W.H. (1994). Clinical neuropsychology of attention. *Oxford University Press, New York*.
- Vidal C. (1996). Nicotinic receptors in the brain. Molecular biology, function, and therapeutics. *Mol Chem Neuropathol*, 28(1-3):3-11.
- Vidoni E.D. & Boyd L.A. (2007). Achieving enlightenment: what do we know about the implicit learning system and its interaction with explicit knowledge? *J Neurol Phys Ther*, 31(3):145-154.
- Waeber B., Schaller M.D., Nussberger J., Bussien J.P., Hofbauer K.G. & Brunner H.R. (1984). Skin blood flow reduction induced by cigarette smoking: role of vasopressin. *Am J Physiol*, 247(6 Pt 2):H895-901.
- Warburton D.M. (1987). The functions of smoking. In: Martin W.R., Van Loon G.R., Iwamoto E.T. & Davis D.L. (eds.). *Tobacco smoke and nicotine: a neurobiologic approach*. Plenum, New York, pp. 51-61.
- Warburton D.M. (1992). Nicotine as a cognitive enhancer. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 16(2):181-191.

- Weltgesundheitsorganisation (WHO) (1993). Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10. Kapitel V (F). *Verlag Hans Huber, Göttingen.*
- Wilbert J. (1987). Tobacco and shamanism in South America. *Yale University Press, New Haven.*
- Wilkinson D. & Halligan P. (2004). The relevance of behavioural measures for functional-imaging studies of cognition. *Nat Rev Neurosci, 5(1):67-73.*
- Wise R.A. (1988). The neurobiology of craving: implications for the understanding of addiction. *J Abnorm Psychol, 97(2):118-132.*
- Wittchen H.U. & Pfister H. (Hrsg.) (1997). DIA-X-Interview. Instruktionsmaterial zur Durchführung von DIA-X-Interviews. *Swets Test Services, Frankfurt.*
- Wonnacott S., Irons J., Rapier C., Thorne B. & Lunt G.G. (1989). Presynaptic modulation of transmitter release by nicotinic receptors. In: Nordberg A., Fuxe K., Holmstedt B. & Sundwall A. (eds.): *Progress in brain research*. Elsevier Publishers B.V., Amsterdam, pp. 157-163.
- Wolf A., Burkhart K., Caraccio T & Litovitz T. (1996). Self poisoning among adults using multiple transdermal nicotine patches. *J Toxicol Clin Toxicol, 34(6):691-698.*
- Xu J., Mendrek A., Cohen M.S., Monterosso J., Rodriguez P., Simon S.L., Brody A., Jarvik M., Domier C.P., Olmstead R., Ernst M. & London E.D. (2005). Brain activity in cigarette smokers performing a working memory task: effect of smoking abstinence. *Biol Psychiatry, 58(2):143-150.*
- Zevin S., Gourlay S.G. & Benowitz N.L. (1998). Clinical pharmacology of nicotine. *Clin Dermatol, 16(5):557-564.*
- Zimmermann P. & Fimm B. (1993). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Version 1.02, Handbuch Teil 1. *Psytest, Freiburg.*

Zimmermann P. & Fimm B. (1994). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).  
Version 1.02, Handbuch Teil 2 (Statistiken). *Psytest, Freiburg*.

Zimmermann P. & Fimm B. (2004). Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).  
In: Buettner G. & Schmitt-Atzert L. (Hg.). *Diagnostik von Konzentration und Aufmerksamkeit*. 1. Aufl. Hogrefe-Verlag, Göttingen, S. 177-202.

Zwart R., Broad L.M., Xi Q., Lee M., Moroni M., Bermudez I. & Sher E. (2006). 5-I A-85380 and TC-2559 differentially activate heterologously expressed alpha4beta2 nicotinic receptors. *Eur J Pharmacol*, 539(1-2):10-7.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Arousal-System
BDI	Beck Depressions Inventar
Bf-S	Befindlichkeitsskala
BMI	Body Mass Index
Ca	Kalzium
CYP2A6	Cytochrom P 450 2A6
DH $\beta$ E	Dihydro- $\beta$ -Erythroidin
DIA-X	Diagnostisches Expertensystem für Psychische Störungen
DSM IV	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Ausgabe
EKG	Elektrokardiogramm
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FSUCL	Fischer Somatische/Unerwünschte Symptome Check List
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GGT	$\gamma$ -Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase



HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
β-HCG	Humanes Choriongonadotropin, Untereinheit β
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten 10
IQ	Intelligenzquotient
K	Kalium
KZG	Kurzzeitgedächtnis
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse
MT	Mirror Tracing
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Version B
Na	Natrium
nAChR	Nikotinischer Acetylcholinrezeptor
pETAsq	Partial Eta squared, Partielles Eta-Quadrat
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SPM	Standard Progressive Matrices
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TMT	Trail Making Test
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VAS	Visuelle Analogskala
WMS-R	Wechsler Gedächtnistest – Revidierte Fassung
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 9 Anhang

### 9.1 Ablauf Gesamtstudie

*Nikotin Vorstudie*



**UNIVERSITÄTS**  
FREIBURG **KLINIKUM**

**NIKOTIN** Vorstudie

#### Studienablauf

	Screening	Adaptation	Baseline	Postphase
	Tag -14	Tag 0	Tag 1	Tag 2
Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien	X			
Ausgabe bzw. Überprüfung des Schlaftagebuches	X			
Anamnese	X			
DIA-X Interview	X			
Raven-SPM	X			
MWT-B	X			
PSQI	X	X		
FEPS II	X	X		
BDI	X	X		
ESS	X	X		
RLS	X			

ADHD	X			
L+G Vis-A	X			
SF-A		X	X	
BFS		X	X	
FSUCL		X	X	
EKG	X		X	
Differentialblutbild	X			
Urin-Untersuchung	X			
Cotinintest	X			
Schwangerschaftstest	X			
Urin-Sammeln			X	
Nikotinpflaster kleben / wechseln			X	
RR, Puls, Temp.		X	X	
Polysomnographie		X	X	
Ärztliche Abschlussuntersu- chung				X

## 9.2 Mirror Tracing

### 9.2.1 Vorrichtung



### 9.2.2 Vorlagen (verkleinert)



## 9.3 Word Pair Task

Wortlisten Lernen – Nikotinstudie (≥28 richtige Nennungen), Pr. Nr. \_\_\_\_\_ Init. \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_

Wort 1	Wort 2					
Orkan	Windhauch					Dummy
Blumenstrauß	Blüte					Dummy
Gefängnis	Gangster					Dummy
Bündnis	Verrat					Dummy
Kleidung	Kopftuch					Dummy
Musiker	Pianist					Dummy
Auto	Scheinwerfer					Dummy
Mädchen	Verlobung					Dummy
Anstand	Wahrheit					
Angabe	Zweifel					
Allee	Dickicht					
Angriff	Hergang					
Beruf	Fleischer					
Buch	Geschichte					
Diamant	Härte					
Eisenbahn	Dampf					
Episode	Glück					
Ergebnis	Wirkung					
Ereignis	Vorfall					
Fabrik	Meister					

Fahne	Lager					
Familie	Ehe					
Feier	Alkohol					
Flasche	Trinkspruch					
Fluss	Schiff					
Freund	Treue					
Gebäude	Halle					
Gedanke	Spruchwort					
Gelenk	Fußknöchel					
Getreide	Hafer					
Gruppe	Person					
Heer	Admiral					
Insekt	Raupe					
Körper	Blut					
Krise	Notfall					
Küche	Kochtopf					
Küste	Strand					
Landschaft	Moor					
Maler	Gemälde					
Meer	Flut					
Möbel	Stuhl					
Mutter	Kind					
Puppe	Wiege					
Regen	Überschwem- mung					

Reptil	Frosch					
Revolver	Kugel					
Schmied	Metall					
Sonate	Freude					
Tendenz	Zuwachs					
Tier	Fuchs					
Verordnung	Bescheid					
Vogel	Lerche					
Wohnung	Zimmer					
Zeitung	Interview					
	<b>Ergebnis:</b>					

## 10 Danksagung

Ich bedanke mich bei allen Personen, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zunächst möchte ich hier die Gelegenheit nutzen, mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dieter Riemann zu bedanken, sowohl für die Überlassung des Dissertationsthemas, als auch für seine zuverlässige Hilfe bei allen Problemen, die im Laufe der Zeit auftraten.

Herzlichen Dank auch an Frau Prof. Dr. Magdolna Hornyak für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Andreas Jähne für die engagierte Anleitung, das Korrekturlesen und seine prompte und unermüdliche Hilfe bei jeglichen Schwierigkeiten.

Frau Dipl.-Biol. Andrea Kiemen, Frau Dipl.-Psych. Corinna Klöpfer und Herrn Dipl.-Psych. Thomas Unbehaun ein herzliches Dankeschön für konstruktive Anregungen und Antworten auf viele Fragen.

Stephanie Andreas und Julika Fischer danke ich für die enge Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung während des gesamten Projekts.

Mein Dank gilt auch allen Probanden, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben.

Ich danke Greta, Gerald und meinem Vater für die Hilfe beim Layout und die Korrekturen.

Letztlich danke ich meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben, von ganzem Herzen für ihre Unterstützung.