

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von delta-9-Tetrahydrocannabinol auf
sakkadische Augenbewegungen beim Menschen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andrea Tschirch

aus Witten

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. C. J. Ploner
2. Prof. Dr. H.-L. Kröber
3. Priv.-Doz. Dr. med. H. Kimming

Datum der Promotion: 01. Juni 2008

Elias, Matthias und meinem Vater gewidmet

	Inhaltsverzeichnis	Seite
1	Einleitung	6
2	Methodik	10
2.1	Versuchspersonen	10
2.2	Studiendesign	10
2.3	Augenbewegungsaufzeichnung	12
2.3.1	Infrarotokulographie	12
2.3.2	Sakkadische Paradigmen	15
2.3.2.1	Reflexsakkaden	15
2.3.2.2	Gedächtnissakkaden	16
2.3.2.3	Antisakkaden	17
2.4	Datenanalyse	18
2.4.1	Auswertung der Sakkadenaufzeichnungen	18
2.4.2	Statistische Auswertung	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Subjektives Rauschempfinden und Plasmaspiegel von THC und THC-Metaboliten	20
3.2	Resultate der Augenbewegungsaufzeichnung	23
3.2.1	Reflexsakkaden	23
3.2.2	Gedächtnissakkaden	25
3.2.3	Antisakkaden	28
4	Diskussion	29
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	29
4.2	Latenzen der Reflex- und Gedächtnissakkaden	30

4.3	Systematischer Fehler bei Reflex- und Gedächtnissakkaden	36
4.4	Variabler Fehler und Geschwindigkeit bei Reflex- und Gedächtnissakkaden	37
4.5	Antizipationen bei Gedächtnissakkaden und Fehler im Antisakkaden-Paradigma	39
4.6	Beziehungen zu Befunden von Patienten mit Schizophrenie	40
4.7	Beziehungen zu Befunden von Patienten mit Morbus Huntington	43
5	Zusammenfassung	45
6	Literaturverzeichnis	46
7	Anhang	67
	Abkürzungsverzeichnis	67
	Danksagung	68
	Lebenslauf	69
	Erklärung an Eides Statt	71

1 Einleitung

Die Cannabisforschung hat in den letzten Jahrzehnten eine beachtliche Entwicklung erfahren. Nach der Entdeckung des Cannabinoid-Rezeptors und der endogenen Liganden spricht man heute von einem endogenen Cannabinoidsystem (Kleiber und Kovar 1997, Breivogel und Childers 1998, Iversen 2000, Grotenhermen 2001, Porter und Felder 2001, Freund *et al.* 2003).

Das Arzneimittel Cannabis blickt auf eine lange Geschichte zurück. Schon mehrere Jahrtausende vor Christus wurde Cannabis im Heilmittelbuch des chinesischen Kaisers Shen Nung erwähnt und bei Frauenkrankheiten, Gicht, Rheuma, Malaria und „geistiger Abwesenheit“ empfohlen. Vermutlich in Zentralasien beheimatet, gelangte die Pflanze über den arabischen Raum nach Europa. Im Mittelalter wurden besonders der Samen und das daraus gewonnene Hanföl eingesetzt. Ende des 18. Jahrhunderts fand auch der indische Hanf, *Cannabis indica*, in Europa als Rausch- und Arzneimittel verstärkt Aufmerksamkeit. In seiner 1839 veröffentlichten Abhandlung beschrieb der in Indien stationierte irische Arzt William B. O`Shaughnessy den indischen Hanf als „ein Antikonvulsivum von größtem Wert“ (Frankhauser 2001). Der französische Psychiater Jacques Joseph Moreau de Tours räumte Haschisch in seinem Buch „Du Hachisch et de l`aliénation mentale“ 1845 einen hohen Stellenwert bei der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen ein. Um 1900 befanden sich unterschiedliche pharmazeutische Cannabiszubereitungen auf dem Markt, die unter anderem als Analgetika, Sedativa und Antiasthmatica zum Einsatz kamen. Die Entwicklung neuer Medikamente und rechtliche Einschränkungen ließen Cannabis im Verlauf des 20. Jahrhunderts als Arzneimittel in den Hintergrund treten (Lewin 1931, Abel 1980, Mechoulam 1986, Schultes und Hoffmann 1998, Frankhauser 2001). Heute werden die Cannabinoide (gemeint sind pflanzliche und synthetische Präparate) zur Behandlung verschiedenster Krankheiten und Syndrome wiederentdeckt. So profitieren Aids-Patienten von der appetitsteigernden Wirkung (Foltin *et al.* 1986, Beal *et al.* 1995, Abrams 2000, Abrams *et al.* 2001). Auch konnte nach Cannabinoidgabe ein verändertes Zytokinprofil nachgewiesen werden (Srivastava *et al.* 1998, Klein *et al.* 2000, Malfait *et al.* 2001, Guzman *et al.* 2001, Gardner *et al.* 2002). Möglicherweise sind sie in der Schmerztherapie als Kombinationspräparat (Jain *et al.* 1981, Maurer *et al.* 1990, Holdcroft *et al.* 1997) und in der Glaukombehandlung (Hepler und Frank 1971, Waller *et al.* 1984, Porcella *et al.* 2001) einsetzbar. 1999 veröffentlichten

Leweke *et al.* Ergebnisse, die die von vielen Ärzten und Wissenschaftlern gehegte Vermutung unterstützten, cannabinoiderge Dysfunktion stehe im Zusammenhang mit Auslösung und/oder Aufrechterhaltung von Krankheiten aus dem schizophrenen Formenkreis. Sie wiesen bei schizophrenen Patienten signifikant erhöhte Werte zweier Endocannabinoide (Anandamid und Palmitylethanolamid) nach. Auch einige neurologische Erkrankungen stehen vermutlich im Zusammenhang mit dem cannabinoidergen System. Z. B. lässt sich bei der Chorea Huntington post mortem eine starke Verminderung des zentralen Cannabinoidrezeptors im Globus pallidus und in der Substantia nigra feststellen (Glass *et al.* 1993, Richfield und Herkenham 1994). Es konnte gezeigt werden, dass Cannabinoide eine Linderung spastischer Zustände, etwa bei der Multiplen Sklerose, bewirken können (Petro und Ellenberger 1981, Clifford 1983, Consroe *et al.* 1997, Zajicek *et al.* 2005). Müller-Vahl *et al.* 2001, 2002 berichten von einer signifikanten Reduktion motorischer und verbaler Tics beim Gilles-de-la-Tourette-Syndrom. In der klinischen Anwendung kommt es bei Patienten allerdings immer wieder zu unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere im psychischen Bereich. Dies liegt unter anderem in der geringen therapeutischen Breite der Cannabinoide begründet. Cannabinoiderge Wirkungen sind dosisabhängig. 120µg/kg oral verabreichtes THC rufen milde Sedation und Euphorie hervor, 240µg/kg führen zu Wahrnehmungs- und Zeitempfindungsveränderungen, 400µg/kg verursachen Verwirrung und Halluzinationen und die Einnahme von Mengen über 600µg/kg rufen vorwiegend dysphorische Zustände hervor (Kleiber und Kovar 1997, Ashton 2001). Die Entwicklung eines synthetischen Agonisten oder Antagonisten vermag vielleicht diese Problematik zu umgehen und das Spektrum pharmakotherapeutischer Möglichkeiten zu erweitern.

Das endogene Cannabinoidsystem ist in seiner gesamten physiologischen Komplexität bisher noch nicht verstanden. Nachdem Gaoni und Mechoulam 1964 delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) als den psychisch aktiven Bestandteil der Cannabis-Pflanze isoliert hatten, zeigten Howlett *et al.* 1984, 1986 erste Hinweise auf Wirkungsmechanismen im Zusammenhang mit Adenylatcyclase, während Devane *et al.* 1988 den zentralen Cannabinoid-Rezeptor (CB-1 Rezeptor) nachwies. In den neunziger Jahren nahm die Cannabis-Forschung zu. Der CB-1 Rezeptor wurde im menschlichen Gehirn lokalisiert (Herkenham *et al.* 1990, Mailleux *et al.* 1992, Glass *et al.* 1997) und die endogenen Liganden Anandamid (Devane *et al.* 1992, Fride und Mechoulam 1993) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG) (Stella *et al.* 1997) wurden entdeckt. Auch ein zweiter

peripherer Cannabinoid-Rezeptor (CB-2 Rezeptor) konnte isoliert werden (Munro *et al.* 1993). Dieser befindet sich im Gegensatz zum CB-1 Rezeptor nicht im zentralen Nervensystem (ZNS), sondern vorwiegend auf Zellen des Immunsystems, insbesondere in Randbereichen der Milz, in den Tonsillen, auf B- und T-Lymphozyten und auf Monozyten (Galiègue *et al.* 1995, Schatz *et al.* 1997). Der CB-1 Rezeptor lässt sich überall im ZNS nachweisen. Seine Dichte ist in etwa mit dem des Dopamin- und des Glutamatrezeptors vergleichbar (Herkenham *et al.* 1990). Er zeichnet sich durch ein heterogenes Verteilungsmuster mit höchsten Konzentrationen im Hippokampus, dem frontalen Assoziations-Cortex, den Basalganglien und dem Cerebellum aus (Herkenham *et al.* 1990, 1991a, 1991b, Glass *et al.* 1997, Howlett 1998). Neben den pflanzlichen und synthetischen Cannabinoiden binden auch die bereits erwähnten endogenen Cannabinoide an die Rezeptoren (Di Marzo 1998a, Fride 2002). Diese lipophilen Substanzen sind Derivate der Arachidonsäure, die bei Bedarf aus der Zellmembran freigesetzt werden (Di Marzo und Deutsch 1998). Sie bilden möglicherweise neben Amininen, Peptiden und Katecholaminen eine neue Substanzklasse unter den Neurotransmittern bzw. Neuromodulatoren (Breivogel und Childers 1998, Di Marzo *et al.* 1998b). Die Pharmakokinetik der Cannabinoide, insbesondere von THC, ist gut bekannt (Hollister 1986, Dewey 1986). Die Rauschwirkung setzt bei oraler Einnahme in der Regel nach zwei Stunden ein (Iversen 2000, Marinol[®]-Produktinformation). Cannabinoide entfalten in fast jedem körperlichen System ihre Wirkung (Iversen 2000, Kleiber und Kovar 1997). Als Hauptwirkungen werden jedoch Veränderungen im psychischen Bereich angesehen (Solowij 1998).

In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung von THC in Bezug auf die Verteilung des CB-1 Rezeptors im menschlichen Gehirn anhand von sakkadischen Augenbewegungen untersucht. Sakkaden sind Augenbewegungen mit deren Hilfe wir unsere Umwelt bzw. unser Umfeld erkunden, um uns schnell zu orientieren. Im Gegensatz zu den langsamen Folgebewegungen, während derer ein sich im Raum bewegendes Sehobjekt von der Fovea stabil und durchgängig erfasst wird, wird die Fovea bei sakkadische Augenbewegungen immer wieder neu auf das Blickziel ausgerichtet. Es kommt zu sogenannten Blicksprüngen. Dabei können visuelle, akustische oder taktile Stimuli zu Sakkaden veranlassen. Beim plötzlichen Auftauchen solcher Stimuli werden Reflexsakkaden ausgelöst. Sakkaden können auch willkürlich generiert werden, wobei ihre Geschwindigkeit nicht bewusst zu beeinflussen ist (Leigh und Zee 1999). Wir

unterschieden zwischen 3 verschiedenen Paradigmen: Reflexsakkaden, Gedächtnis-sakkaden und Antisakkaden. Sakkadische Augenbewegungen werden durch ein komplexes Netzwerk, bestehend aus dem parietalen und frontalen Kortex, den Basalganglien, sowie dem Hirnstamm und dem Kleinhirn kontrolliert, das in Zusammenhang mit Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis und reflexivem Verhalten steht. Dysfunktionen in diesen Hirnregionen rufen ein lokalisations-spezifisches Muster an Sakkaden-Veränderungen hervor (Pierrot-Deseilligny *et al.* 1995, Leigh und Zee 1999, Pierrot-Deseilligny 2005). Bisherige Studien, die den Einfluss von THC bzw. Cannabis auf Augenbewegungen prüften, wurden unter zusätzlicher Einnahme von Alkohol oder bei schizophrenen Patienten durchgeführt, so dass eine eindeutige Aussage über den Einfluss von Cannabis auf Augenbewegungen schwierig ist (Flom *et al.* 1976, Baloh *et al.* 1979, Stapelton *et al.* 1986, Radant und Hommer 1992, Lamers und Ramaekers 2001). Studien, die cannabinoide Wirkungen auf kognitive und motorische Leistungen prüften, gaben oft eine unter THC erhöhte Distraktibilität bzw. Fehlerrate an (Melges 1976, Kvalseth 1977, Greenberg *et al.* 1994, Solowij 1998, Hart *et al.* 2001). Wir ließen gesunde Probanden 2 Stunden nach Einnahme des THC sakkadischen Augenbewegungen ausführen. Diese Methode eignet sich gut, um etwaige durch THC hervorgerufene Veränderungen zu untersuchen, da in relativ kurzer Zeit aussagekräftige Ergebnisse vorliegen. Wir prüften in der nachfolgend beschriebenen Studie, ob THC auf die Ausführung von Sakkaden Einfluss nahm anhand folgender Fragestellungen:

- 1) Ist das cannabinoide System an der Kontrolle von sakkadischen Augenbewegungen und assoziierten kognitiven Funktionen beteiligt?
- 2) Gibt es eine Beziehung zwischen den eventuell von THC hervorgerufenen Veränderungen der Sakkaden-Parameter und der bekannten Verteilung des CB-1 Rezeptors im Gehirn?

2 Methodik

2.1 Versuchspersonen

Es wurden 12 Probanden (8 weiblich, 4 männlich) für die Studie ausgewählt. Das Durchschnittsalter betrug 27,17 Jahre (Spanne von 24-31 Jahre), das mittlere Körpergewicht 65,25kg (Spanne von 53-92kg) und die mittlere Größe 1,74m (Spanne 1,63-1,90m). Um unerwartete Reaktionen und Risiken zu minimieren, mussten die Probanden mindestens einmal zuvor Cannabis ohne Überempfindlichkeitsreaktionen konsumiert haben. Es war allerdings Voraussetzung, dass der letzte Cannabiskonsum zu Beginn der Studie mindestens 4 Wochen zurücklag. Jeder Proband wurde einzeln untersucht und betreut. Nach Abschluss des letzten Studientages erfolgte eine Bezahlung. Die Versuchspersonen waren zum überwiegenden Teil Angestellte oder Beschäftigte der Charité Berlin.

2.2 Studiendesign

Die Studie entspricht den Bestimmungen, die sich aus dem deutschen Betäubungsmittelgesetz, den Richtlinien der Deklaration von Helsinki in der Fassung der Generalversammlung von Hong-Kong, den Grundsätzen zur Durchführung klinischer Studien in der Europäischen Union (EC-Good Clinical Practice Leitlinien) und aus der Berufsordnung für Ärzte ergeben. Der Prüfplan wurde der Ethikkommission der Charité Berlin, sowie nachfolgend den zuständigen Bundesbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM, Bundesopiumstelle) vorgelegt und genehmigt. Die Versuchsreihe verlief über 4 Tage.

Am 1. Untersuchungstag wurden die Probanden gemäß § 40 AMG (Arzneimittelgesetz) über Umfang, Ziel und Risiken der Studie aufgeklärt und unterschrieben eine Einwilligungserklärung. Wir wiesen die Probanden im Besonderen darauf hin, dass sie am 3. Untersuchungstag (nach Einnahme des THC) auf das Autofahren und das Führen von schweren Maschinen, gemäß den Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes für nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel, verzichten müssen. Es fand im Weiteren eine gezielte Erfragung der Ausschlusskriterien statt.

Diese waren:

- Suchterkrankungen zum Zeitpunkt der Studie, sowie in der Vorgeschichte
- Weitere psychische Erkrankungen, wie Psychosen und Angsterkrankungen in der Vorgeschichte sowie zum Zeitpunkt der Studie
- physische oder psychische Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cannabis z.B. das Auftreten von Panik, Wahn oder Halluzination
- signifikante körperliche Erkrankungen, insbesondere des Herz-Kreislaufsystems sowie Einschränkungen der Leber- oder Nierenfunktion
- hirnorganische Erkrankungen einschließlich Epilepsie und Migräne
- bestehende Schwangerschaft oder inadäquate Empfängnisverhütung während der Studie
- Stillen
- eingeschränkte Sehfähigkeit
- regelmäßige Einnahme von Medikamenten in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn
- Teilnahme an anderen Arzneimittelstudien innerhalb eines Zeitraumes von drei Monaten vor Beginn der Studie
- Blutspende innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen vor Beginn der Studie

Es wurden eine Anamnese und eine Untersuchung hinsichtlich der körperlichen und psychischen Gesundheit der Probanden durchgeführt. Weibliche Probanden willigten in die Durchführung eines Schwangerschaftstests mittels HCG-Bestimmung (Humanes Choriongonadotropin) im Urin ein. Alle Probanden mussten sich einem Drogenscreening unterziehen. Hierfür gaben die Probanden frisch gewonnenen Urin ab, der im Gerichtsmedizinischen Institut der Charité mit einem Enzym Immuno Essay Test (EMIT) der Firma Behring auf Cannabinoide, Benzodiazepine, Amphetamine, Opiode und Methadon getestet wurde. Der 2. Untersuchungstag fand ein bis sieben Tage nach dem 1. Untersuchungstag statt. Der 2., 3. und 4. Untersuchungstag folgten direkt hintereinander. Voraussetzung für die weitere Teilnahme an der Studie war ein negatives Drogenscreening sowie der Ausschluss einer Schwangerschaft. Die Probanden hatten bereits einen Tag zuvor weder Alkohol noch Nikotin konsumiert und unterließen dies während der gesamten Studiendauer. Sie erschienen um 8:00 Uhr in nüchternem Zustand (seit 0:00 Uhr). Wasser durfte getrunken werden. Um 10:00 Uhr wurden die Augenbewegungs-

messungen durchgeführt (Dauer ca. 30 Minuten). Um 12:00 Uhr wurden die Probanden entlassen. Am 3. Untersuchungstag erschienen die Probanden um 7:45 Uhr ebenfalls in nüchternem Zustand. Unmittelbar vor der Einnahme von 10mg Marinol[®] (Roxane Laboratories, USA) um 8:00 Uhr fand die erste Blutentnahme und die Dokumentation des subjektiven Rauschempfindens auf einer Skala von 0-10 statt, wobei der Wert „0“ einem nicht berauschten Zustand und der Wert „10“ dem stärksten Rauschzustand entsprach. Die Werte beruhten auf Selbsteinschätzung der Probanden. Ab dem Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme (8:00 Uhr des 3. Tages) standen die Probanden für mindestens 9 Stunden unter ständiger ärztlicher Betreuung. Im Blut wurden die Spiegel von THC, 11-Hydroxy-Tetrahydrocannabinol (11-OH-THC, Metabolit mit einem psychoaktiven Potential ähnlich dem von THC) und delta-9-Tetrahydrocannabinol-Carbonsäure (THC-COOH, einem nicht psychoaktiv wirksamen Abbauprodukt) bestimmt. Weitere Spiegelmessungen wurden um 9:00 Uhr, 10:00 Uhr, 11:00 Uhr, 12:00 Uhr, 14:00 Uhr, 17:00 Uhr und um 8:00 Uhr des 4. Untersuchungstages durchgeführt. Das subjektive Rauschempfinden wurde stündlich festgehalten. Etwa 2 Stunden nach Einnahme des THC empfanden die meisten Probanden die maximale THC-Wirkung. Die Augenbewegungsmessungen wurden in dieser Phase durchgeführt. Ab 12:00 Uhr durften die Probanden wie auch am vorangegangenen Tag, wieder essen. Mehrmals am Tag wurden Blutdruck, Puls und Temperatur kontrolliert. Nach einer eingehenden ärztlichen Untersuchung um 16:30 Uhr und der letzten Blutentnahme wurden die Probanden um ca. 17:15 Uhr nach Hause entlassen. Auch am 4. Untersuchungstag erschienen die Probanden nüchtern. Um 8:00 Uhr, also 24 Stunden nach Einnahme des THC, wurde die letzte Blutentnahme zur THC-Spiegelbestimmung durchgeführt. Eine abschließende Untersuchung und Befragung der Probanden beendete den Studiendurchlauf.

2.3 Augenbewegungsaufzeichnung

2.3.1 Infrarotokulographie

Die hier eingesetzte Methode zur Aufzeichnung der Augenbewegungen ist die Infrarotokulographie. Diese Technik nutzt die Reflexionsunterschiede einzelner Gewebearten zur Messung der Augenposition, wobei die Intensität des reflektierten Lichtes durch die dunkler werdenden Medien: Sklera, Iris und Pupille abnimmt. Visuelle

Stimuli, auf die die Probanden je nach Vorgabe reagieren sollten, wurden auf einer horizontalen LED-Leiste (Leiste mit Licht emittierenden Dioden) in 120cm Entfernung zum Auge des Probanden erzeugt. Verwendet wurden rotes Licht emittierende Dioden mit einer Größe von 3mm im Durchmesser und einer Luminanz von 5cd/m^2 (Candela/Quadratmeter). Von einer weiteren Lichtquelle, die sich schräg unter dem Auge befand, strahlte Licht im infraroten Wellenbereich auf die rechte Pupille. Durch die Verwendung von infrarotem Licht entfiel eine Blendung der Untersuchten. Die vom Auge zurückgeworfenen infraroten Strahlen wurden durch eine semitransparente Glasscheibe, die nur infrarotes Licht reflektierte und für andere Wellenlängen durchlässig ist, umgelenkt und gelangten, nachdem sie durch ein spezielles Linsensystem gebrochen worden waren, in die Photodioden des okulografischen Systems.

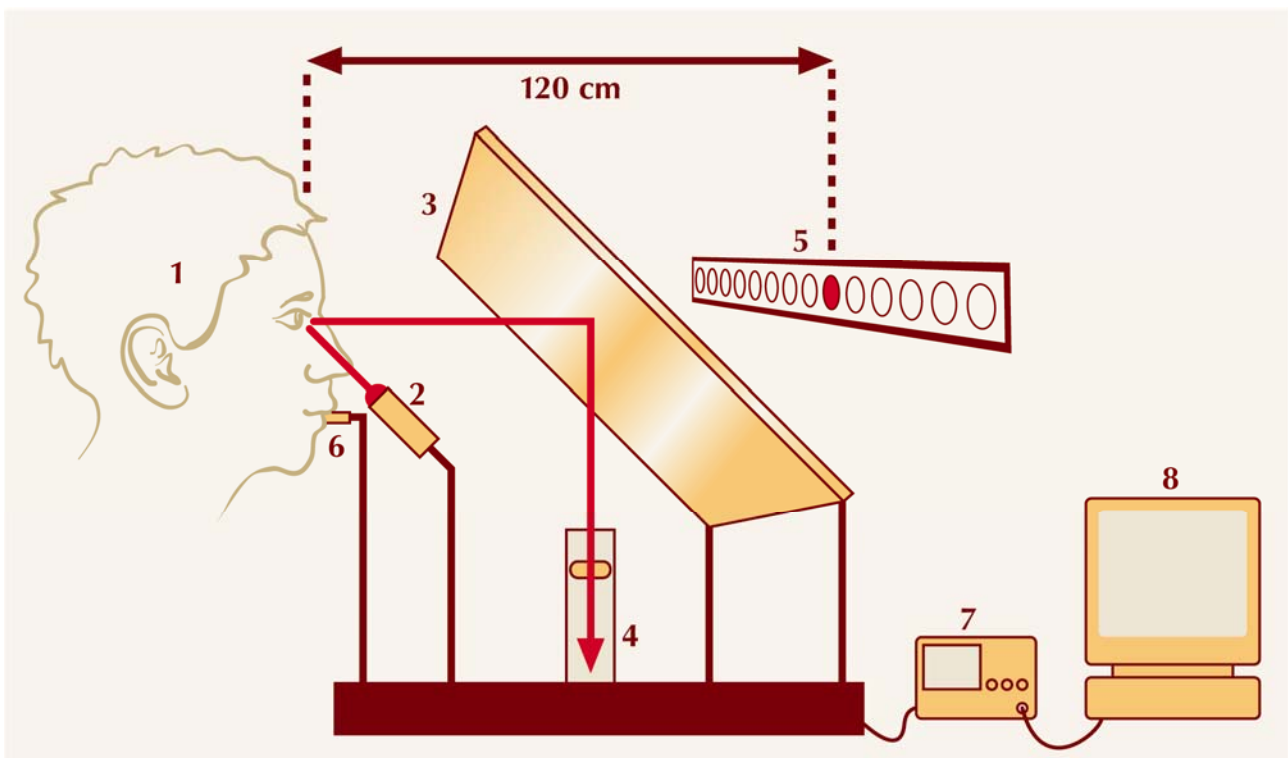


Abbildung 1

Versuchsaufbau

1: Versuchsperson, vor dem Infrarotokulographiegerät sitzend, 2: Infrarot-Lichtquelle, 3: Semitransparente Glasscheibe, 4: Linsensystem, über das die vom Auge reflektierten Strahlen in die Photodioden des okulografischen Systems gelangten, 5: LED-Leiste, auf der die visuellen Stimuli aufleuchteten, 6: Beißvorrichtung zur Stabilisierung des Kopfes, 7: Parallel geschaltetes Oszilloskop, 8: Computer, von dem aus die Stimuli gesteuert und die Daten der Augenbewegungs-Aufzeichnung gespeichert wurden.

Die Photodioden wandelten die unterschiedlichen Lichtintensitäten in Strom um. Die hervorgerufenen Stromflüsse ermöglichten die Umwandlung in ein Videosignal (Katz *et al.*

1987). Erfasst wurde hierbei die charakteristische Änderung des Reflexionsgrades am Übergang der inneren Iris zur Pupille. Anschließend erfolgte die elektronische Reduktion der gewonnenen Videodaten auf ein digitales Signal, die Weiterverarbeitung und Aufzeichnung durch einen nachgeschalteten Computer. Das Messprogramm EYEMAP (AMTech, Weinheim, Deutschland) erfasste als Augenposition die gemittelten Positionen der beiden inneren Irisränder. Während der gesamten Aufzeichnung konnte auf einem parallel geschalteten Oszilloskop die einwandfreie Erfassung der Irisränder kontrolliert werden.

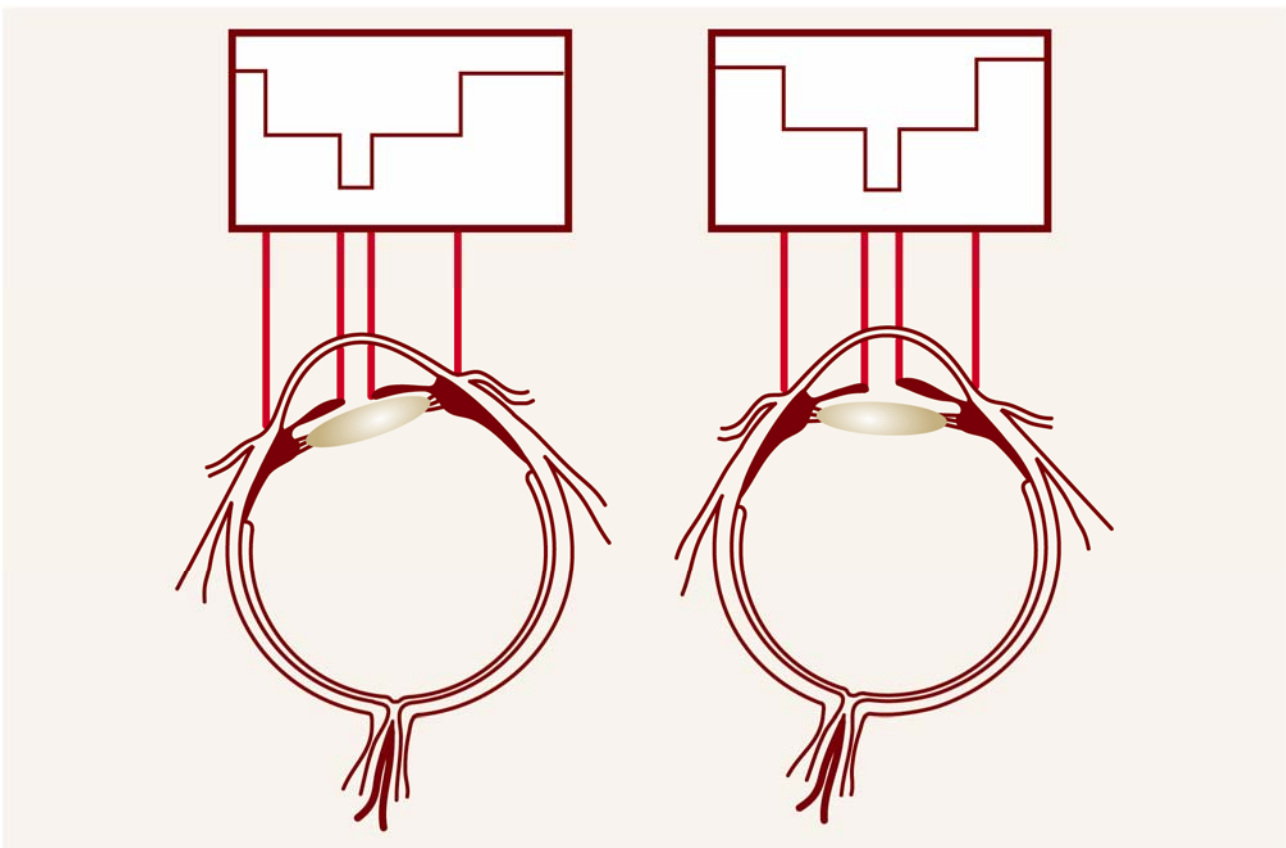


Abbildung 2

Bild im Oszilloskop bei optimaler Einstellung der Infrarotstrahlen auf die Pupille. Rote Linien symbolisieren die durch das Infrarotkolographiegerät emittierten Strahlen. Darüber die Reflexionsunterschiede der einzelnen okulären Medien: Pupille<Iris<Sklera (modifiziert nach Thömke 2001).

Die Aufzeichnungsfrequenz betrug 200Hz, die räumliche Auflösung $0,3^\circ$. Die Beziehung des Infrarotsignals zur jeweiligen Augenstellung ist bis zu etwa 20° linear, das heißt innerhalb dieses Bereiches herrscht eine direkt proportionale Beziehung zwischen tatsächlicher und aufgezeichneter Augenposition (Huber und Kömpf 1998). Durch einen

individuell angefertigten Beißabdruck, der in eine Halterung des Okulographiegerätes eingeschraubt war, wurde der Kopf, der zudem auf einer Kinnstütze ruhte, stabilisiert.

2.3.2 Sakkadische Paradigmen

Die Messungen fanden an zwei aufeinander folgenden Tagen zur gleichen Tageszeit statt. Nach einer kurzen Beschreibung des Ablaufs des jeweils folgenden sakkadischen Paradigmas fand für die Probanden am 1. Untersuchungstag ein Probedurchlauf ohne Aufzeichnung statt. Die Aufzeichnungen wurden in völliger Dunkelheit durchgeführt, um den Probanden keine Orientierung im Raum zu ermöglichen. Die drei Sakkadentypen wurden nach einem feststehenden Schema getestet. In bestimmten Abständen wurden Kalibrationsmessungen durchgeführt. Die Reflexsakkaden wurden in zwei experimentellen Blöcken mit einer dazwischen liegenden Kalibrationsmessung, die Gedächtnissakkaden in sechs Blöcken mit drei dazwischen liegenden Kalibrationen und die Antisakkaden genau wie die Reflexsakkaden in zwei Blöcken mit einer Kalibrationsmessung durchgeführt. Damit die Ergebnisse nicht durch Müdigkeit der Probanden beeinträchtigt wurden, lagen zwischen der Messung der unterschiedlichen Sakkaden-Paradigmen Pausen von 3 bis 5 Minuten, in denen das Licht angeschaltet wurde.

2.3.2.1 Reflexsakkaden

Innerhalb dieses Paradigmas mussten die Probanden reflexartig Sakkaden generieren und Augenbewegungen zu sich plötzlich verändernden Zielen durchführen. Es begann mit der Fixation eines zentralen Lichtpunktes bis zum Auftauchen eines peripheren Stimulus. Dieser war in Helligkeit, Farbgebung und Größe gleich dem zentralen Punkt und befand sich in einem unvorhersagbaren Abstand von 10° , $12,5^\circ$, 15° , $17,5^\circ$ oder 20° rechts oder links des zentralen Lichtpunktes. Die Probanden sollten sofort bei Erscheinen des peripheren Punktes so schnell und so präzise wie möglich eine Augenbewegung zu diesem Punkt durchführen. Die peripheren Stimuli wurden nacheinander für jeweils 1000ms in einer pseudorandomisierten Reihenfolge (für jeden Proband in identischer Weise) angeboten. Nach 2500-3500ms erschien der nächste periphere Zielpunkt.

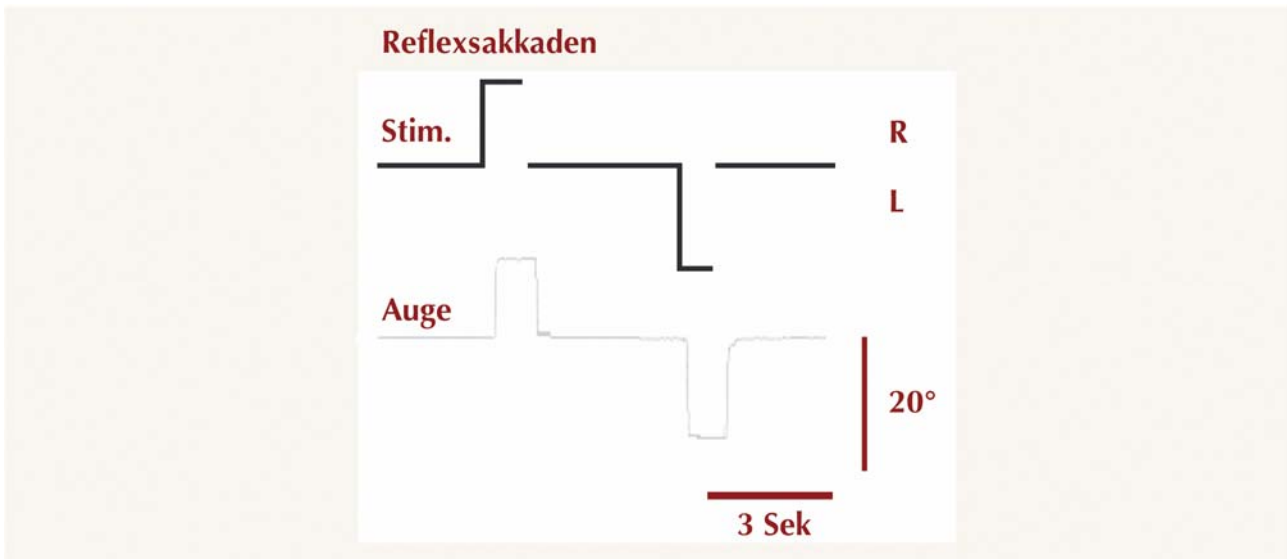


Abbildung 3

Reflexsakkaden-Paradigma

Die schwarze Linie zeigt das Verhalten des Stimulus. Grau ist eine Augenbewegungsaufzeichnung nach Infrarotokulographie wiedergegeben. R=Rechts, L=Links, Stim.=Stimulus

2.3.2.2 Gedächtnissakkaden

Die Probanden sollten einen sehr kurz aufleuchtenden (100ms) und deshalb nicht zu fixierenden Lichtpunkt peripher wahrnehmen und später im Dunkeln an die durch ihn markierte Stelle blicken. Zunächst leuchtete der zentrale Lichtpunkt, den der Proband fixierte. Es leuchtete dann zur gleichen Zeit kurz der periphere Punkt rechts oder links in 10°, 12,5°, 15°, 17,5° oder 20° Entfernung auf. Die Probanden wurden instruiert, während dieses kurzen Aufblinkens, den zentralen Punkt weiter zu fixieren. Erst wenn auch dieser nach weiteren 5000ms, der sogenannten Gedächtnisphase, erloschen war, sollten sie in völliger Dunkelheit so präzise wie möglich eine Augenbewegung zu jener Stelle ausführen, an der der periphere Lichtpunkt zu sehen gewesen war. Dorthin sollten die Probanden für 3000ms blicken, bis der zentrale Punkt wieder erschien, der bis zum Beginn der nächsten Gedächtnissakkade wie bei den Reflexsakkaden anschließend wieder für 2500-3500ms leuchtete.

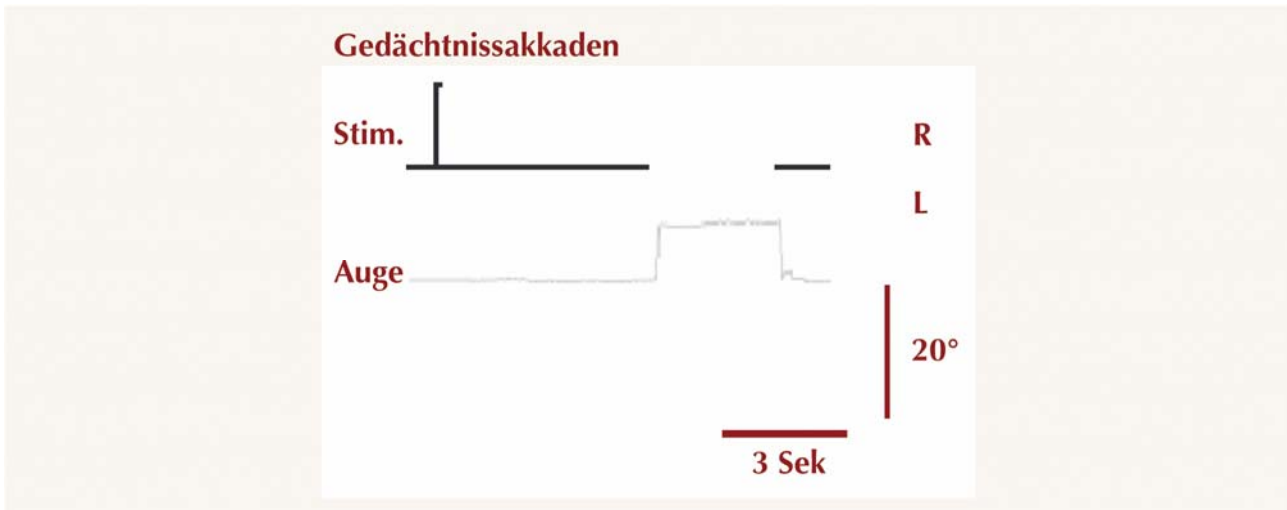


Abbildung 4

Gedächtnissakkaden-Paradigma

Die schwarze Linie zeigt das Verhalten des Stimulus. Grau ist eine Augenbewegungsaufzeichnung nach Infrarotokulographie wiedergegeben. R=Rechts, L=Links, Stim.=Stimulus

2.3.2.3 Antisakkaden

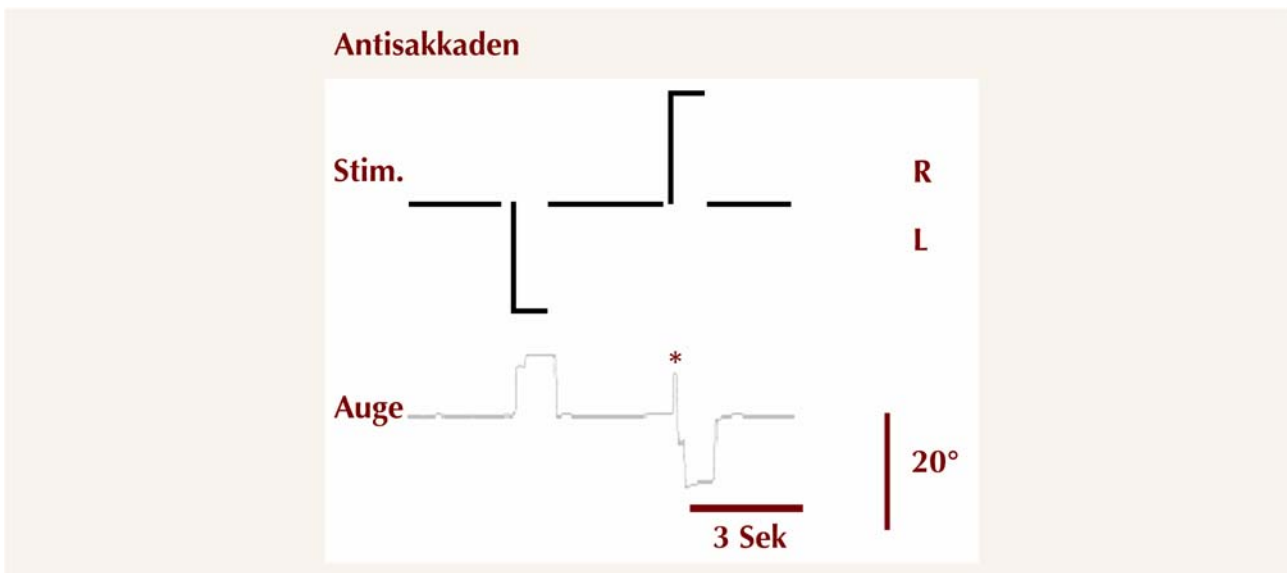


Abbildung 5

Antisakkaden-Paradigma

Die schwarze Linie zeigt das Verhalten des Stimulus. Grau ist eine Augenbewegungsaufzeichnung nach Infrarotokulographie wiedergegeben. Die Unterbrechungen der oberen Linie zeigen an, dass es sich hier um ein Gap-Paradigma handelt. Das Sternchen zeigt eine fehlgerichtete Sakkade. R=Rechts, L=Links, Stim.=Stimulus

Der Blick sollte in diesem Paradigma nicht den peripher aufleuchtenden Stimuli folgen, sondern in gleicher Entfernung zur Gegenrichtung geführt werden. Die Entfernung des peripheren Stimulus war bei den Antisakkaden durchgängig auf 20° festgelegt. Man spricht bei diesem Paradigma wie auch bei den Gedächtnissakkaden von willkürlichen Augenbewegungen. Zusätzlich war in diesem Ablauf ein so genannter „Gap“ eingebaut. Das heißt, es folgte nach Erlöschen des anfänglich aufleuchtenden Fixationspunktes nicht wie im oben beschriebenen Reflexsakkaden-Paradigma unmittelbar der periphere Stimulus, sondern es wurde eine Dunkelphase von 200ms dazwischengeschaltet, in der die Fixation vom zentralen Fixationspunkt extern gelöst wurde.

2.4 Datenanalyse

2.4.1 Auswertung der Sakkadenaufzeichnungen

Die Sakkaden wurden am Bildschirm vermessen und ihre Parameter bestimmt. Per definitionem mussten die Augenbewegungen eine Amplitude von mindestens 0,5° aufweisen, um als Sakkade zu gelten. Als Amplitudenwert wurde jeweils die erste Exzentrizität gewertet, bei der sich das Auge für 100ms in einer stabilen Position befand. Die Anfangsgeschwindigkeit, von der an eine Augenbewegung als Sakkade bezeichnet wurde, war mit $>35^\circ/\text{sek}$ festgelegt (Leigh und Zee 1999, Pierrot-Deseilligny *et al.* 1991a, b). Zur genauen Quantifizierung der Reflexsakkaden wurde die Auswertung der Sakkade direkt nach Aufleuchten des peripheren Stimulus ausgewählt. An diesen Sakkaden wurden Amplituden, Reaktionszeiten vom Aufleuchten des Stimulus bis zum tatsächlichen Beginn der Sakkade (Latenzen) und Maximalgeschwindigkeiten innerhalb der Augenbewegung einer ganzen Sitzung gemessen. Im Gedächtnissakkaden-Paradigma wurde die erste Sakkade nach dem Ausschalten des zentralen Fixationspunktes, also nach Ende der Gedächtnisphase analysiert. Hier wurden ebenfalls die Latenzen, die Geschwindigkeiten und die Amplituden gemessen. Wurden während der Gedächtnisphase bereits verfrühte, d. h. antizipatorische Sakkaden ausgeführt, wurde die nachfolgende Sakkade nach Erlöschen des Fixationspunktes nicht in die Auswertung miteinbezogen. Diese antizipatorischen Sakkaden wurden, wenn sie den oben angegebenen Bedingungen für eine Sakkade entsprachen, separat als Fehler gezählt. Im Antisakkaden-Paradigma wurden lediglich die Latenzen und die Fehlerrate der ausgeführten Sakkaden bestimmt.

Als Fehler wurden Sakkaden gewertet, die nicht dem Paradigma entsprechend in Gegenrichtung, sondern zum Stimulus hin ausgeführt wurden. Die Präzision der Sakkaden wurde durch den Gain ausgedrückt (Quotient: tatsächlich erreichte Amplitude/vorgegebene Exzentrizität). Bei einem Gain von „1“ wurde die Sakkade optimal ausgeführt. Ein Gain „>1“ beschrieb eine über die vorgegebene Exzentrizität hinausgehende Sakkade (Hypermetrie). Entsprechend bezeichnete ein Gain „<1“ eine Sakkade, die die vorgegebene Exzentrizität nicht erreicht hatte (Hypometrie). Um die Abweichung von einem optimalen Gainwert von 1,0 zu beschreiben, ergeben sich zwei Möglichkeiten. Verminderungen in der Präzision können sich entweder in einer durchgängigen Hypo- respektive Hypermetrie (Veränderungen des durchschnittlichen Gains) oder durch eine veränderte Streuung um den mittleren Gain (Veränderung der Gain-Streuung) ausdrücken. Ersteres lässt sich als Systematischer, zweiteres als Variabler Fehler bezeichnen (Ploner *et al.* 1998, Ploner *et al.* 1999a). Behaviorale Studien am Menschen und Makaken sprechen dafür, dass diesen beiden Fehlertypen unterschiedliche neuronale Verarbeitungsmuster zugrunde liegen (White *et al.* 1994, Ploner 1999a). Um Artefakte durch mögliche Lageveränderungen des Kopfes auszuschließen, wurden innerhalb der Aufzeichnungssitzung, wie bereits erwähnt, mehrfach Kalibrationsmessungen durchgeführt. Dabei handelte es sich um Reflexsakkaden, wie sie auch in der eigentlichen Aufzeichnung verwendet wurden, und zwar immer jeweils eine Sakkade nach rechts und links in einer Exzentrizität von 15°. Das aktuelle Infrarotsignal konnte während der Augenbewegungsmessung auf einem Oszilloskop verfolgt werden. Hierdurch ließ sich ständig kontrollieren, ob die Reflexion des Infrarotsignals optimal eingestellt war. War dies nicht der Fall, wurden Wiederholungen des jeweiligen Blockes durchgeführt.

2.4.2 Statistische Auswertung

Die Parameter der Sakkaden wurden für jeden Probanden einzeln bestimmt. Zur weiteren Bearbeitung wurden die Daten nach der oben beschriebenen Auswertung am Bildschirm in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft Corporation, USA) übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte unter Anwendung von SPSS for Windows© und in Bezugnahme auf Sachs 1999. Für okulomotorische Daten gilt als gesichert, dass zumindest Latenzen keiner Normalverteilung unterliegen (Becker 1989). Für den Gain, Geschwindigkeiten und Latenzen aller drei sakkadischen Paradigmen wurde aus diesem

Grund und wegen der geringen Anzahl der Versuchsdurchläufe mit einer nicht-parametrischen Verteilung gerechnet. Bei allen drei Paradigmen wurde deshalb der Median zur Beschreibung der mittleren Sakkaden-Parameter verwendet. Es ließen sich in allen getesteten Parametern der Sakkaden keine signifikanten Unterschiede zwischen rechts- und linksgerichteten Sakkaden feststellen. Demzufolge wurden die Werte beider Hemifelder für jeden Probanden gepoolt. Zur Analyse der Geschwindigkeiten der Reflexsakkaden und der Gedächtnissakkaden wurden die Maximalgeschwindigkeiten der Sakkaden eines Probanden gegen die zugehörigen Amplituden aufgetragen. Anschließend wurde für jeden Probanden eine Regressionsanalyse unter der Annahme einer exponentiellen Beziehung der beiden Variablen durchgeführt. Zur Anwendung kam hierbei die Formel:

$$\text{sakkadische Maximalgeschwindigkeit} = V_{\max} \times (1 - e^{-\text{Amplitude}/C})$$

V_{\max} entspricht der asymptotischen Maximalgeschwindigkeit und C ist eine Konstante, die die Krümmung der Regressionskurve beschreibt (Leigh und Zee 1999). Zur Beschreibung der Gain-Streuung wurden Interquartilsabstände verwendet (Ploner *et al.* 1998, 1999a). Der Anteil der Fehler und Antizipationen wurde der Gesamtzahl der Versuchsdurchläufe gegenübergestellt. Die Messdaten des 2. Tages (ohne THC) des 3. Tages (mit THC) wurden mit dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummen-Test auf signifikante Unterschiede geprüft. Subjektives Rauschempfinden und Plasmaspiegel von THC, OH-11-THC und THC-COOH wurden mittels der Varianz-Analyse nach Friedmann und dem Wilcoxon-Rangsummen-Test analysiert. Für die Korrelationsanalyse wurde der Spearman'sche Korrelationskoeffizient verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Subjektives Rauschempfinden und Plasmaspiegel von THC und THC-Metaboliten

Das mittlere subjektive Rauschempfinden war jeweils zu Beginn der Augenbewegungsaufzeichnung am höchsten. Bei der Bestimmung des Rauschzustandes 24 Stunden nach

THC-Einnahme, gaben alle Probanden den Wert 0 an. Eine Probandin durchlebte ein ca. 30 Minuten andauerndes unangenehmes Angstgefühl, das jedoch völlig reversibel verlief.

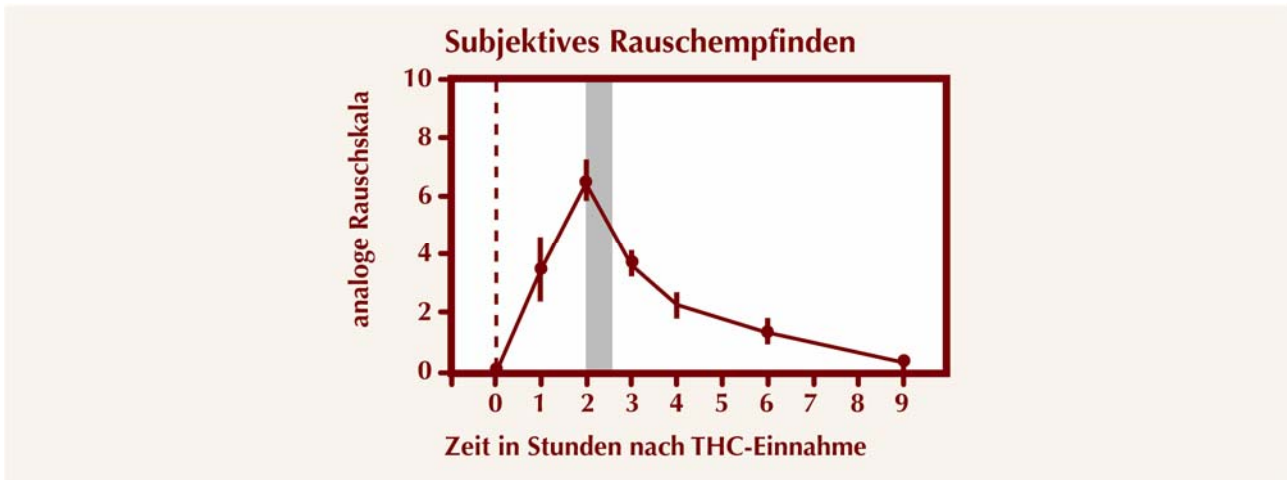


Abbildung 6

Gezeigt ist der Grad des subjektiven Rauschempfindens auf einer Skala von 0-10, der vor THC-Einnahme und jeweils 1, 2, 3, 4, 6 und 9 Stunden nach THC-Einnahme von den Probanden angegeben wurde. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an. Grau ist der Zeitraum markiert, in dem die Augenbewegungen aufgezeichnet wurden. Es sind die gemittelten Werte aller Probanden wiedergegeben.

In Abbildungen 7, 8 und 9 sind die Änderungen im Verlauf der Plasmaspiegel des THC und zweier wichtiger THC-Metabolite dargestellt. Korrelationsanalysen zwischen den individuellen Plasmaspiegeln von THC, 11-OH-THC und THC-COOH und dem individuellen subjektiven Rauschempfinden 2 Stunden nach der THC-Einnahme ergaben p-Werte von $p \geq 0,16$, so dass hier nicht von einer Wechselbeziehung ausgegangen werden kann.

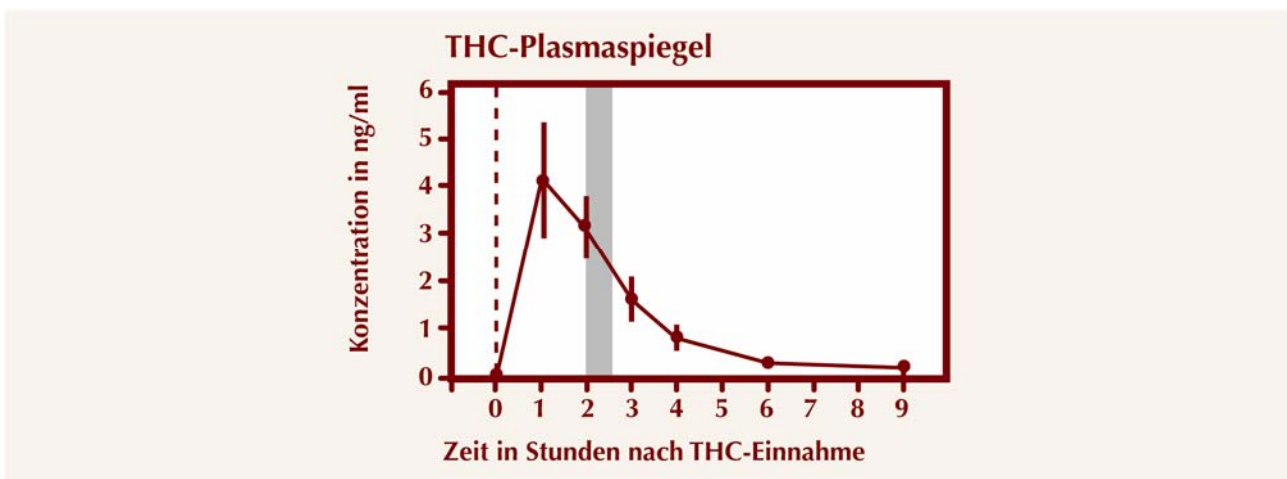


Abbildung 7

Veränderungen des THC-Spiegels kurz vor und 1, 2, 3, 4, 6, und 9 Stunden nach THC-Einnahme. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes wieder. Grau ist der Zeitraum markiert, in dem die Augenbewegungen aufgezeichnet wurden. Es sind die gemittelten Werte aller Probanden wiedergegeben. ng/ml=Nanogramm/Milliliter

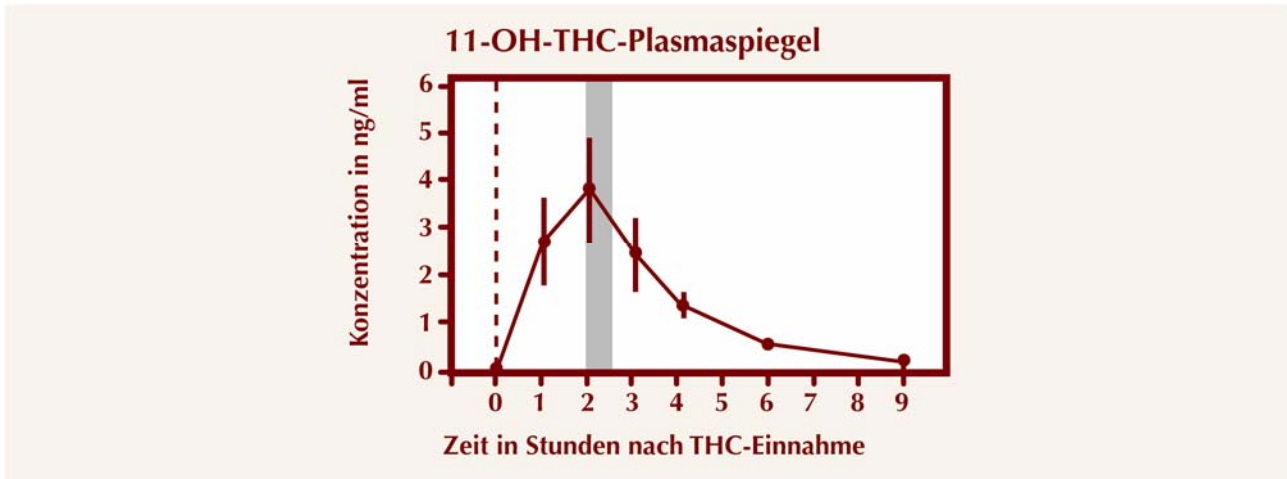


Abbildung 8

Veränderungen des 11-OH-THC-Spiegels kurz vor und 1, 2, 3, 4, 6, und 9 Stunden nach THC-Einnahme. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes wieder. Grau ist der Zeitraum markiert, in dem die Augenbewegungen aufgezeichnet wurden. Es sind die gemittelten Werte aller Probanden wiedergegeben. ng/ml=Nanogramm/Milliliter

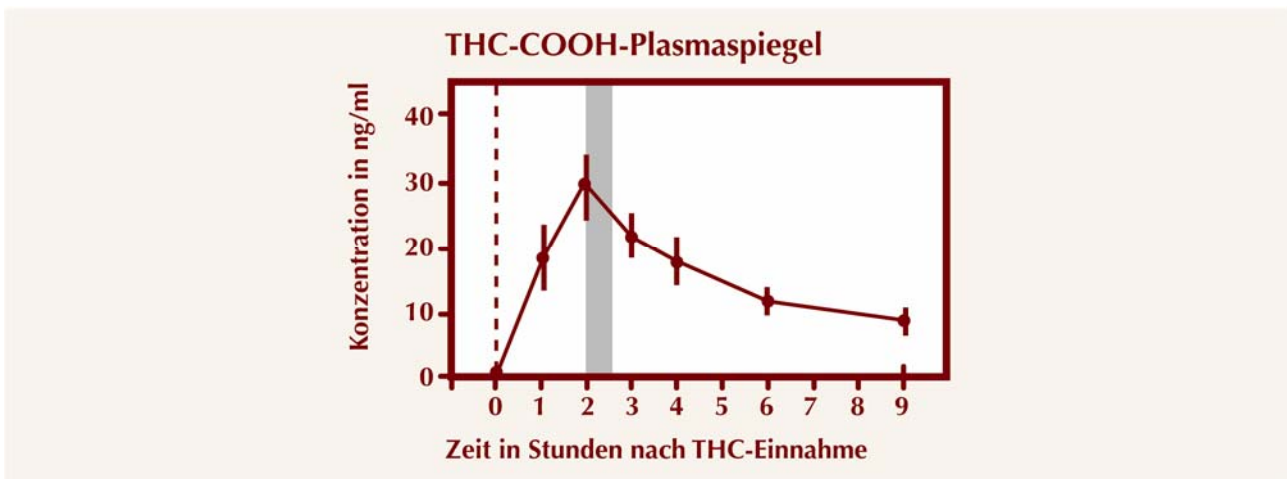


Abbildung 9

Veränderungen des THC-COOH-Spiegels kurz vor und 1, 2, 3, 4, 6, und 9 Stunden nach THC-Einnahme. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes wieder. Grau ist der Zeitraum markiert, in dem die Augenbewegungen aufgezeichnet wurden. Es sind die gemittelten Werte aller Probanden wiedergegeben. ng/ml=Nanogramm/Milliliter

Für alle signifikanten Ergebnisse (Latenzen der Reflexsakkaden, durchschnittlicher Gain und Gain-Streuung der Gedächtnissakaden, Antizipationen der Gedächtnissakaden und Fehler der Antisakkaden) wurden die individuellen Unterschiede zwischen THC und Kontrollbedingungen berechnet. Keine dieser Variablen korrelierte signifikant mit dem subjektiven Rauschempfinden oder mit den Plasmaspiegeln von THC oder 11-OH-THC 2 Stunden nach der THC-Einnahme ($p \geq 0,1$ für alle Korrelationsanalysen).

3.2 Resultate der Augenbewegungsaufzeichnungen

3.2.1 Reflexsakkaden

Die Betrachtung der okulomotorischen Ergebnisse zeigte, dass sich einige Parameter signifikant von Kontrollbedingung zu THC-Bedingung unterschieden, während andere nahezu unbeeinflusst blieben. Bei den Reflexsakkaden fand sich eine geringfügige aber signifikante Verlängerung der Latenzen unter THC-Bedingung (Mittelwert unter Kontrollbedingung $200\text{ms} \pm 7,2$ Standardfehler des Mittelwertes (SE), Mittelwert unter THC-Bedingung $214\text{ms} \pm 6,4$ SE, $p=0,008$). Stellte man die Geschwindigkeiten der Reflexsakkaden unter Kontrollbedingung denen unter THC-Bedingung gegenüber, so zeigte sich nach der Regressionsanalyse kein signifikanter Unterschied in der asymptotischen Maximalgeschwindigkeit (Mittelwert unter Kontrollbedingung: $462 \text{ Grad/sek} \pm 17,5$ SE, Mittelwert unter THC-Bedingung: $469 \text{ Grad/sek} \pm 23,1$ SE, $p=0,88$).

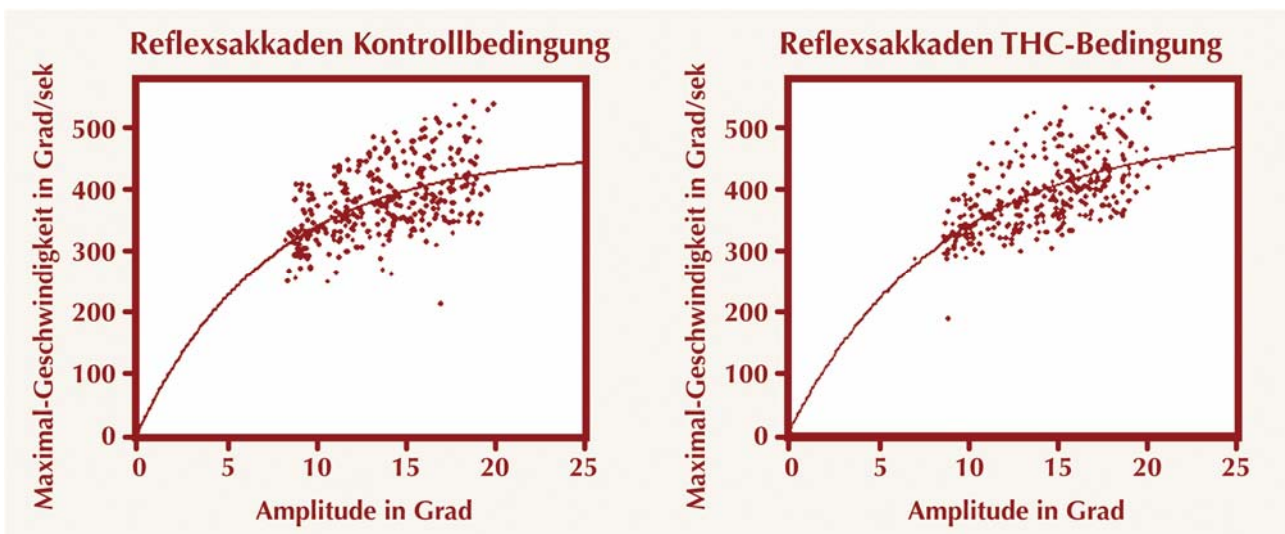


Abbildung 10

Beziehung zwischen sakkadischer Amplitude und Maximalgeschwindigkeit der Reflexsakkaden unter Kontroll- und THC-Bedingung. Die Punkte repräsentieren individuelle Sakkaden aller Probanden. Die Näherungskurve wurde unter Annahme eines exponentiellen Verhältnisses zwischen beiden Variablen berechnet, die einer progressiven Sättigung in Richtung einer asymptotischen Maximalgeschwindigkeit unterliegt.
 $\text{Grad/sek} = \text{Grad/Sekunde}$

Auch die Amplituden zeigten unter beiden Bedingungen keine signifikanten Unterschiede. Die Amplituden-Konstante betrug unter Kontrollbedingung im Mittel $7,38 \pm 0,45$ SE und unter THC-Bedingung $8,03 \pm 0,45$ SE ($p=0,64$). Hieraus ließ sich folgern, dass Reflexsakkaden unter THC-Einfluß nicht verlangsamt sind. Bezüglich der Präzision der Reflexsakkaden ließ sich ebenfalls kein statistischer Unterschied (durchschnittlicher Gain:

$p=0,2$; Gain-Streuung: $p=0,062$). Die Reflexsakkaden wiesen in beiden Konditionen eine leichte Hypometrie auf, die nach Leigh und Zee (1999) als Normalbefund gewertet werden kann.

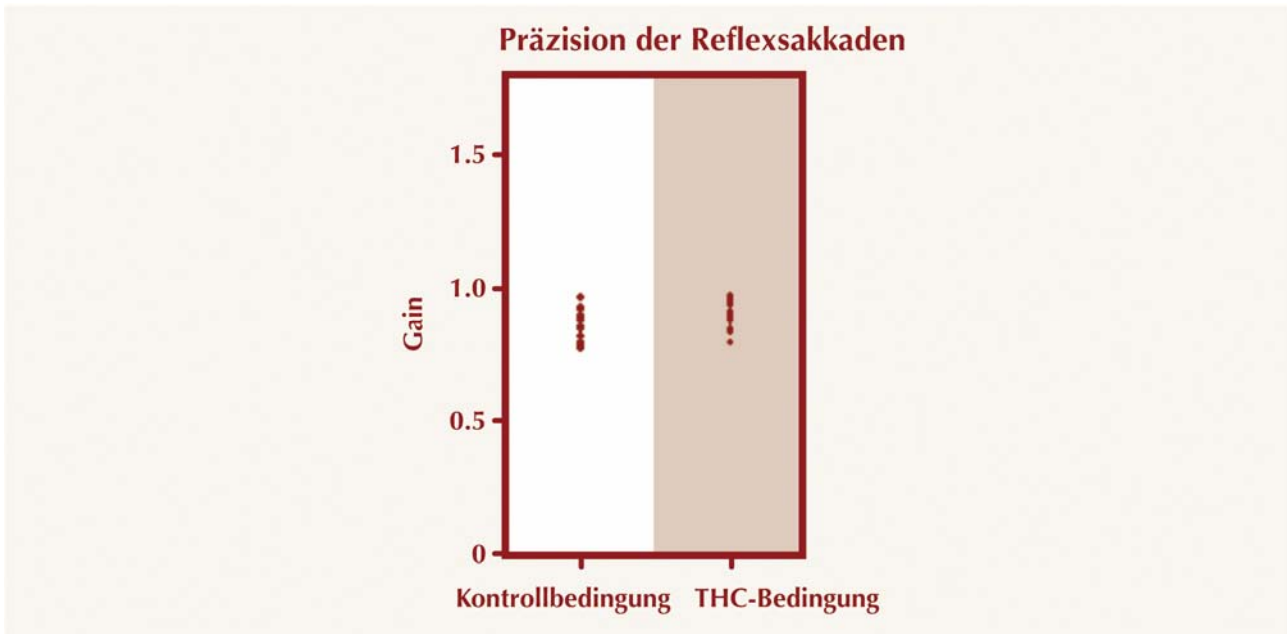


Abbildung 11
Beeinflussung des Gains nach THC-Einnahme. Diese Darstellung zeigt die Ergebnisse nach rechts gerichteter Sakkaden eines Probanden. Die Punkte repräsentieren individuelle Sakkaden.

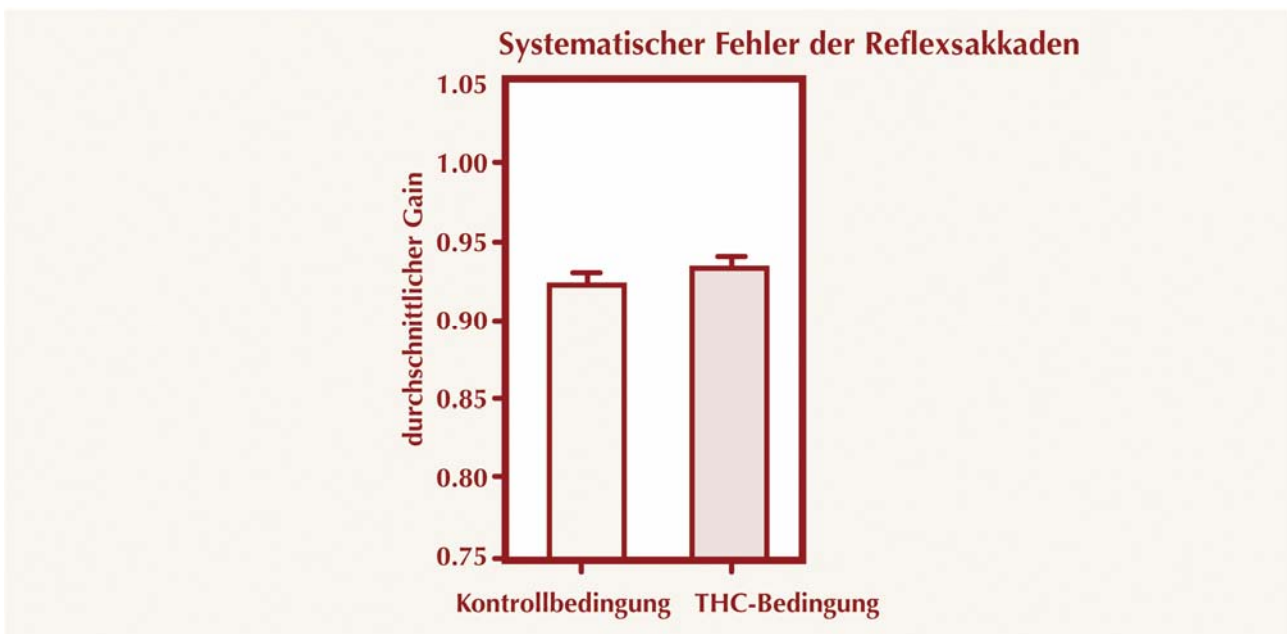


Abbildung 12
Gezeigt sind die Mittelwerte aller Probanden und der Standardfehler des Mittelwertes.

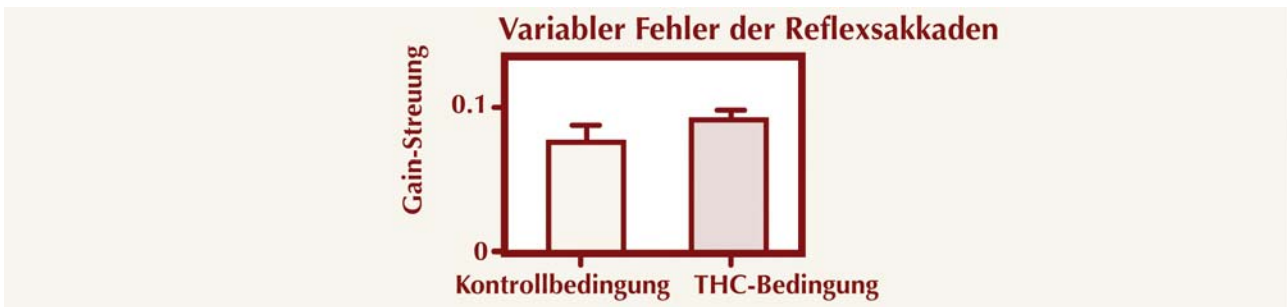


Abbildung 13
Gezeigt sind die Mittelwerte aller Probanden und der Standardfehler des Mittelwertes.

3.2.2 Gedächtnissakkaden

Im Gegensatz zu den Latenzen der Reflexsakkaden ließ sich bei den Gedächtnissakkaden keine Verlängerung der Latenz feststellen. Diese waren eher etwas kürzer, aber nicht signifikant. Der Mittelwert betrug unter Kontrollbedingung $311\text{ms} \pm 15,3 \text{ SE}$, unter THC-Bedingung $301\text{ms} \pm 13,3 \text{ SE}$ ($p=0,31$). Auch bei den Gedächtnissakkaden ließ sich kein Unterschied in der Geschwindigkeit der Sakkaden feststellen. Die asymptotische Maximalgeschwindigkeit nach Regressionsanalyse und Mittelung aller Probanden betrug unter Kontrollbedingung: $339 \text{ Grad/sek} \pm 19,0 \text{ SE}$ und unter THC-Bedingung: $330 \pm 16,7 \text{ SE}$ ($p=0,48$). Die Amplituden-Konstante betrug nach Mittelung aller Probanden für die Kontrollbedingung $7,14 \pm 0,88 \text{ SE}$ und für die THC-Bedingung: $7,07 \pm 0,74 \text{ SE}$ ($p=0,58$).

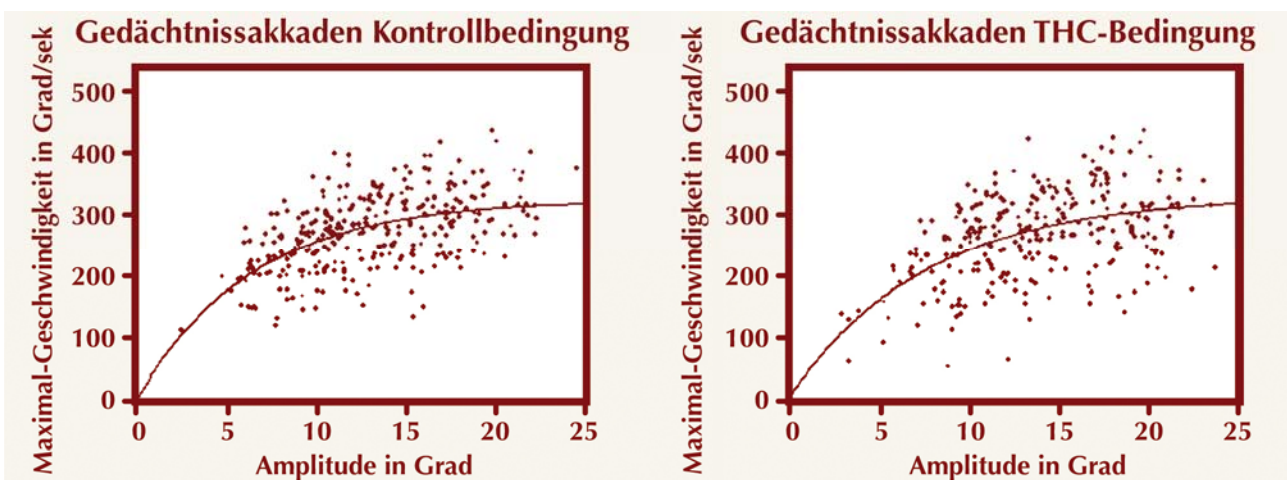


Abbildung 14
Beziehung zwischen sakkadischer Amplitude und Maximalgeschwindigkeit der Gedächtnissakkaden unter Kontroll- und THC-Bedingung. Die Punkte repräsentieren individuelle Sakkaden aller Probanden. Die Näherungskurve wurde unter Annahme eines exponentiellen Verhältnisses zwischen beiden Variablen berechnet, die einer progressiven Sättigung in Richtung einer asymptotischen Maximalgeschwindigkeit unterliegt. Grad/sek=Grad/Sekunde

Allerdings ließen sich bei den Gedächtnissakkaden im Unterschied zu den Reflexsakkaden signifikante Veränderungen bei der Präzision feststellen. Der durchschnittliche Gain und die Gain-Streuung veränderten sich beide signifikant gegenüber der Kontrollbedingung mit $p=0,041$ für den durchschnittlichen Gain und $p=0,019$ für die Gain-Streuung. Es ergaben sich bei Ausführung der Gedächtnissakkaden unter THC-Einfluß Sakkaden, die weniger hypometrisch waren als die Reflexsakkaden. Es wurde deutlich, dass ein signifikanter Effekt von THC auf die Präzision von Sakkaden nur bei Ausführung von Gedächtnissakkaden und nicht bei Reflexsakkaden auftrat. Die Betrachtung der antizipierten Sakkaden ergab eine signifikante Zunahme unter THC-Bedingung gegenüber Kontroll-Bedingung ($p=0,011$).

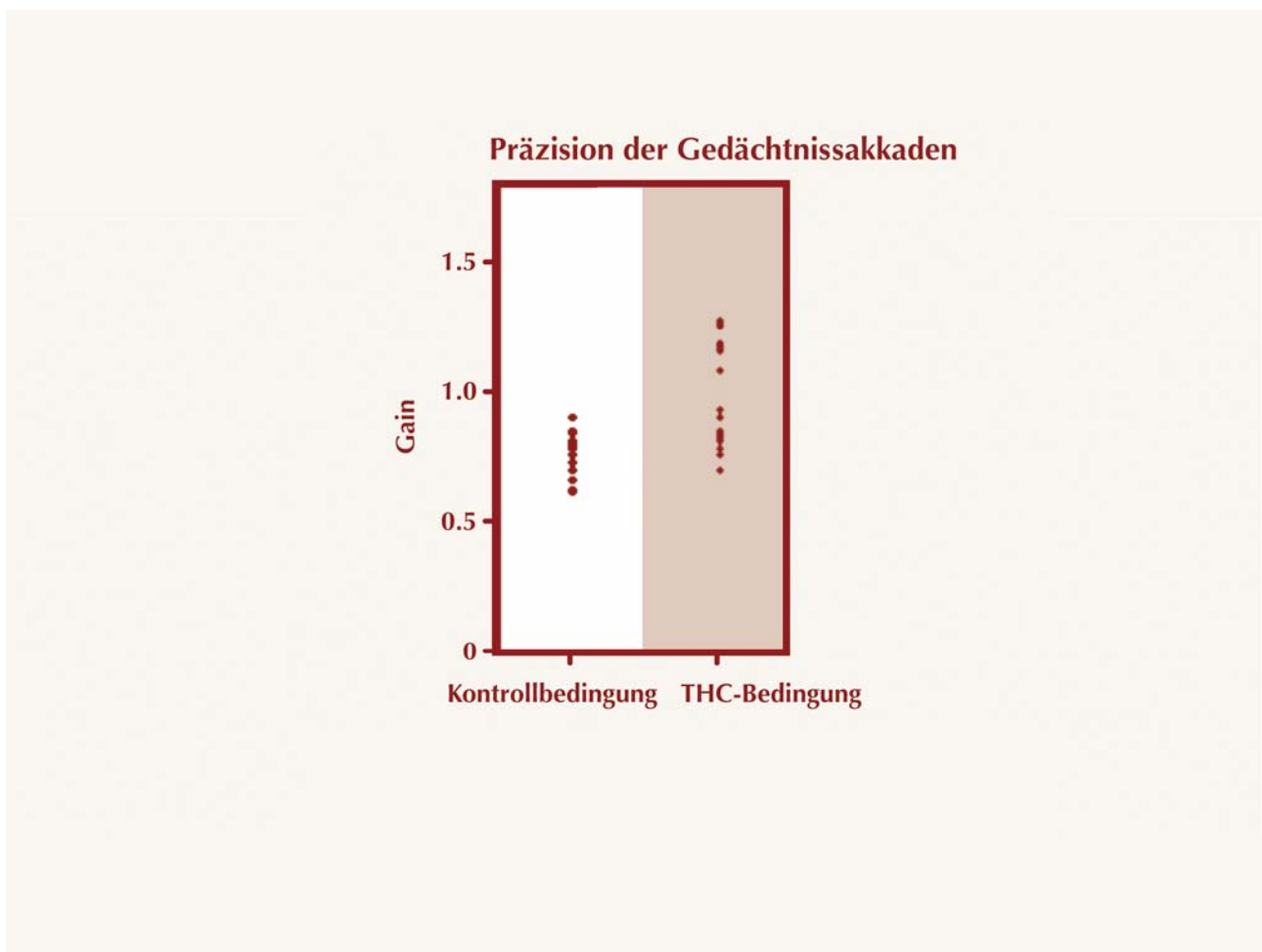


Abbildung 15

Beeinflussung des Gains nach THC-Einnahme. Diese Darstellung zeigt die Ergebnisse rechtsgerichteter Sakkaden eines Probanden. Die Punkte repräsentieren individuelle Sakkaden.

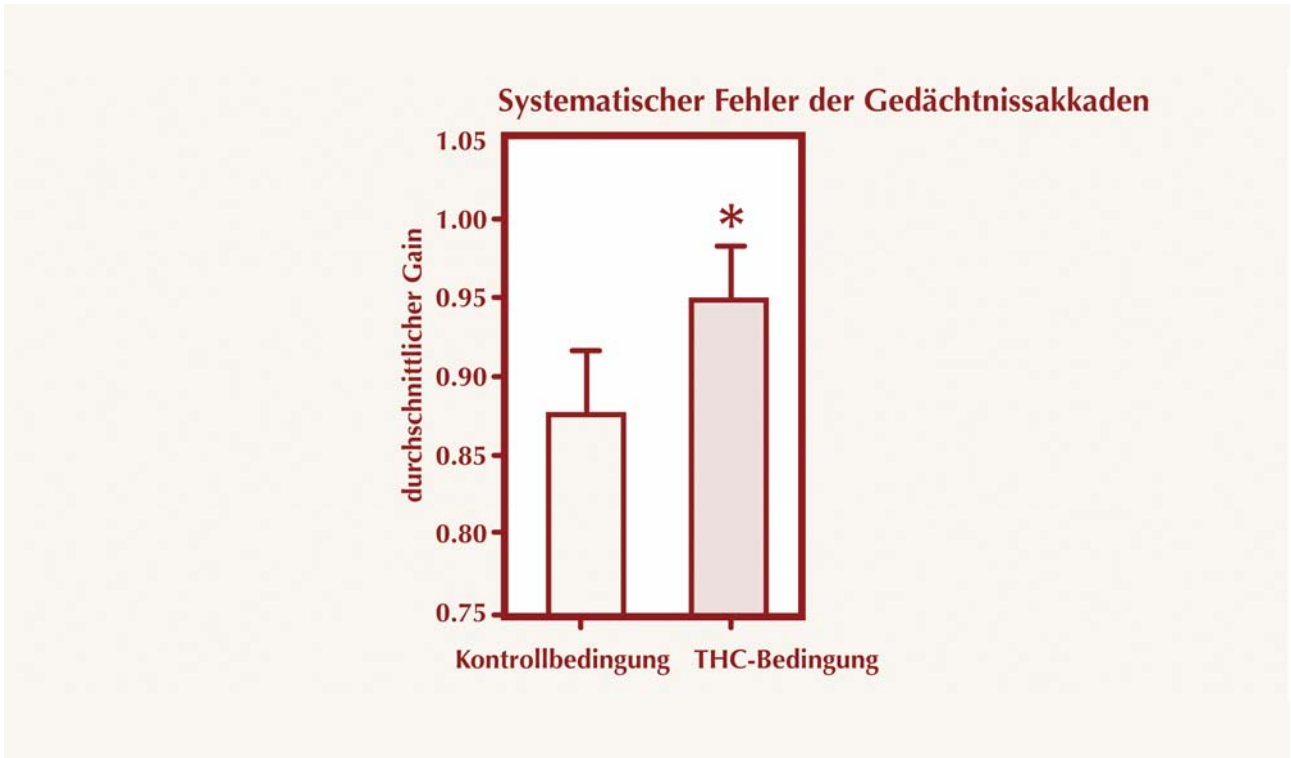


Abbildung 16

Gezeigt sind die Mittelwerte aller Probanden und der Standardfehler des Mittelwertes. Das Sternchen kennzeichnet signifikante Ergebnisse mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

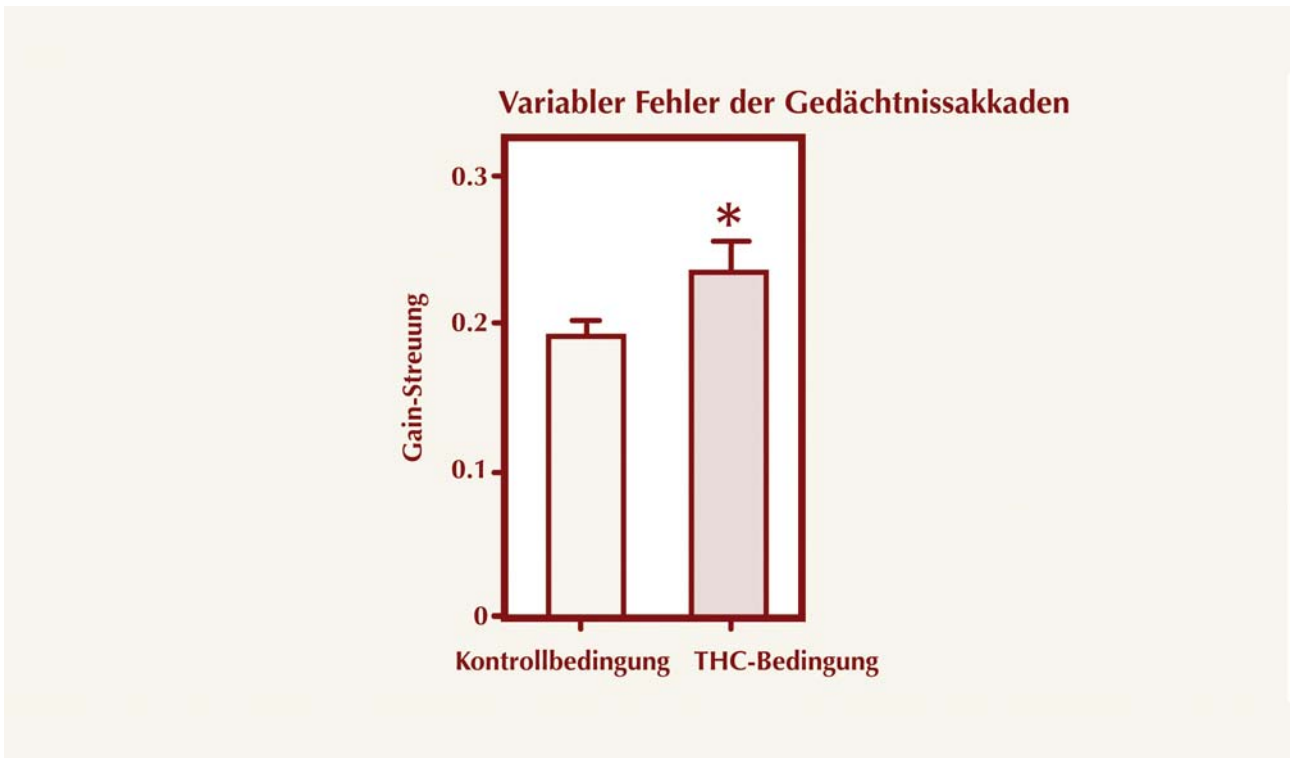


Abbildung 17

Gezeigt sind die Mittelwerte aller Probanden und der Standardfehler des Mittelwertes. Das Sternchen kennzeichnet signifikante Ergebnisse mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

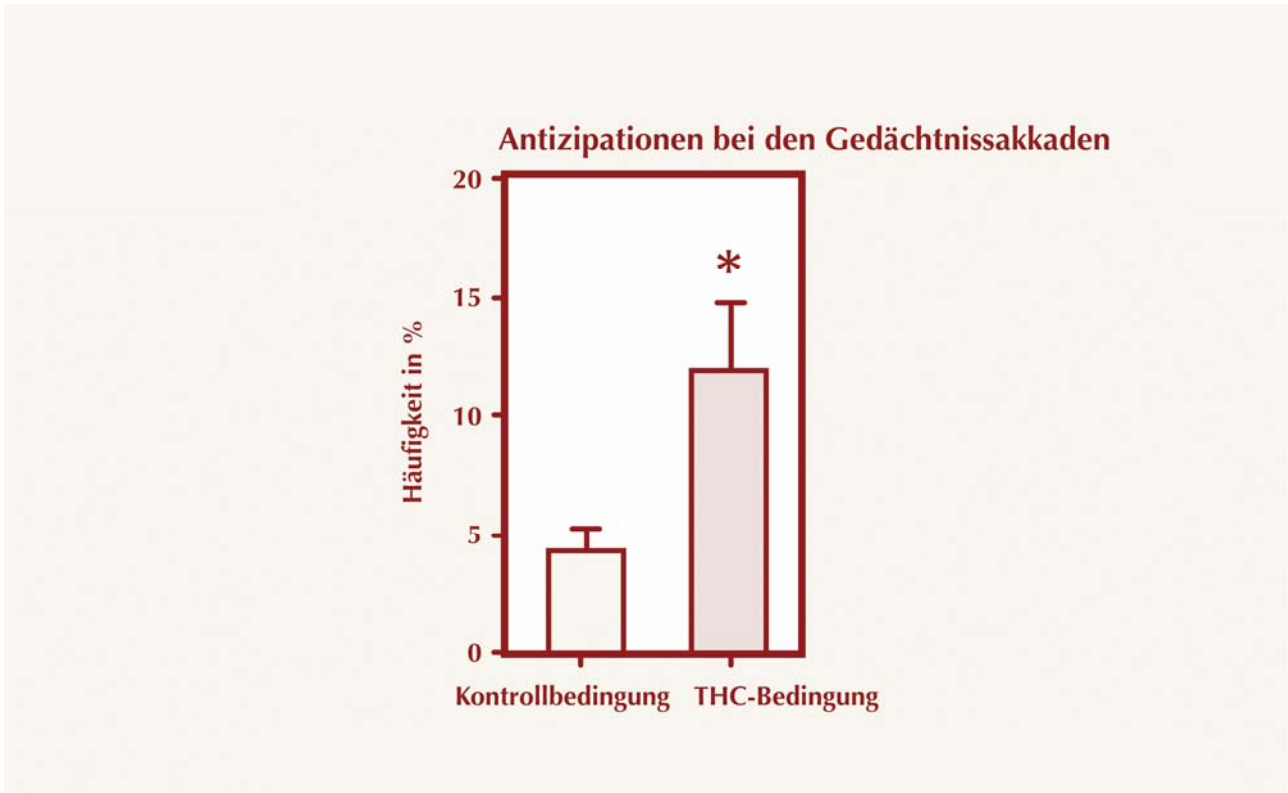


Abbildung 18

Die Antizipationen sind als prozentualer Anteil aller ausgeführten Sakkaden angegeben. Außerdem ist der Standardfehler des Mittelwertes dargestellt. Das Sternchen kennzeichnet signifikante Ergebnisse mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

3.2.3 Antisakkaden

Im Antisakkaden-Paradigma wurden die Latenzen und die fehlgerichteten Sakkaden gemessen. Bei den Latenzen der Antisakkaden ließ sich zunächst eine signifikante Verkürzung nachweisen. In einer weiteren Untersuchung anhand einer Kontrollgruppe, die Antisakkaden ohne Einnahme von THC durchführte, konnte gezeigt werden, dass es sich vermutlich um einen Lerneffekt handelte. Die Rate der fehlgerichteten Sakkaden, also die Sakkaden, die zum Stimulus hin ausgeführt wurden und nicht wie verlangt in die Gegenrichtung, stieg ähnlich den antizipatorischen Sakkaden im Gedächtnissakkaden-Paradigma signifikant mit $p = 0,008$ an.

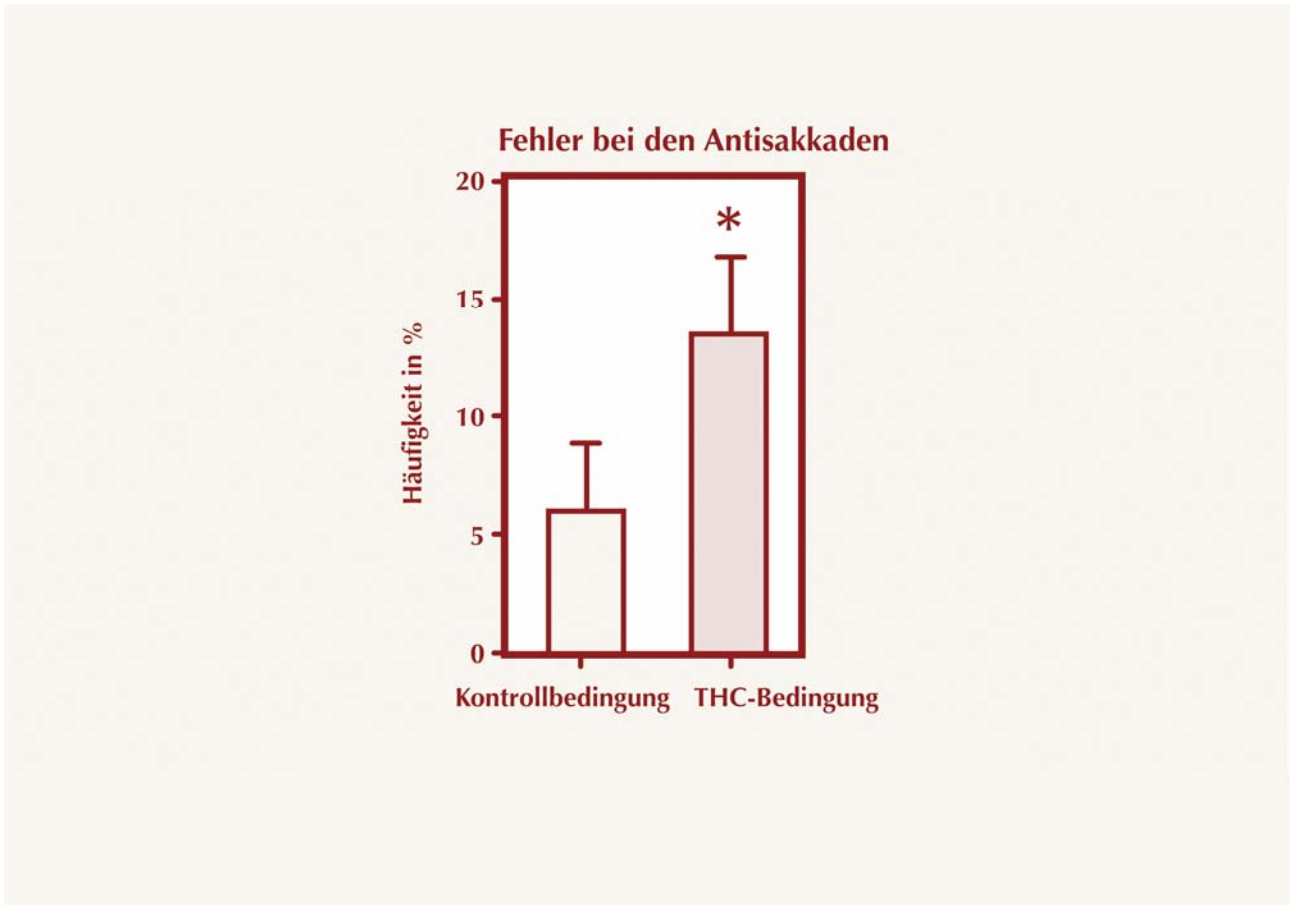


Abbildung 19

Die Fehler der Antisakkaden werden als prozentualer Anteil aller ausgeführten Sakkaden angegeben. Außerdem ist der Standardfehler des Mittelwertes dargestellt. Das Sternchen kennzeichnet signifikante Ergebnisse mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Experimente zeigten, dass sich unter THC-Bedingung einige der untersuchten sakkadischen Parameter im Vergleich zur Kontrollbedingung signifikant veränderten, wohingegen andere unbeeinflusst blieben. Bei den Reflexsakkaden ließ sich eine geringe, aber signifikante Zunahme der Latenzen unter THC-Bedingung beobachten. Es traten keine Veränderungen des Verhältnisses der Sakkaden-Amplitude zur Maximalgeschwindigkeit und keine Veränderungen hinsichtlich der Präzision auf. Im Gedächtnissakkaden-Paradigma kam es unter der THC-Bedingung im Gegensatz zum Reflexsakkaden-Paradigma nicht zu einer Verlängerung der Latenzen. Das Verhältnis der Sakkaden-

Amplitude zur Maximalgeschwindigkeit blieb auch bei den Gedächtnissakkaden unbeeinflusst. Allerdings zeigte sich eine Veränderung in der Präzision. Und zwar veränderten sich der durchschnittliche Gain und die Gain-Streuung signifikant gegenüber der Kontrollbedingung. Gedächtnissakkaden unter THC-Einfluss waren deutlich weniger hypometrisch. Antizipationen der Gedächtnissakkaden traten in der THC-Bedingung signifikant häufiger auf als in der Kontrollbedingung. Im Antisakkaden-Paradigma stieg die Rate der fehlgerichteten Sakkaden signifikant an. Dass einzelne Parameter signifikante Veränderungen aufwiesen spricht dafür, dass bestimmte neuronale Substrate durch THC selektiv beeinflussbar sind.

4.2 Latenzen der Reflex- und Gedächtnissakkaden

Sakkadische Latenzen resultieren aus einer Vielzahl von visuellen, attentionalen und prämotorischen Prozessen. Bei der Generierung von sakkadischen Augenbewegungen steht in der Regel das Wahrnehmen eines Sinnesreizes an erster Stelle. In diesem Fall das Auftauchen eines Sehobjektes in der Peripherie des Gesichtsfeldes in Form eines Lichtpunktes. Dieser Reiz erreicht über die zentrale Sehbahn den visuellen Kortex. Anschließend wird unter Beteiligung verschiedener neuronaler Bahnen und Strukturen, je nach Sakkaden-Typ, eine reaktive Augenbewegung programmiert, die schließlich durch die zuständigen motorischen Hirnnervenkerne der Augenmuskeln im Hirnstamm eingeleitet wird. Störungen der Latenzen im Bereich der visuellen Verarbeitung durch THC lassen sich ausschließen, da die Latenzen aller Sakkadentypen hätten betroffen sein müssen. Neben der visuellen Verarbeitung der Sinnesreize gehen die Vorbereitungen für sakkadische Augenbewegungen auch mit einer Verschiebung der Aufmerksamkeit einher, die beim Wahrnehmen eines neuen Sinnesreizes erfolgt. Dabei wird ein typisches Muster an Hirnbereichen aktiviert (Corbetta *et al.* 1998, Perry und Zeki 2000). Für räumlich-visuelle Aufmerksamkeitsverschiebung und Sakkaden-Programmierung lassen sich in bildgebenden Verfahren, mit Darstellung der Gehirnaktivität überlappende anatomische Strukturen sichtbar machen. Diese Prozesse scheinen eng miteinander in Beziehung zu stehen. Sowohl bei Aufmerksamkeitsverschiebung als auch bei der Programmierung von Sakkaden werden folgende Hirnregionen aktiviert: prämotorische Regionen für Sakkaden wie das frontale Augenfeld (frontal eye field, FEF) für willkürliche Sakkaden, der

intraparietale Sulcus (IPS) für Reflexsakkaden, Regionen im präfrontalen und parietalen Assoziationskortex und die Basalganglien (Corbetta *et al.* 1998, Gitelman *et al.* 1999).

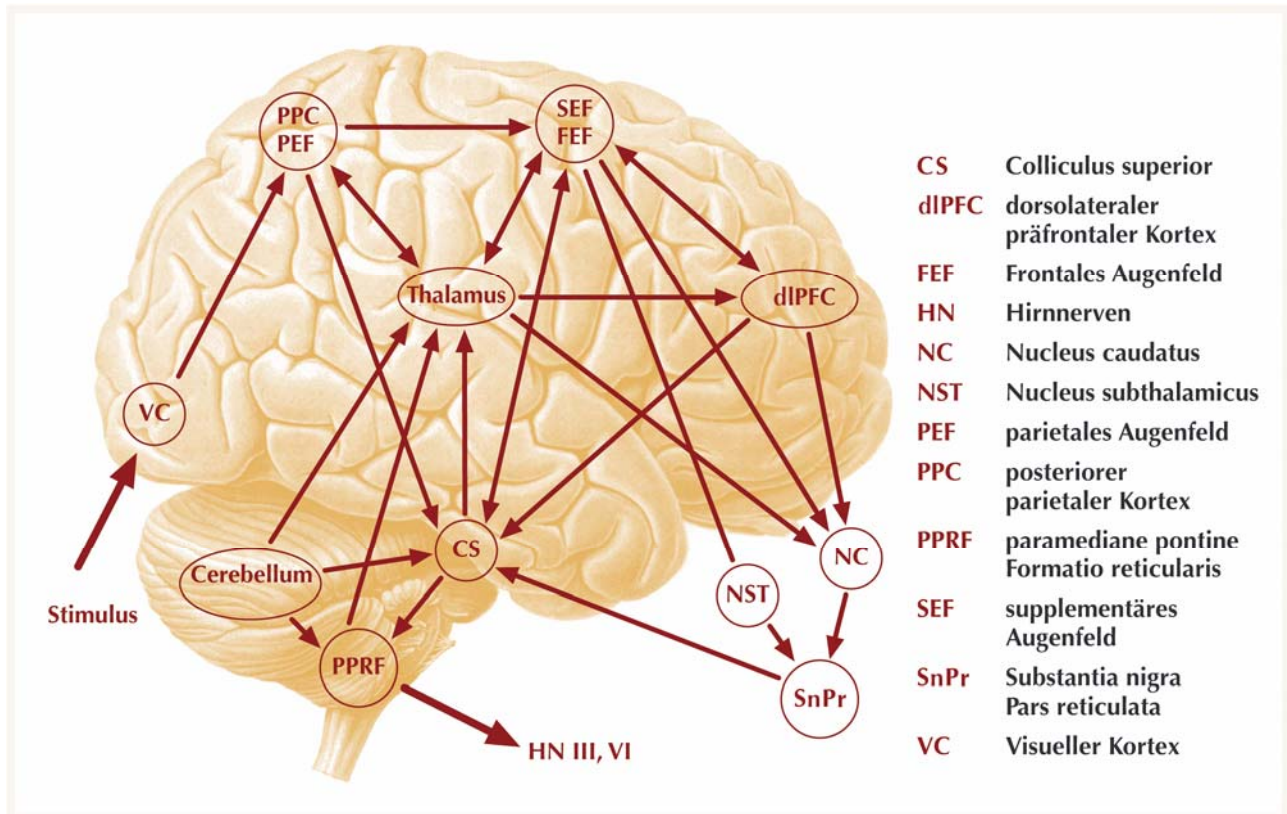


Abbildung 20
Horizontale sakkadische Augenbewegungen: beteiligte Hirnbereiche.

Die einzige vergleichbare veröffentlichte Studie, in der ebenfalls akute Wirkungen von THC auf sakkadische Augenbewegungen untersucht wurden, führten Baloh *et al.* 1979 durch. Sie verabreichten Personen, die regelmäßig Cannabis konsumierten THC in einer Dosierung von 100µg/kg Körpergewicht in Form von Zigaretten und ließen sie Reflexsakkaden durchführen. Es wurden keine akuten Effekte hinsichtlich Latenz, Höchstgeschwindigkeit oder Präzision im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt. Im Gegensatz zu Baloh *et al.* konnten wir bei den Reflexsakkaden signifikante Verlängerungen der Latenzen feststellen. In Bezug auf Geschwindigkeit und Präzision stimmen die Ergebnisse der beiden Studien überein. Die Verabreichung von THC in inhalativer Form im Gegensatz zur oralen könnte eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse liefern. THC unterliegt einem erheblichen First pass effect. Nur etwa 10% des eingenommenen THC gelangen nach oraler Gabe in den Körperkreislauf (Ohlsson *et al.* 1980, Wall *et al.* 1983). Einer der Hauptmetaboliten ist 11-OH-THC. Er ist nach der Leberpassage zu annähernd gleichen Teilen wie THC im Körperkreislauf vorhanden,

besitzt selbst eine psychoaktive Potenz und hat die gleiche Affinität zum CB-1 Rezeptor (Devane *et al.* 1988, Kleiber und Kovar 1997, Iversen 2000). Möglicherweise führt die Anwesenheit von 11-OH-THC und THC im Gehirn zu einem anderen Wirkungsprofil als THC allein. Anhaltspunkte für eine unterschiedliche Wirksamkeit der beiden Substanzen geben Schou *et al.* 1977 und Turkanis *et al.* 1986. Schou *et al.* zeigten, dass nach Gabe von radioaktiv markiertem 11-OH-THC und THC, 11-OH-THC in größerem Ausmaß vom Gehirn aufgenommen wird. Turkanis *et al.* zeigten wie 11-OH-THC und THC Ionenflüsse und Membranpotentiale auf verschiedene Weise beeinflussen. Die unterschiedliche Metabolisierung von THC bei oraler und inhalativer Einnahme und die voneinander abweichenden chemischen Eigenschaften von THC und 11-OH-THC sprechen dafür, dass nach oraler Gabe von THC andere akute Effekte auftreten als nach inhalativer Gabe.

Eine Beeinträchtigung der Fixationslösung scheint nicht wahrscheinlich zu sein, da der Anstieg der antizipierten Gedächtnissakkaden in der THC-Bedingung zeigte, dass es den Probanden eher leicht fiel den Blick vom zentralen Fixationspunkt zu lösen. Die Latenzverlängerung der Reflexsakkaden lässt sich demnach vermutlich eher mit einer verlangsamten Aufmerksamkeitsverschiebung oder einer verzögerten Sakkaden-Programmierung erklären. Diese Erklärung ist vereinbar mit den nicht verlängerten Latenzen der Gedächtnissakkaden. Im Gedächtnissakkaden-Paradigma erschien der periphere Lichtpunkt während der ununterbrochenen Fixierung des zentralen Fixationspunktes. Die Probanden hatten Zeit genug ihre Aufmerksamkeit während der Gedächtnisphase an die Stelle im Raum zu lenken, an der sie den Lichtpunkt wahrgenommen hatten. Erlosch der zentrale Fixationspunkt und wurde die Augenbewegung ausgeführt, hatte die Aufmerksamkeitsverschiebung zum peripheren Lichtpunkt bereits stattgefunden. Im Reflexsakkaden-Paradigma leuchtete plötzlich an vorher unbekannter Lokalisation der periphere Lichtpunkt auf. Die Aufmerksamkeitsverschiebung konnte der Proband nur direkt vor Ausführung der Augenbewegung vollziehen.

Das FEF spielt eine Rolle bei der Vorbereitung von Willkür-Sakkaden (Gaymard *et al.* 1999, Leigh und Zee 1999). Rivaud *et al.* 1994 und Gaymard *et al.* 1999 konnten bei Patienten mit Läsionen ischämischen Ursprungs, die eine Beteiligung des FEF zeigten, eine Verlängerung der Latenzen, sowie eine verstärkte Hypometrie bei Gedächtnis-

sakkaden nachweisen. Pierrot-Deseilligny *et al.* 1991b wiesen bei Personen mit ischämischen Läsionen des IPS ebenfalls eine Verlängerung der Latenzen der Gedächtnissakkaden nach. Weitere Studien, in denen das FEF und seine Bedeutung für sakkadische Augenbewegungen untersucht wurden, bestätigen diese Ergebnisse. So untersuchten Dias und Segraves 1999 auf sakkadische Paradigmen trainierte Affen. Nachdem das FEF mit Muscimol inaktiviert wurde, waren besonders die Gedächtnissakkaden gestört. Es kam zu verlängerten Latenzen, verminderter Geschwindigkeit und einer höheren Fehlerrate gegenüber der Kontrolluntersuchung. Da sich unter der THC-Bedingung keine verlängerten Latenzen der Gedächtnissakkaden zeigten, ist es unwahrscheinlich, dass das Cannabinoidsystem im Bereich des FEF oder des IPS Einfluss auf die Augenbewegungen genommen hat. Die verlängerten Latenzen der Reflexsakkaden weisen vermutlich auf THC-Effekte in den Assoziations-Kortices oder subkortikalen Regionen hin, die bei Aufmerksamkeitsverschiebung eine Rolle spielen. Das Verteilungsmuster der CB-1 Rezeptoren steht in Einklang mit dieser Hypothese, da im motorischen und prämotorischen Kortex eine geringere Dichte an CB-1 Rezeptoren nachgewiesen wurde als im Assoziationskortex (Herkenham *et al.* 1990, Glass *et al.* 1997).

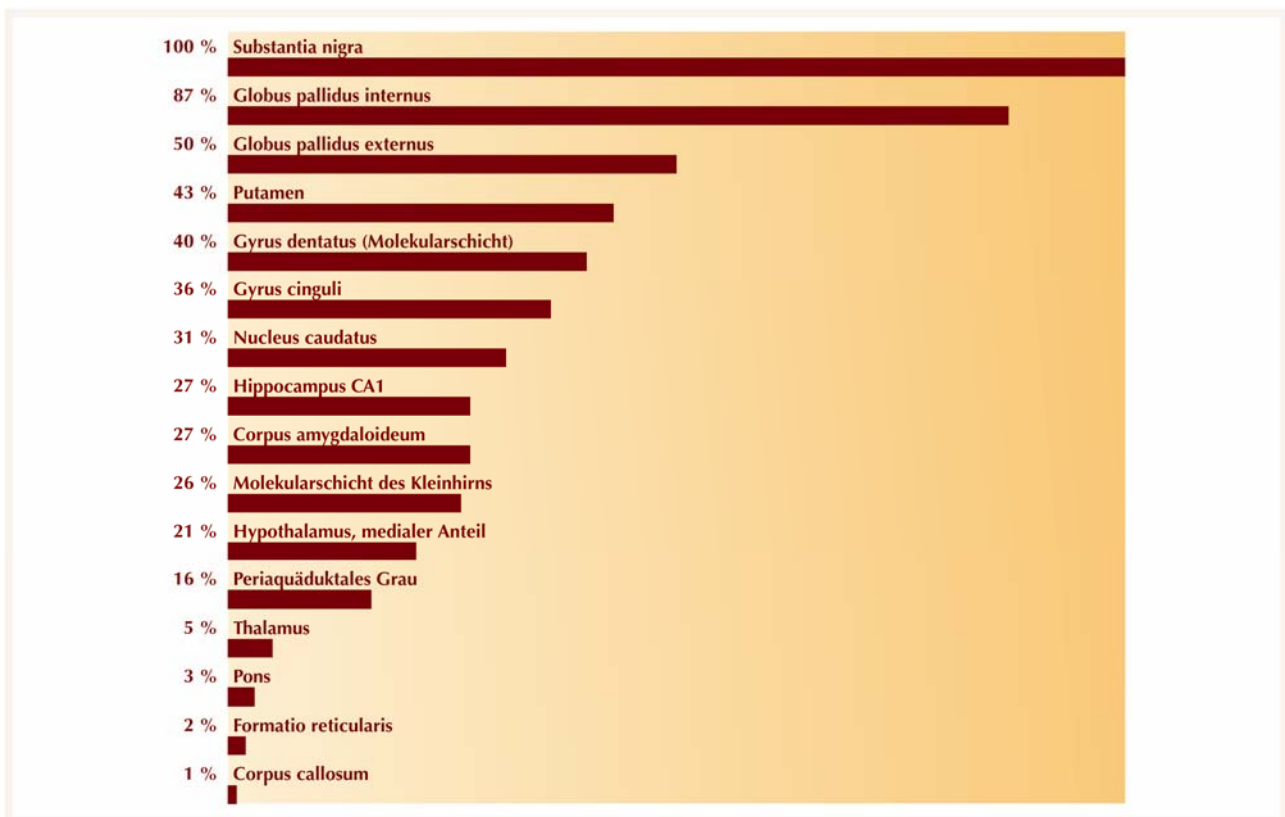


Abbildung 21
Lokalisation der CB-1 Rezeptoren im menschlichen Gehirn nach Herkenham *et al.* 1990.

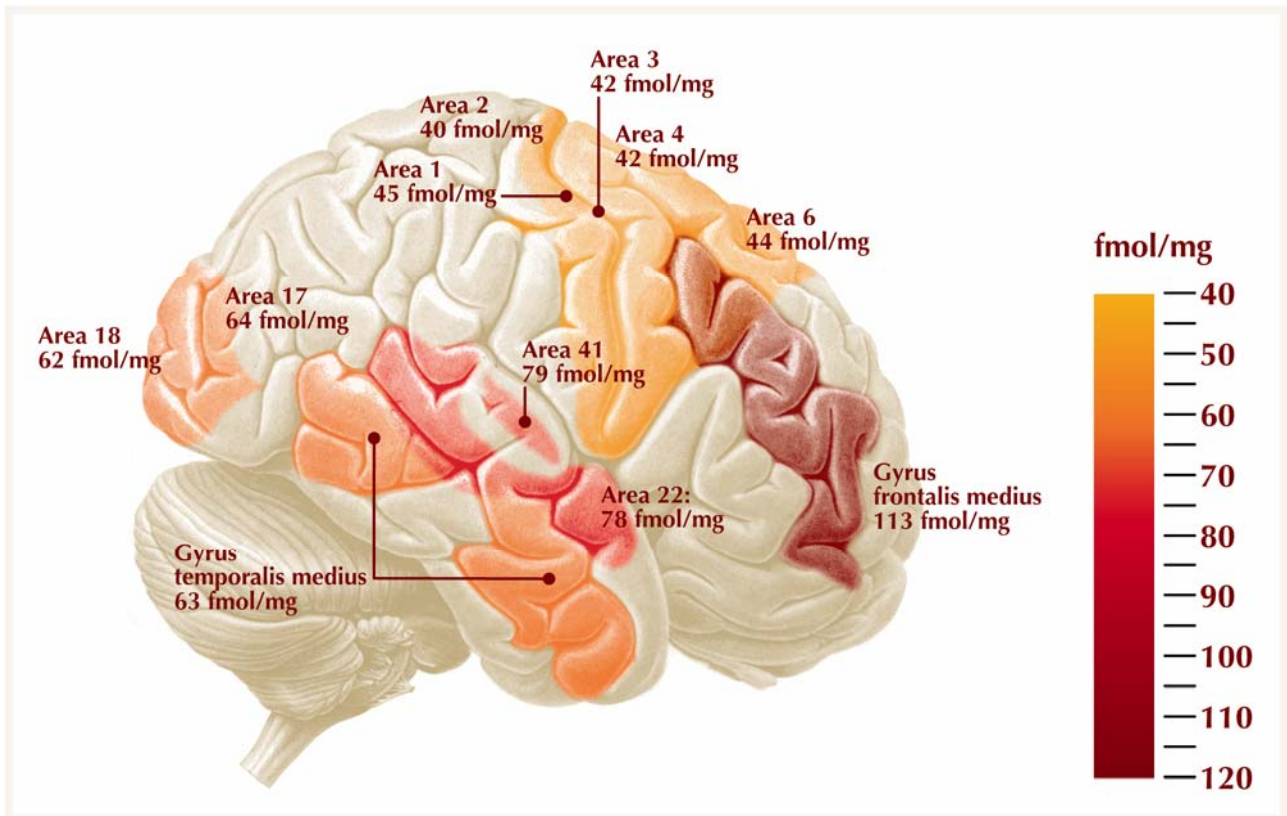


Abbildung 22
 CB-1 Rezeptoren im menschlichen Gehirn: Seitenansicht nach Glass *et al.* 1997.
 fmol/mg=Femtomol/Milligramm

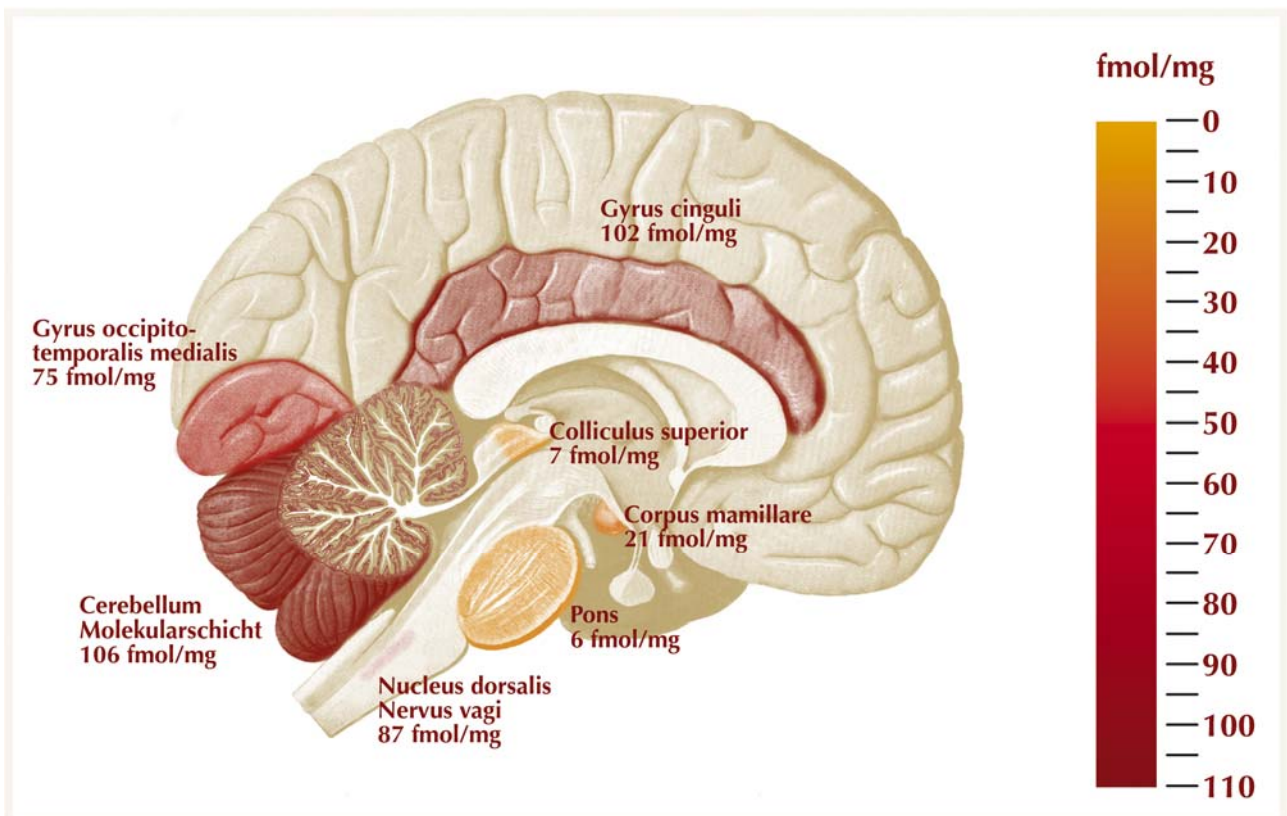


Abbildung 23
 CB-1 Rezeptoren im menschlichen Gehirn: Längsschnitt nach Glass *et al.* 1997.
 fmol/mg=Femtomol/Milligramm

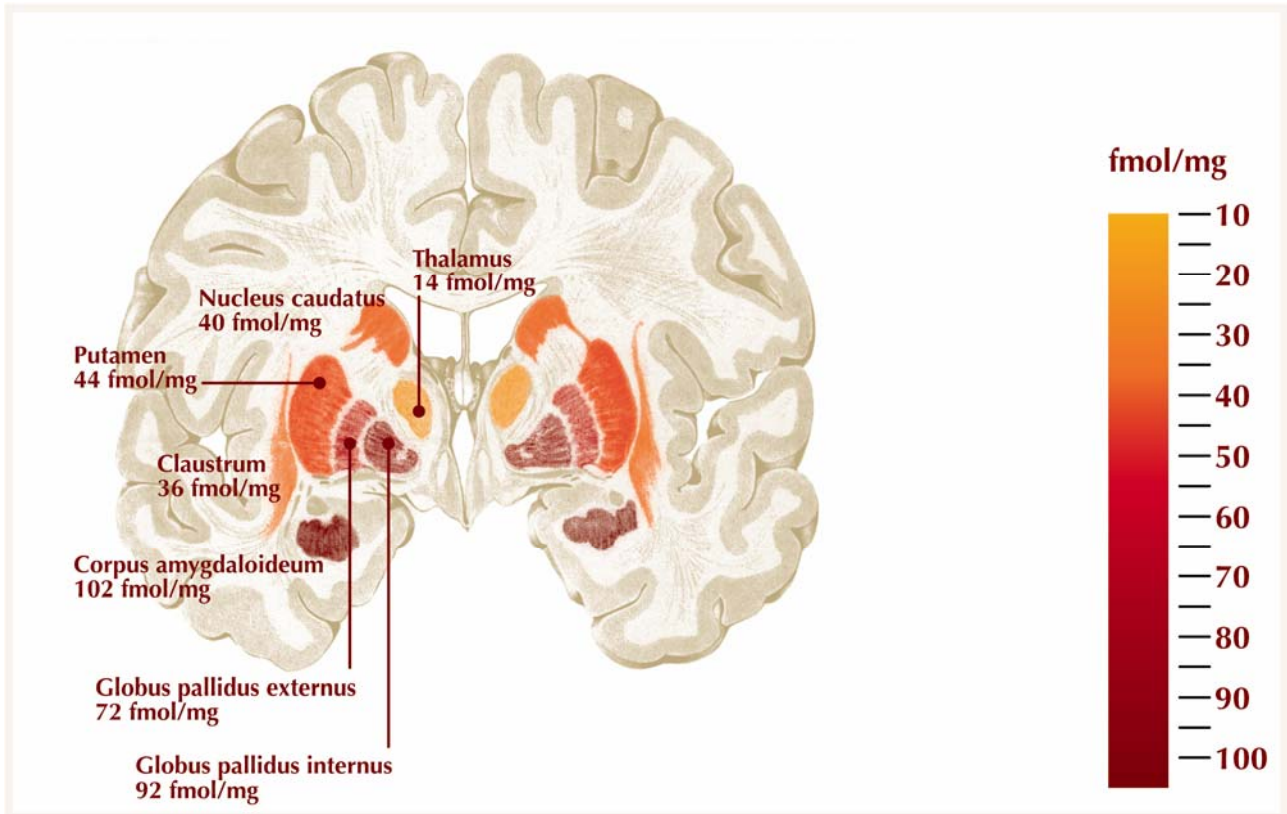


Abbildung 24
 CB-1 Rezeptoren im menschlichen Gehirn: Frontalschnitt nach Glass *et al.* 1997.
 fmol/mg=Femtomol/Milligramm

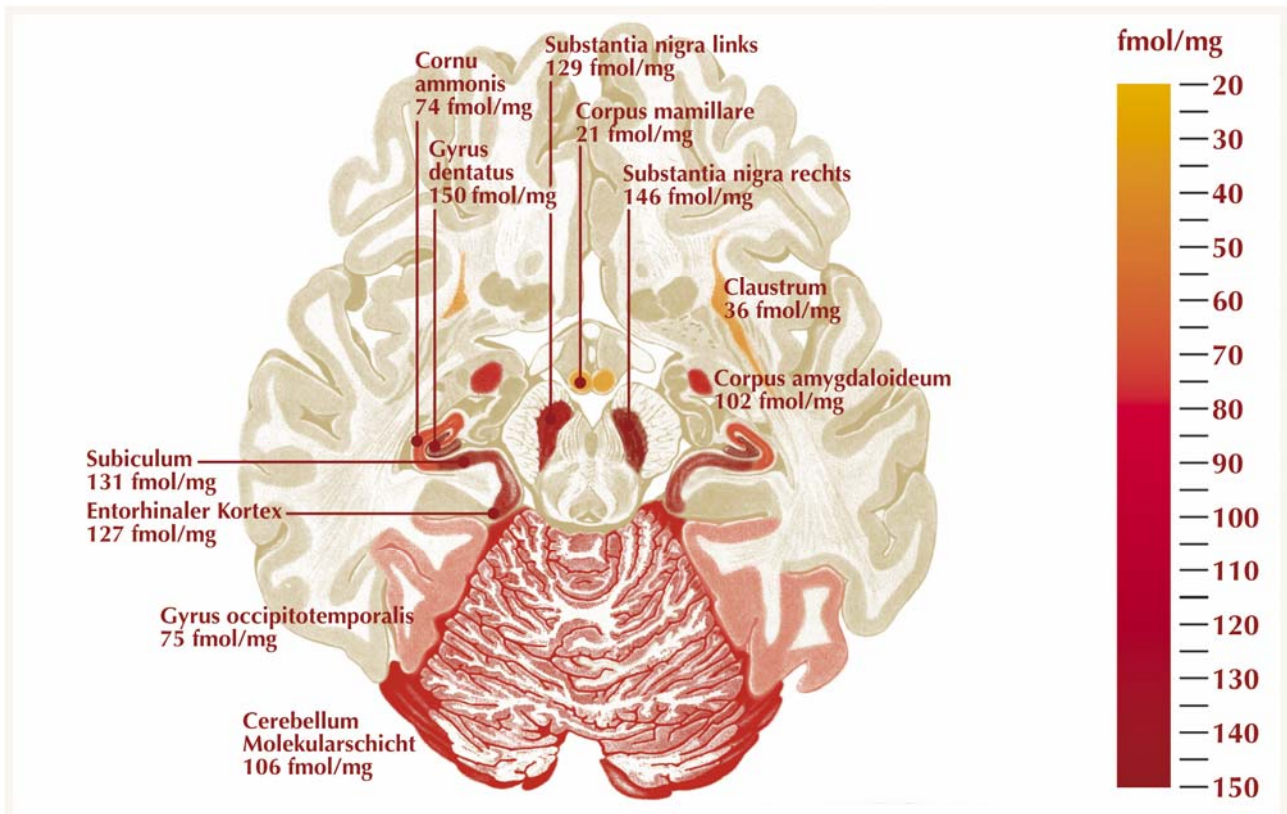


Abbildung 25
 CB-1 Rezeptoren im menschlichen Gehirn: Horizontalschnitt nach Glass *et al.* 1997.
 fmol/mg=Femtomol/Milligramm

4.3 Systematischer Fehler bei Reflex- und Gedächtnissakkaden

Der Systematische Fehler beschreibt einen Verlust an Präzision der Augenbewegungen wobei es zu einer durchgängigen Hypo- bzw. Hypermetrie kommt. Die Probanden führten unter THC-Bedingung Gedächtnissakkaden aus, die weniger hypometrisch waren als unter Kontrollbedingung. Vermutlich sind Teile des sakkadischen Systems beeinflussbar, bei denen es um die Modulation von willkürlichen Augenbewegungen geht. Bei beeinträchtigtem FEF ließen sich in vorangegangenen Studien eine verstärkte Hypometrie, Latenzverlängerung bei den Gedächtnissakkaden und Veränderungen des Verhältnisses der Amplitude der Sakkaden zu ihrer Höchstgeschwindigkeit nachweisen (Pierrot-Deseilligny *et al.* 1991b, Rivaud *et al.* 1994, Gaymard *et al.* 1999, Ploner *et al.* 1999a). Es erscheint somit auch in Bezug auf den Systematischen Fehler unwahrscheinlich, dass das FEF in besonderem Maße durch THC beeinträchtigt wurde. Zusätzlich unterstützt wird diese Aussage von der Tatsache, dass langsame Augenfolgebewegungen nicht von THC beeinflusst werden (Flom *et al.* 1977, Baloh *et al.* 1979). Selbst bei einer verhältnismäßig hohen Dosis von 22mg gerauchtem THC pro Person zeigten sich keine Veränderungen gegenüber der Kontrollbedingung. Da langsame Augenfolgebewegungen bei funktionseingeschränktem FEF nahezu immer gestört werden (Rivaud *et al.* 1994, Shi *et al.* 1998) lässt sich insgesamt vermuten, dass eine Störung des FEF nicht für die verminderte Hypometrie der Gedächtnissakkaden verantwortlich war.

Weitere relevante anatomische Strukturen sind der dorsolaterale präfrontale Kortex (dlPFC) und die Basalganglien. Der dlPFC übt eine wichtige Funktion in der während der Gedächtnissakkaden aus (Takeda und Funahashi 2002, Pierrot-Deseilligny *et al.* 1991b). Allerdings wurden selbst bei großen Defekten im Bereich des dlPFC keine signifikanten Veränderungen im Systematischen Fehler bei der Ausführung von Gedächtnissakkaden festgestellt (Funahashi *et al.* 1993, Ploner *et al.* 1999a). In den Basalganglien ließ sich eine sehr hohe Dichte an CB-1-Rezeptoren nachweisen (Herkenham *et al.* 1990, Glass *et al.* 1997). Patienten mit Erkrankungen, die auf eine pathologische Veränderung an den Basalganglien zurückzuführen sind, weisen eine verstärkte Hypometrie der Gedächtnissakkaden bei gleichzeitig unauffälligen Reflexsakkaden auf (Lueck *et al.* 1990, Vidailhet *et al.* 1994, Vermersch *et al.* 1996, 1999). Rivaud-Péchoux *et al.* veröffentlichten im Jahr 2000 eine Studie, deren Ergebnisse den akuten Effekten unter THC-Bedingung ähnelten. Sie nutzten die intrakraniell zur Stimulation des Nucleus subthalamicus (NST)

implantierten Elektroden bei Patienten mit Morbus Parkinson, um die Bedeutung des NST für sakkadische Augenbewegungen zu untersuchen. Die Stimulation des NST hatte selektive Auswirkungen auf die Präzision. Die Gedächtnissakkaden waren bei aktiviertem NST weniger hypometrisch. Innerhalb der Basalganglien weist die Substantia nigra Pars reticulata (SnPr) die höchste Dichte an CB-1 Rezeptoren auf. Sie befinden sich an terminalen Axonen, die aus dem Corpus Striatum und aus dem NST zur SnPr ziehen (Herkenham *et al.* 1990, Glass *et al.* 1997 Breivogel und Childers 1998). Die SnPr, ein Hauptausflusskern der Basalganglien, übt eine Inhibierung auf den Colliculus superior (CS) aus, die während der Auslösung von Sakkaden durch den CS sistiert. Die Impulse der SnPr auf den CS werden durch den exzitatorischen Einfluss des NST moduliert (Hikosaka *et al.* 2000). Sanudo-Pena und Walker 1997 untersuchten den NST in Hinblick auf das Cannabinoidsystem, insbesondere die Effekte von Cannabinoiden auf den exzitatorischen Einfluss des NST auf die SnPr. Der NST und die SnPr von Ratten wurden präpariert und der NST mit Bicucullin, einem GABA-Antagonisten (GABA= γ -Aminobuttersäure) stimuliert, so dass durchschnittlich 20% mehr Impulse vom NST auf die SnPr abgegeben wurden. Durch Cannabinoid-Agonisten konnte der Anstieg der Feuerungsrate der SnPr-Neuronen abgeschwächt werden und mit Cannabinoid-Antagonisten ließ sich die Reaktion antagonisieren. Die Ergebnisse von Sanudo-Pena und Walker zeigten einen modulativen Einfluss von Cannabinoiden auf die subthalamonigrale Neuronenverbindung. Der Anstieg des Systematischen Fehlers in der THC-Bedingung bei den Gedächtnissakkaden wurde möglicherweise durch einen Einfluss von THC auf den NST und der damit einhergehenden Modulation der Impulsrate zur SnPr ausgelöst.

4.4 Variabler Fehler und Geschwindigkeit bei Reflex- und Gedächtnissakkaden

Der Variable Fehler beschreibt eine veränderte Streuung der Zielgenauigkeit um den mittleren Gain. Im Gegensatz zum Reflexsakkaden-Paradigma kam es bei den Gedächtnissakkaden zu einer signifikanten Erhöhung der Gain-Streuung. Beim Blick zum erinnerten Zielpunkt zeigte sich eine erhöhte Ungenauigkeit. Die aufgetretenen Veränderungen im Gedächtnissakkaden-Paradigma sprechen für eine beeinträchtigte Gedächtnisleistung. Die mnestiche Leistung, die im Gedächtnissakkaden-Paradigma von den Probanden erbracht wurde, entspricht Anforderungen, die durch das von Baddeley

entwickelte Modell des Arbeitsgedächtnisses beschrieben werden. Es beschreibt wie Informationen, die von unmittelbarer Bedeutung für weitere Handlungsschritte sind, kurzzeitig gespeichert werden. Das Arbeitsgedächtnis setzt sich zusammen aus einem Speichermodul für sprachliche, räumlich-visuelle und episodische Informationen sowie einer zentralen Exekutivfunktion (Baddeley 1986, 1998, 2003). Der räumlich-visuelle Anteil des Arbeitsgedächtnisses wird im Brodmann'schen Areal 45 und 46 lokalisiert. Anhand von Einzelableitungen ließ sich zeigen, dass Neuronen in diesem Gebiet direkt mit der Vorbereitung von Augenbewegungen in Zusammenhang stehen (Goldman-Racic 1996). Der bereits unter 4.3 erwähnte dlPFC entspricht etwa dem Brodmann'schen Areal 46. Funahashi *et al.* konnten 1991 am Rhesusaffen zeigen, dass der dlPFC bei Gedächtnissakkaden aktiviert wird. In Läsionsstudien zum dlPFC wurden diese Ergebnisse für den Menschen bestätigt (Pierrot-Deseilligny *et al.* 2003). Auch in fMRT-Studien konnte eine Beteiligung des dlPFC bei Gedächtnissakkaden dargestellt werden (Postle *et al.* 2000, Leung *et al.* 2002). Bei Störungen in dieser Hirnregion ist der Variable Fehler der Gedächtnissakkaden erhöht, ohne dass Latenz oder Geschwindigkeit beeinflusst werden. Für eine Bedeutung des dlPFC bei der unter der THC-Bedingung aufgetretenen Veränderung des variablen Fehlers spricht die hohe Dichte an CB-1 Rezeptoren im frontalen Assoziationskortex.

Dass durch Cannabis kognitive Störungen auftreten, ist gut belegt. Dabei scheinen Gedächtnis, Konzentration und Aufmerksamkeit gleichermaßen betroffen zu sein, während und nach chronischem Gebrauch (Nakamura *et al.* 1991, Kunert und Ebel 1999, Pope *et al.* 2001, Solowij *et al.* 2002) und als akute Wirkung von THC (Chait und Perry 1994, Fant *et al.* 1998, Johns 2001, Curran *et al.* 2002, Lundqvist 2005). Mehrfach wurden direkte Störungen des Arbeitsgedächtnisses durch THC beschrieben (Jentsch *et al.* 1997, Da und Takahashi 2002, Fadda *et al.* 2004 Ilan 2004, Makela *et al.* 2006). Varvel *et al.* 2005 zeigten, dass mit gabaergen Antagonisten der gedächtnisstörende Effekt von THC rückgängig zu machen ist. Eine Störung des räumlich-visuellen Arbeitsgedächtnisses durch THC ist mit einem erhöhten Variablen Fehler vereinbar. Eine hohe Dichte von CB-1 Rezeptoren in frontalen Assoziationskortexen unterstützt diese Überlegung (Herkenham *et al.* 1990, Glass *et al.* 1997).

Dass sich für die gemessenen Geschwindigkeiten bei unveränderter Präzision der Reflexsakkaden und Gedächtnissakkaden keine Unterschiede zwischen den Testbe-

dingungen ergaben, spricht gegen Effekte durch THC im Bereich des Mittelhirns, der Brücke oder dem Kleinhirn. Dysfunktionen in der *Formatio reticularis* des Hirnstammes, dem *Colliculus superior* und dem *Vermis dorsalis* des Kleinhirns sind üblicherweise durch verlangsamte Sakkaden gekennzeichnet, wobei sie in ihrer Präzision ebenfalls beeinträchtigt sind (Hikosaka und Wurtz 1985a, Takagi *et al.* 1998, Leigh und Zee 1999). Die Ergebnisse entsprechen der geringen Dichte der CB-1 Rezeptoren von *Colliculus superior*, Hirnstamm und den tief liegenden Kleinhirnkernen (Herkenham *et al.* 1990, Glass *et al.* 1997). Die Molekularschicht des Kleinhirns weist dagegen eine hohe Dichte an CB-1 Rezeptoren auf. Unsere Ergebnisse sowie die durch THC nicht beeinflussten langsamen Augenfolgebewegungen deuten darauf hin, dass das cannabinoiderge System über das Kleinhirn keine okulomotorischen Effekte ausgelöst hat.

4.5 Antizipationen bei Gedächtnissakkaden und Fehler im Antisakkaden-Paradigma

Antizipationen der Gedächtnissakkaden traten unter THC-Bedingung signifikant häufiger auf als unter Kontrollbedingung. Die Probanden führten verfrühte Sakkaden in Richtung des peripheren Lichtpunktes durch. Auch im Antisakkaden-Paradigma stieg die Rate der fehlgerichteten Sakkaden signifikant an. Die Probanden sahen unter THC-Einfluss häufiger in die Richtung des Lichtpunktes, obwohl sie aufgefordert waren, zur Gegenseite zu blicken. Für die Unterdrückung von ungewollten Sakkaden im Antisakkaden-Paradigma konnte die besondere Rolle von FEF und dIPFC in fMRT-Studien sowie in Läsions-Studien gezeigt werden (Cornelissen *et al.* 2002, DeSouza *et al.* 2003, Pierrot-Deseilligny *et al.* 2003). Das FEF als möglicher Störungsort konnte bereits ausgeschlossen werden (4.3). Eine Beeinflussung des dIPFC durch THC und damit eine Zunahme der Antizipationen im Gedächtnissakkaden-Paradigma und der Fehler im Antisakkaden-Paradigma ist sehr wahrscheinlich, da genau diese Funktion, die Fähigkeit der Unterdrückung von ungewollten Sakkaden, dem dIPFC zugeschrieben wird (Pierrot-Deseilligny *et al.* 2003, Ploner *et al.* 2005).

In fMRT- und PET-Studien ließ sich darstellen, dass auch der Gyrus cinguli bei der Ausführung von Antisakkaden aktiviert wird (Paus *et al.* 1993, Sweeney *et al.* 1996). Entsprechende neuronale Verbindungswege am Rhesusaffen wurden aufgezeigt

(Selemon und Goldman-Rakic 1988, Cavada und Goldman-Rakic 1989). Der gesamte Gyrus cinguli weist eine hohe Dichte an CB-1 Rezeptoren auf (Herkenham *et al.* 1990, Glass *et al.* 1997). Für den posterioren Anteil des anterioren Gyrus cinguli konnte in Läsionsstudien eine erhöhte Fehlerrate im Antisakkaden-Paradigma und ein verminderter Gain bei Gedächtnissakkaden gezeigt werden (Gaymard *et al.* 1998, Milea *et al.* 2003). Die Fehlerrate der Antisakkaden war allerdings nur bei einer Exzentrizität von 5° erhöht und bei periphereren Blickzielen weniger beeinflusst. Die Autoren vermuten im posterioren Anteil des anterioren Gyrus cinguli eine Bedeutung für Sakkadeninhibition im Bereich des zentralen Sehens. Da die Antisakkaden in unserer Studie bei einer Exzentrizität von 20° durchgeführt wurden, erscheint eine Beeinflussung durch THC unwahrscheinlich. Die erhöhte Fehlerrate der Antisakkaden und Gedächtnissakkaden entspricht einer erhöhten Distraktibilität, die auch bei anderen THC-Studien beschrieben wurde. Hart *et al.* 2001 zeigten einen signifikanten Anstieg von verfrühten Reaktionen unter akutem Einfluss von THC bei verschiedenen Testverfahren zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Reaktion, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Tests zum visuell-räumlichen Erkennen). Solowij *et al.* 2002 beschrieben eine erhöhte Distraktibilität als akuten Effekt bei Einnahme von THC und McDonald *et al.* 2003 zeigten eine verstärkte Impulsivität bei Gebrauch von THC. Zusammengefasst bleibt ursächlich der dlPFC als Erklärung für die erhöhte Fehlerrate am wahrscheinlichsten.

4.6 Beziehungen zu Befunden von Patienten mit Schizophrenie

Die volle Relevanz der Studie ergibt sich erst, wenn sie im Zusammenhang mit pathologischen Prozessen gesehen wird. Wie in der Einleitung beschrieben, bestehen bei einigen Erkrankungen Beziehungen zum Cannabinoidsystem. Die schizophrene Erkrankung und Morbus Huntington scheinen aufgrund der im Krankheitsverlauf auftretenden Augenbewegungsstörungen besonders relevant. Als Ursache für die schizophrene Erkrankung werden Umwelteinflüsse und genetische Disposition in einem multifaktoriellen Vulnerabilitäts-Stressmodell diskutiert. Man geht unter anderem davon aus, dass es zu einer Disbalance des Dopaminsystems mit einer mesolimbischen Hyperaktivität und einer frontalen Hypoaktivität kommt (Snyder *et al.* 1974, Sawa und Snyder 2002, Carlsson 1988). Einige Studien deuten darauf hin, dass es unter Cannabinoideinnahme zu einer Beeinflussung des dopaminergen Systems kommt

(Jentsch *et al.* 1997, Lane und Cherek 2002, Verrico *et al.* 2003, Melis *et al.* 2004, Lupica und Riegel 2005, Kearn *et al.* 2005). Neben der sogenannten Dopamin-Hypothese werden auch weitere Neurotransmittersysteme und neuronale Substanzen in ursächlichen Zusammenhang mit der schizophrenen Erkrankung gebracht. Eine Übereinstimmung zwischen Schizophrenie und Cannabinoidsystem gibt es hinsichtlich der Cholecystokin-Hypothese. Einige Autoren vermuten, dass Cholecystokin bei der Schizophrenie eine protektive Rolle spiele (Nair *et al.* 1985, Zachrisson *et al.* 1999). Im Neocortex sind CB-1 Rezeptoren hauptsächlich auf Cholecystokin produzierenden gabaergen Interneuronen zu finden.

Die Hauptsymptome von schizophren erkrankten Menschen sind Wahnerleben, Halluzinationen, Depersonalisationsempfinden, Denkstörungen, Antriebsstörungen sowie inadäquate Affekte. Bei gesunden Probanden lassen sich der Schizophrenie ähnliche Zustände wie veränderte Wahrnehmung, Angstzustände, Euphorie und Denkstörungen durch THC hervorrufen (Hart *et al.* 2001, Wachtel *et al.* 2002, D'Souza *et al.* 2004) als transiente psychotische Episoden (Intoxikationspsychose) und als länger anhaltende assoziierte psychotische Episoden. Die Prävalenz von Cannabiskonsum ist unter schizophrenen Patienten höher als in der altersentsprechenden Normalpopulation (Mueser *et al.* 2000, van Os *et al.* 2002). Beginnt der Abusus von Cannabis bereits im Kindesalter, zeigt sich eine signifikant frühere Manifestation von psychotischen Symptomen bei schizophrenen Patienten (Andreasson *et al.* 1987, Bersani *et al.* 2002, Veen *et al.* 2004). Es konnte gezeigt werden, dass sich unter Cannabiskonsum Symptome schizophrener erkrankter Patienten verschlechtern (Isaac *et al.* 2005, D'Souza *et al.* 2005). Dabei wird der Gebrauch von Cannabis bewusst oder unbewusst einerseits als Selbstmedikation bei prodromalen oder manifesten schizophrenen Symptomen eingesetzt andererseits wird er als prädisponierender Faktor für den Beginn einer schizophrenen Erkrankung angesehen (Bersani *et al.* 2002). Weitere Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Cannabinoidsystem und Schizophrenie zeigten Leweke *et al.* 1999 und Giuffrida *et al.* 2004, die einen Anstieg endogener Cannabinoide fanden. Anandamid war im Liquor unbehandelter schizophrener Patienten erhöht. Dabei war die Höhe der Anandamid-Spiegel negativ korreliert mit dem Ausmaß an psychotischen Symptomen. Dies führte bei den Autoren zur Vermutung, dass endogene Cannabinoide eine Schutzfunktion bei psychotischer Symptomatik ausüben. Die Assoziation zu neuroprotektiven Prozessen des Cannabinoidsystems findet ebenfalls Bestätigung bei Jockers-Scherübel *et al.* 2003 und 2004. Sie

zeigten, dass unbehandelte schizophrene Patienten mit Cannabisabusus oder multiplem Substanzmissbrauch einen signifikant höheren Serumspiegel an brain-derived-neurotrophic-factor (neuronaler Wachstumsfaktor) im Vergleich zu schizophrenen Patienten ohne Cannabiskonsum und zur gesunden Kontrollgruppe aufwiesen. Als weiterer neuroprotektiver Effekt wurde beschrieben, wie Liganden am CB-1 Rezeptor nach hirntraumatischen Prozessen zu einer Reduktion der Ödembildung beitragen (Mechoulam 2002, Leker *et al.* 2003, Panikashvili *et al.* 2005).

Aufgrund der veränderten sakkadischen Augenbewegungen nach akuter THC-Einnahme in der vorliegenden Studie scheint eine Beteiligung des präfrontalen Kortex und eine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses wahrscheinlich (siehe 4.4). Bei schizophrenen Patienten sind Funktionen und Neurotransmittersysteme des präfrontalen Kortex und Arbeitsgedächtnisprozesse gestört (Park und Holzmann 1992, McGurk *et al.* 2004, Kim *et al.* 2004). Augenbewegungsstörungen treten hauptsächlich bei den willkürlichen Sakkaden auf (Karoumi *et al.* 1998, Broerse *et al.* 2001, Reuter *et al.* 2005). Im Reflexsakkaden-Paradigma ließen sich bei schizophrenen Patienten keine Auffälligkeiten in Latenz oder Präzision nachweisen (Crawford *et al.* 1995a, b, Karoumi *et al.* 1998). Im Gedächtnissakkaden-Paradigma zeigten sich häufiger Fehler in Form von Antizipationen (Fukushima *et al.* 1990, Müller *et al.* 1999). Gedächtnissakkaden wurden mit verminderter Präzision durchgeführt (Crawford *et al.* 1995a, b, Everling *et al.* 1996), Latenzen nahmen eher zu (Fukushima *et al.* 1990, Karoumi *et al.* 1998) und Geschwindigkeiten waren reduziert (Fukushima *et al.* 1990, 1994). Im Antisakkaden-Paradigma zeigten schizophrene Patienten einen hohen Anstieg der Fehlerrate, eine erhöhte Ablenkbarkeit und Schwierigkeiten ungewollte reflexive Sakkaden zu unterdrücken (Niemann *et al.* 2000, Hutton *et al.* 2002, 2004, Ettinger *et al.* 2004, Reuter *et al.* 2005). Der bei unseren Ergebnissen signifikante Anstieg der Fehlerrate bei Antisakkaden und Antizipationen ist bei schizophrenen Patienten noch ausgeprägter und fast doppelt so groß wie unter THC-Bedingungen (Sereno und Holzman 1995, Broerse *et al.* 2001, Hutton *et al.* 2002). Die in größerem Umfang gestörten Augenbewegungen bei schizophrenen Patienten, die sich zum Teil mit unseren Ergebnissen überschneiden weisen darauf hin, dass während einer Schizophrenie wesentlich mehr Hirnbereiche grundlegender gestört sind als bei einmaliger THC-Einnahme. Sowohl die gestörten Willkür-Sakkaden bei schizophrenen Patienten als auch die Veränderungen unter THC-Einfluss sprechen für eine Beeinträchtigung des räumlich-visuellen Arbeitsgedächtnisses und frontaler Hirnbereiche.

4.7 Beziehungen zu Befunden von Patienten mit Morbus Huntington

Patienten mit Morbus Huntington zeigen ähnlich wie schizophren erkrankte Menschen Hinweise auf mögliche pathogenetische Zusammenhänge zum Cannabinoidsystem. Morbus Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung. Bei Betroffenen lässt sich auf Chromosom 4 eine erhöhte Anzahl von Wiederholungen einer CAG-Sequenz im Genom feststellen. Dieser Genabschnitt kodiert für ein, in seiner Funktion unbekanntes, großes cytoplasmatisches Protein (Huntingtin). Die Genveränderung führt zur Akkumulation des Proteins und zur Degeneration verschiedener Neurone, vor allem im Corpus Striatum. Mitbetroffen sind die Projektionsgebiete der Basalganglien, sowie weitere Hirnbereiche im Verlauf der Erkrankung. Die degenerativen Veränderungen führen zu einem Ausfall der inhibitorischen Bahnen zum Globus Pallidum und zur Substantia Nigra. Das sich daraus entwickelnde Hauptsymptom sind abnorme unkontrollierte Bewegungsabläufe („Veitstanz“). Außerdem bestehen in der Regel psychopathologische Auffälligkeiten mit sich anschließender dementieller Entwicklung. Die Schwere der Erkrankung sowie das Alter bei Erkrankungsbeginn korrelieren mit der Höhe der Wiederholungen im Genabschnitt (Vonsattel *et al.* 1985, Albin 1995, Kandel *et al.* 2000, Rosas *et al.* 2002, Selemon *et al.* 2004).

Für einen Zusammenhang zwischen dem Cannabinoidsystem und Morbus Huntington spricht, dass besonders zu Beginn der Erkrankung ein starker Rückgang von CB-1 Rezeptoren in den Basalganglien nachzuweisen ist. Die Dichte der CB-1 Rezeptoren scheint zu Beginn der Erkrankung, noch bevor die Patienten eine neurologische Symptomatik aufweisen, abzunehmen (Glass *et al.* 1993, Richfield und Herkenham 1994, Denovan-Wright und Robertson 2000, Glass *et al.* 2000, Romero *et al.* 2002). Im Tierversuch war der Krankheitsverlauf über den CB-1 Rezeptor zu beeinflussen (Lastres-Becker *et al.* 2003, McCaw *et al.* 2004, Glass *et al.* 2004). Müller-Vahl *et al.* 1999 wiesen eine Zunahme choreatischer Bewegungen unter Einnahme von Nabilon, einem synthetischen Cannabinoid, das als Antiemetikum eingesetzt wird nach. Die sakkadischen Augenbewegungsstörungen bei Huntington-Patienten sind: Schwierigkeiten bei der Initiierung von Sakkaden mit verlängerten Latenzzeiten, Schwierigkeiten ungewollte Sakkaden zu unterdrücken (besonders im Antisakkaden-Paradigma) sowie verlangsamte Sakkaden (Collewijn *et al.* 1988, Tian *et al.* 1991, Lasker *et al.* 1997, Blekher *et al.* 2004). Häufig werden zu Beginn einer willkürlichen Augenbewegung Augenzwinkern oder

Kopfbewegungen durchgeführt, um die Sakkade einzuleiten (Zangemeister *et al.* 1985). Bei den Probanden der durchgeführten Studie kann man nach Fehlerzunahme eher von Enthemmung sprechen, wie sie bei M. Huntington Patienten ebenfalls vorliegt. Insbesondere die Unfähigkeit ungewollte Sakkaden zu unterdrücken, zeigte sich sowohl nach THC-Einnahme als auch bei M. Huntington. In 4.3 ist beschrieben, dass durch den modulativen Einfluss des NST auf SnPr die Ausführung von Sakkaden beeinflusst wird und dass Cannabinoide in diese Beziehung eingreifen können (Sanudo-Pena und Walker 1997, Freimann *et al.* 2005). Dabei übt der NST einen inhibierungssteigernden Effekt auf die SnPr und nachfolgend einen blickstabilisierenden Effekt am SC aus. Eine gegenteilige Wirkung auf die SnPr zeigt der Nucleus caudatus. Er löst an der SnPr eine Dishinbibierung aus, damit über den SC Sakkaden ausgelöst werden können (Hikosaka *et al.* 2000). Möglicherweise kann eine cannabinoide Interaktion über hemmende gabaerge Neurone (CB-1 Rezeptoren befinden sich auf gabaergen Interneuronen (Freund *et al.* 2003) auf die Verbindung zwischen NST und SnPr das Gleichgewicht zwischen Inhibition und Dishinbibierung stören und somit die Wahrscheinlichkeit für unkontrollierte sakkadische Augenbewegungen erhöhen.

Vielleicht spielen bei Morbus Huntington neben dem neuronalen Abbau in den Basalganglien auch degenerative Prozesse in anderen Hirnbereichen, wie sie von Selemon *et al.* 2004 beschrieben wurden, eine Rolle. Sie zeigten degenerative Prozesse in frontalen Hirnbereichen, insbesondere in den Brodmann'schen Arealen 9 und 46. Hier wird der dlPFC angesiedelt, der das räumlich-visuelle Arbeitsgedächtnis beherbergt und wie oben beschrieben für die Fähigkeit, ungewollte Sakkaden zu unterdrücken, verantwortlich zu sein scheint. Die Basalganglien sind neben den Verbindungen zu motorischen Arealen ebenfalls in nonmotorische Verhaltensaspekte involviert und erhalten diesbezüglich Projektionen aus frontalen Hirngebieten und Bereichen des limbischen Systems (Alexander *et al.* 1990, Graybiel 1995). Diese Hirnbereiche besitzen eine hohe Dichte an CB-1 Rezeptoren und könnten neuronalen Impulse bereits vor Erreichen der Basalganglien modulieren.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit setzte sich zum Ziel, cannabinoiderge Signalverarbeitung in Bezug auf Kognition und Motorik zu untersuchen. Sakkadische Augenbewegungen bieten sich zur Untersuchung des cannabinoidergen Systems an, da sie unter Laborbedingungen leicht messbar sind und ihre dynamischen Eigenschaften sowie die neurobiologischen Grundlagen gut definiert sind. Wir untersuchten akute verhaltensspezifische Effekte vor und nach oraler THC-Gabe an 12 gesunden Probanden in 3 verschiedenen okulomotorischen Paradigmen (Reflexsakkaden, Gedächtnissakkaden und Antisakkaden). Eine Veränderung der Parameter sakkadischer Augenbewegungen zeigte sich insbesondere bei den willkürlichen Augenbewegungen. Bei reflexiven Augenbewegungen kam es lediglich zu einer Erhöhung der Latenzen. Die Gedächtnissakkaden zeigten unbeeinflusste Latenzen, wiesen aber signifikante Veränderungen in der Präzision für Variablen und Systematischen Fehler auf. Antizipationen bei den Gedächtnissakkaden und Fehler bei den Antisakkaden stiegen unter THC-Einnahme an. Das Verhältnis der Sakkaden-Amplitude zur Maximalgeschwindigkeit blieb bei willkürlichen sowie bei reflexiven Sakkaden unbeeinflusst. Die geringfügige aber signifikante Verlängerung der Latenzen der Reflexsakkaden lässt einen Einfluss auf Aufmerksamkeitsprozesse vermuten. Die spezifischen Veränderungen bei der Präzision und der Fehlerrate der untersuchten Augenbewegungen deuten auf eine Beteiligung des Arbeitsgedächtnisses sowie auf eine gesteigerte Distraktibilität hin. Der modulative Effekt auf die Ausführung der Sakkaden könnte über die SnPr und den dlPFC ausgelöst worden sein. Weitere für Sakkaden wichtige Hirnbereiche wie das FEF, das Kleinhirn und der Hirnstamm scheinen nicht beeinflusst worden zu sein. Im Vergleich zu Augenbewegungsstörungen bei Patienten mit Schizophrenie und M. Huntington werden die Vermutungen bestätigt. Die eingangs formulierten Fragestellungen, ob das cannabinoiderge System an der Kontrolle von sakkadischen Augenbewegungen und assoziierten kognitiven Funktionen beteiligt ist, lassen sich somit positiv beantworten.

6 Literaturverzeichnis

- Abel EL (1980) Marijuana. The first twelve thousand years. Plenum Press. New York.
- Abrams DI (2000) Potential intervention for HIV/AIDS wasting syndrome: An overview. *Journal of acquired immune deficiency syndroms* 25 (Suppl):74-80.
- Abrams DI, Leiser RJ, Hilton JF, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FA, Aberg JA, Benowitz NL, Bredt BM, Deeks SG, Kosel BW, McCune JM, Mitchell TF, Mulligan K, Schambelan M (Oktober 2001) Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV infection. Abstract of the Congress of the IACM (International Association for Cannabis as Medicine) Berlin.
- Albin RL (1995) The pathophysiology of chorea/ballism and parkinsonism. *Parkinsonism and related disorders* 1:3-11.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR (1990) Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 119-46.
- Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U (1987) Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 2(8574):1483-6.
- Ashton CH (2001) Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *British Journal of Psychiatry* 178:101-106.
- Baddley A (1986) Working Memory. Oxford university press. New York.
- Baddeley A (1998) Working Memory. *Académie des sciences/Elsevier*. Paris 321:167-173.
- Baddeley A (2003) Working Memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience* 4:829-839.

- Baloh RW, Sharma S, Moskowitz H, Griffith R (1979) Effects of alcohol and marijuana on eye movements. *Aviat Space Environ Med* 50:18-23.
- Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, Lefkowitz L, Plasse TF, Shepard KV (1995) Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 10:89-97.
- Becker W (1989) Metrics. In: Wurtz RH, Goldberg ME. *The neurobiology of saccadic eye movements. Reviews of oculomotoric Research* 13-67 Elsevier. Amsterdam.
- Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, Pancheri P (2002) Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252:86-92.
- Blekher TM, Yee RD, Kirkwood SC, Hake AM, Stout JC, Weaver MR, Foroud TM (2004) Oculomotor control in asymptomatic and recently diagnosed individuals with the genetic marker for Huntington's disease. *Vision Res* 44(23):2729-36.
- Breivogel SC und Childers SR (1998) The functional neuroanatomy of the brain cannabinoid receptors. *Neurobiologie of disease* 5:417-431.
- Broerse A, Crawford TJ, den Boer JA (2001) Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview. *Neuropsychologia* 38/7:742-756.
- Carlsson A (1988) The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1:179–186.
- Cavada C und Goldman-Rakic PS (1989) Posterior parietal cortex in rhesus monkeys: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J Comp Neurol* 287:393-421.
- Chait LD und Perry JL (1994) Acute and residual effects of alcohol and marijuana, alone and in combination on mood and performance. *Psychopharmacology* 115 (3):340-9.

- Clifford BD (1983) Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 13:669-671.
- Collewijn H, Went LN, Tamminga EP, Vegter-Van der Vlis M (1988) Oculomotor defects in patients with Huntington's disease and their offspring. *J Neurol Sci* 86(2-3):307-20.
- Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Stern L, Sandyk R, Kennedy K, Schram K (1991) Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 40(3):701-8.
- Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R (1997) The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 38:44-48.
- Corbetta M, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ, Ollinger JM, Drury HA, Linenweber MR, Petersen SE, Raichle ME, van Essen DC, Shulman GL (1998) A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron* 21:761-773.
- Cornelissen FW, Kimming H, Shira M, Rutschmann RM, Maguire RP, Boerse A (2002) Event-related fMRI responses in the human Frontal eye fields in a randomized pro- and antisaccade task. *Exp Brain Res* 145:270-74.
- Crawford TJ, Haeger B, Kennard MA, Reveley MA, Henderson L (1995a) Saccadic abnormalities in psychotic patients. I. Neuroleptic-free psychotic patients. *Psychological Medicine* 25:461-471.
- Crawford TJ, Haeger B, Kennard MA, Reveley MA, Henderson L (1995b) Saccadic abnormalities in psychotic patients. II. The role of neuroleptic treatment. *Psychological Medicine* 25:473-483.
- Curran HV, Brignell C, Fletcher S, Middleton P, Henry J (2002) Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology* 164(1):61-70.

- Da S und Takahashi RN (2002) SR 141716A prevents delta 9-tetrahydrocannabinol-induced spatial learning deficit in a Morris-type water maze in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26(2):321-5.
- Denovan-Wright EM und Robertson HA (2000) Cannabinoid receptor messenger RNA levels decrease in a subset of neurons in the lateral striatum, cortex and hippocampus of transgenic Huntington's disease mice. *Neuroscience* 98:705-713.
- DeSouza JF, Menon RS, Everling S (2003) Preparatory set associated with pro-saccades and antisaccades in humans investigated with event-related FMRI. *J Neurophysiol* 89:1016-23.
- Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC (1988) Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 34:605-613.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258:1946-1949.
- Dewey WL (1986) Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev* 38:151-178.
- Dias ES und Segraves MA (1999) Muscimol-induced inactivation of monkey frontal eye field: effects on visually and memory-guided saccades. *J Neurophysiol* 81:2191-2214.
- Di Marzo V, Deutsch DG (1998) Biochemistry of the endogenous ligands of cannabinoid receptors. *Neurobiology of Disease* 5:386-404.
- Di Marzo V (1998a) "Endocannabinoids" and other fatty acid derivatives with cannabimimetic properties: Biochemistry and possible physiopathological relevance. *Biochim Biophys Acta* 1392 (2-3):153-175.
- Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L (1998b) Endocannabinoids: Endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends in Neuroscience* 21:521-528.
- D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, Braley G, Gueorguieva R, Krytal JH (2004) The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-

tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 29 (8):1558-72.

- D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, Gueorguieva R, Cooper TB, Krystal JH (2005) Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 57(6):594-608.
- Ettinger U, Kumari V, Chitnis XA, Corr PJ, Crawford TJ, Fannon DG, O'ceallaigh S, Sumich AL, Doku VC, Sharma T (2004) Volumetric neural correlates of antisaccade eye movements in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 161(10):1918-21.
- Everling S, Krappmann P, Preuss S, Brand A, Flohr H (1996) Hypometric primary saccades of schizophrenics in a delayed-response task. *Exp Brain Res* 111(2):289-95.
- Fadda P, Robinson L, Fratta W, Pertwee RG, Riedel G (2004) Differential effects of THC- or CBD-rich cannabis extracts on working memory in rats. *Neuropharmacology* 47(8):1170-9.
- Fant RV, Heishman SJ, Bunker EB, Pickworth WB (1998) Acute and residual effects of marijuana in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 60(4):777-84.
- Flom MC, Brown B, Adams AJ, Jones RT (1976) Alcohol and marijuana effects on ocular tracking. *Am J Optom Physiol Opt* 53:764-773.
- Foltin RW, Brady JV, Fischman MW (1986) Behavioral analysis of marijuana effects on food intake in humans. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 25:557-538.
- Frankenhauser M (2001) Cannabis in der westlichen Medizin. Cannabis und Cannabinoide. Hrsg. Grotenhermen Franjo. Verlag Hans Huber. Bern.
- Freiman I und Szabo B (2005) Cannabinoids depress excitatory neurotransmission between the subthalamic nucleus and the globus pallidus. *Neuroscience* 133(1):305-13.

- Freund TF, Katona I, Piomelli D (2003) Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* 83(3):1017-66.
- Fride E und Mechoulam R (1993) Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist anandamid, a brain constituent. *Eu J Pharmacol* 231:313-314.
- Fride E (2002) Endocannabinoids in the central nervous system. An overview. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66(2-3):221-33.
- Fukushima J, Fukushima K, Morita N, Yamashita I (1990) Further analysis of the control of voluntary saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 28(11):943-58.
- Fukushima J, Fukushima K, Miyasaka K, Yamashita I (1994) Voluntary control of saccadic eye movement in patients with frontal cortical lesions and parkinsonian patients in comparison with that in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 36(1):21-30.
- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1991) Neuronal activity related to saccadic eye movements in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology* 65/6:1464-1483.
- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1993) Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed response performance: Evidence for mnemonic "scotomas". *J Neurosci* 13:1479-1497.
- Galiégué S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carriere D, Carayon P, Bouaboula M, Shire D, Le Fur G, Casellas P (1995) Expression of central and peripheral cannabinoid receptor in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem* 232:54-61.
- Gardner B, Zu LX, Sharma S, Liu Q, Makriyannis A, Tashkin DP, Dubinett SM (2002) Autocrine and paracrine regulation of lymphocyte CB2 receptor expression by TGF-beta. *Biochem Biophys Res Commun* 290(1):91-96.

- Gaymard B, Rivaud S, Cassarini JF, Dubard T, Rancurel G, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C (1998a) Effects of anterior cingulate cortex lesions on ocular saccades in humans. *Exp Brain Res* 120:173-183.
- Gaymard B, Ploner CJ, Rivaud-Pechoux S, Pierrot-Deseilligny C (1999) The frontal eye field is involved in spatial short-term memory but not in reflexive saccade inhibition. *Experimental Brain Research* 129:288-301.
- Gitelman DR, Nobre AC, Parrish TB, LaBar KS, Kim YH, Meyer JR, Mesulam M (1999) A large-scale distributed network for covert spatial attention: further anatomical delineation based on stringent behavioral and cognitive controls. *Brain* 122:1093-1106.
- Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, Klosterkotter J, Piomelli D (2004) Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 29(11):2108-14.
- Glass M, Faul, RL, Dragunow M (1993) Loss of cannabinoid receptors in substantia nigra in huntington's disease. *Neuroscience* 56:523-527.
- Glass M, Faull RL, Dragunow M (1997) Cannabinoid receptors in the human brain: A detailed anatomical and quantitative autoradiographic study on fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 77:299-318.
- Glass M, Dragunow M, Faull RL (2000) The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA(A) receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. *Neuroscience* 97(3):505-19.
- Glass M, van Dellen A, Blakemore C, Hannan AJ, Faull RL (2004) Delayed onset of Huntington's disease in mice in an enriched environment correlates with delayed loss of cannabinoid CB1 receptors. *Neuroscience* 123(1):207-12.

- Goldman-Racic PS (1996) regional and cellular fractionation of working memory. Proc Natl Acad Sci USA 93:13473-13480.
- Graybiel AM (1995) Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol (6):733-41.
- Greenberg HS, Werness SA, Pugh JE, Andrus RO, Anderson DJ, Domino EF (1994) Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers. Clin Pharmacol 55(3):324-328.
- Grotenhermen F (2001) Cannabis und Cannabinoide. Verlag Hans Huber. Bern.
- Guzman M, Sanchez C, Galve-Roperh I (2001) Control of the cell survival/death decision by cannabinoids. J Mol Med 78:613-25.
- Hart CL, van Gorp W, Haney M, Foltin RW, Fishman MW (2001) Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. Neuropsychopharmacology 25(5):757-65.
- Hepler RS und Frank IM (1971) Marijuana smoking and intraocular pressure. JAMA 217(10):1392.
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC (1990) Cannabinoid receptor localization in brain. Proc Natl Acad Sci USA 87:1932-1936.
- Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC (1991a) Characterization and localisation of cannabinoid receptors in rat brain; a quantitative in vitro autoradiographic study. J Neurosci 11:563-583.
- Herkenham M, Lynn AB, De Costa BR, Richfield EK (1991b) Neuronal localization of cannabinoid receptors in the basal ganglia of the rat. Brain Res 547:267-274.

- Hikosaka O und Wurtz RH (1985a) Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. Effect of muscimol and bicuculline in monkey superior colliculus. *J Neurophysiol* 53:266-291.
- Hikosaka O, Takikawa Y, Kowagoe R (2000) Role of basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiological Reviews* 80:953-978.
- Holdcroft A, Smith M, Jacklin A, Hodgson H, Smith B, Newton M, Evans F (1997) Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever. *Anaesthesia* 52:483-488.
- Hollister LE (1986) Health aspects of Cannabis. *Pharmacol Rev* 38:1-20.
- Howlett AC (1998) The CB-1 cannabinoid receptor in the brain. *Neurobiology of Disease* 5:405-416.
- Huber A und Kömpf D (1998) *Klinische Neuroophthalmologie*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart.
- Hutton SB, Joyce EM, Barnes TR, Kennard C (2002) Saccadic distractibility in first-episode schizophrenia. *Neuropsychologia*. 40(10):1729-36.
- Hutton SB, Huddy V, Barnes TR, Robbins TW, Crawford TJ, Kennard C, Joyce EM (2004) The relationship between antisaccades, smooth pursuit, and executive dysfunction in first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 56(8):553-9.
- Ilan AB, Smith ME, Gevins A (2004) Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology* 176(2):214-22.
- Isaac M und Holloway F (2005) Is cannabis an anti-antipsychotic? The experience in psychiatric intensive care. *Hum Psychopharmacol* 28.
- Iversen LL (2000) *The science of marijuana*. Oxford University Press. Oxford.

- Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Smith G (1981) Evaluation of intramuscular levonandrol and placebo in acute postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 21(8-9 Suppl):320-326.
- Jentsch JD, Andrusiak E, Tran A, Bowers MB, Roth RH (1997) Δ^9 -Tetrahydrocannabinol increases prefrontal catecholaminergic utilization and impairs spatial working memory in the rat: Blockade of dopaminergic effects with HA 966. *Neuropsychopharmacology* 16:426-432.
- Jockers-Scherübl MC, Matthies U, Danker-Hopfe H, Lang UE, Mahlberg R, Hellweg R (2003) Chronic cannabis abuse raises nerve growth factor serum concentrations in drug-naive schizophrenic patients. *J Psychopharmacol* (4):439-45.
- Jockers-Scherübl MC, Danker-Hopfe H, Mahlberg R, Selig F, Rentzsch J, Schurer F, Lang UE, Hellweg R (2004) Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations are increased in drug-naive schizophrenic patients with chronic cannabis abuse and multiple substance abuse. *Neurosci Lett* 371(1):79-83.
- Johns A (2001) Psychiatric effects of cannabis. *British J Psychiatrie* 178:116-122.
- Karoumi B, VentreDominey J, Vighetto A, Dalery J, Domato T (1998) Saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 77:9-19.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (2000) Principles of neural science.
- Katz B, Müller K, Helmle H (1987) Binocular eye movement recording with CCD arrays. *Neuroophthalmology* 7:81-91.
- Kearn CS, Blake-Palmer K, Daniel E, Mackie K, Glass M (2005) Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors enhances heterodimer formation: a mechanism for receptor cross-talk? *Mol Pharmacol* 67(5):1697-704.
- Kim J, Glahn DC, Nuechterlein KH, Cannon TD (2004) Maintenance and manipulation of information in schizophrenia: further evidence for impairment in the central executive component of working memory. *Schizophr Res* 68(2-3):173-87.

- Kleiber D und Kovar KA (1997) Auswirkungen des Cannabiskonsums. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- Klein TW, Lane B, Newton CA, Friedman H (2000) The cannabinoid system and cytokine network. *Proc Soc Exp Biol Med* 225(1):1-8.
- Kvalseth TO (1977) Effects of marijuana on human reaction time and motor control. *Percept Mot Skills* 45:935-9.
- Kunert HJ und Ebel H (1999) Neurophysiologische Auswirkungen der akuten und chronischen Cannabisintoxikation. In *Cannabis. Das unterschätzte Kraut*. Ariadne-Fach-Verlag. Aachen.
- Lane SD und Cherek DR (2002) Marijuana effects on sensitivity to reinforcement in humans. *Neuropsychopharmacology* 26(4):520-9.
- Lamers CTJ und Ramaekers JG (2001) Visual search and urban city driving under influence of marijuana and alcohol. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental* 16:393-401.
- Lasker AG und Zee DS (1997) Ocular motor abnormalities in Huntington's disease. *Vision Res* 37(24):3639-45.
- Lastres-Becker I, Bizat N, Boyer F, Hantraye P, Brouillet E, Fernandez-Ruiz J (2003) Effects of cannabinoids in the rat model of Huntington's disease generated by an intrastriatal injection of malonate. *Neuroreport* 14(6):813-6.
- Leigh RJ und Zee DS (1999) *The Neurology of Eye Movements*. Oxford University Press. Oxford.
- Leker RR, Gai N, Mechoulam R, Ovadia H (2003) Drug-induced hypothermia reduces ischemic damage: effects of the cannabinoid HU-210. *Stroke* 34(8):2000-6.

- Leung HC, Gore JC, Goldman-Rakic PS (2002) Sustained mnemonic response in the human middle frontal gyrus during on-line storage of spatial memoranda. *J Cogn Neurosci* 14(4):659-71.
- Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D (1999) Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 10:1665-1669.
- Lewin L (1931) *Phantastika. Narcotic and stimulating drugs their use and abuse.* Routledge & Kegan Paul. London.
- Lueck CJ, Tanycri S, Crawford TJ, Henderson L, Kennard C (1990) Antisaccades and remembered saccades in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 53:284-288.
- Lundqvist T (2005) Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol Biochem Behav* 81(2):319-30.
- Lupica CR und Riegel AC (2005) Endocannabinoid release from midbrain dopamine neurons: a potential substrate for cannabinoid receptor antagonist treatment of addiction. *Neuropharmacology* 48(8):1105-16.
- Mailleux P, Parmentier M, Vanderhaeghen JJ (1992) Distribution of cannabinoid receptor messenger RNA in the human brain: an in situ hybridization histochemistry with oligonucleotides. *Neurosci Lett* 31:200-204.
- Makela P, Wakeley J, Gijnsman H, Robson PJ, Bhagwagar Z, Rogers RD (2006) Low Doses of Delta-9 Tetrahydrocannabinol (THC) Have Divergent Effects on Short-Term Spatial Memory in Young, Healthy Adults. *Neuropsychopharmacology* 31(2):462-70.
- Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreakos E, Mechoulam R, Feldmann M (2000) The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 97(17):9561-9566.

- Marinol, Unimed Pharmaceuticals, Inc. Marinol Capsules product information 2001.
- Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofman A (1990) Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur Arch Psychiatrie Clin Neurosci* 240:1-4.
- McCaw EA, Hu H, Gomez GT, Hebb AL, Kelly ME, Denovan-Wright EM (2004) Structure, expression and regulation of the cannabinoid receptor gene (CB1) in Huntington's disease transgenic mice. *Eur J Biochem* 271(23-24):4909-20.
- McDonald J, Schleifer L, Richards JB, de Wit H (2003) Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology* 28(7):1356-65.
- McGurk SR, Coleman T, Harvey PD, Reichenberg A, White L, Friedman J, Parrella M, Davis KL (2004) Working memory performance in poor outcome schizophrenia: relationship to age and executive functioning. *J Clin Exp Neuropsychol* 26(2):153-60.
- Mechoulam R (1986) The pharmacohistory of cannabis sativa. In *cannabinoids as therapeutic agents*. Boca. CRC Press 1-19.
- Mechoulam R (2002) Discovery of endocannabinoids and some random thoughts on their possible roles in neuroprotection and aggression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 66(2-3):93-9.
- Melges FT (1976) Tracking difficulties and paranoid ideation during hashish and alcohol intoxication. *Am J Psychiatry* 133:1024-1028.
- Melis M, Perra S, Muntoni AL, Pillolla G, Lutz B, Marsicano G, Di Marzo V, Gessa GL, Pistis M (2004) Prefrontal cortex stimulation induces 2-arachidonoyl-glycerol-mediated suppression of excitation in dopamine neurons. *J Neurosci* 24(47):10707-15.
- Milea D, Lehericy S, Rivaud-Pechoux S, Duffau H, Lobel E, Capelle L, Marsault C, Berthoz A, Pierrot-Deseilligny C (2003) Antisaccade deficit after anterior cingulate cortex resection. *Neuroreport* 14(2):283-7.

- Mueser KT, Yarnold PR, Rosenberg SD, Swett C Jr, Miles KM, Hill D (2000) Substance use disorder in hospitalized severely mentally ill psychiatric patients: prevalence, correlates, and subgroups. *Schizophr Bull* 26(1):179-92.
- Müller N, Riedel M, Eggert T, Straube A (1999) Internally and externally guided voluntary saccades in unmedicated and medicated schizophrenic patients. Part II. Saccadic latency, gain, and fixation suppression errors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249(1):7-14.
- Müller-Vahl KR, Schneider U, Emrich HM (1999) Nabilone increases choreatic movements in Huntington's disease. *Mov Disord* 14(6):1038-40.
- Müller-Vahl K R, Koblenz A, Jobges M, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U (2001) Influence of treatment of tourette syndrome with delta⁹-tetrahydrocannabinol on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry* 34:19-24.
- Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jobges M, Kolbe H, Daldrup T, Emrich HM (2002) Treatment of Tourette's Syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (THC): A randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 35(2):57-61.
- Munro S, Thomas KL, und Abu-Shaar (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365:61-65.
- Nair NP, Lal S, Bloom DM (1985) Cholecystokinin peptides, dopamine and schizophrenia. A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 9(5-6):515-24.
- Nakamura EM, da Silva EA, Concilio GV, Wilkinson DA, Masur J (1991) Reversible effects of acute and long-term administration of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) on memory in the rat. *Drug Alcohol Depend* 28(2):167-75.
- Nieman DH, Bour LJ, Linszen DH, GoedeJ, Koelman JHTM, Gersons BPR, Ongerboer de Visser BW (2000) Neuropsychological and clinical correlates of antisaccade task performance in schizophrenia. *Neurology* 54:866-871.

- Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie H K (1980) Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 28:409-416.
- Panikashvili D, Mechoulam R, Beni SM, Alexandrovich A, Shohami E (2005) CB(1) cannabinoid receptors are involved in neuroprotection via NF-kappaB inhibition. *J Cereb Blood Flow Metab* 25(4):477-84.
- Paus T, Pertrides M, Evans AC, Meyer E (1993) Role of the anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual and speech responses: A positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology* 70(2):453-469.
- Park S und Holzman PS (1992) Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 55:105-116.
- Perry RJ und Zeki S (2000) The neurology of saccades and covert shift in spatial attention: an event-related fMRI study. *Brain* 123:2273-2288.
- Petro D und Ellenberger C (1981) Treatment of human spasticity with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Journal of Clinical Pharmacology* 21(Suppl 8-9):413-416.
- Pierrot-Deseilligny C, Rivaud B, Agid Y (1991a) Cortical Control of reflexive visually-guided saccades. *Brain*. Vol 114/3:1473-1485.
- Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y (1991b) Cortical control of memory-guided saccades in man. *Exp Brain Res* 83:607-617.
- Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Müri R, Vermersch A-I (1995) Cortical control of saccades. *Ann Neurol* 37:557-567.
- Pierrot-Deseilligny C, Ploner CJ, Müri RM, Gaymard B, Rvaud-Pechoux S (2002a) Effects of cortical lesions on saccadic eye movements in humans. *Ann N Y Acad Sci* 956:216-229.

- Pierrot-Deseilligny C, Müri RM, Rivaud-Pechoux S, Gaymard B, Ploner CJ (2002b) Cortical Control of spatial memory in humans: The visuo-oculomotor model. *Ann Neurol* 52:10-19.
- Pierrot-Deseilligny C, Müri RM, Ploner CJ, Gaymard B, Demeret S, Rivaud-Pechoux S (2003) Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain* 126:1460-73.
- Pierrot-Deseilligny C (2005) From the abducens nucleus to spatial memory: an ocular motor journey. *Rev Neurol* 161(5):549-65.
- Ploner CJ, Gaymard B, Rivaud S, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C (1998) Temporal limits of spatial working memory in humans. *Eur J Neurosci* 10:794-797.
- Ploner CJ, Rivaud-Péchéoux S, Gaymard B, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C (1999a) Errors of memory-guided Saccades in humans with lesions of the frontal eye field and the dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiology* 82:1086-1090.
- Ploner CJ, Gaymard BM, Rivaud-Pechoux S, Pierrot-Deseilligny C (2005) The prefrontal substrate of reflexive saccade inhibition in humans. *Biol Psychiatry* 57(10):1159-65.
- Pope HG jr, Grubler AJ, Yurgelun-Todd D (2001) Residual neuropsychologic effects of cannabis. *Curr Psychiatry Res* 3:507-512.
- Porcella A, Maxia C, Gessa GL, Pani L (2001) The synthetic cannabinoid Win 55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *Eur J Neurosci* 13(2):409-12.
- Porter AC und Felder CC (2001) The endocannabinoid nervous system: Unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther* 90(1):45-60.
- Postle BR, Berger JS, Taich AM, D'Esposito M (2000) Activity in human frontal cortex associated with spatial working memory and saccadic behavior. *J Cogn Neuroscience* 12 (Suppl) 2:2-14.

- Radant AD und Hommer DW (1992) A quantitative analysis of saccades and smooth pursuit during visual pursuit tracking. A comparison of schizophrenics with normals and substance abusing controls. *Schizophr Res* 6(3):225-35.
- Ramchandran RS, Manoach DS, Cherkasova MV, Lindgren KA, Goff DC, Barton JJ (2004) The relationship of saccadic peak velocity to latency: evidence for a new pro-saccadic abnormality in schizophrenia. *Exp Brain Res* 159(1):99-107.
- Reuter B, Rakusan L, Kathmanna N (2005) Poor antisaccade performance in schizophrenia: An inhibition deficit? *Psychiatry Res* 135(1):1-10.
- Richfield EK und Herkenham M (1994) Selektive vulnerability in huntington's disease: Preferential loss of cannabinoid receptors in lateral globus pallidus. *Ann Neurol* 36:577-584.
- Rivaud S, Müri RM, Gaymard B, Vermersch A-I, Pierrot-Deseilligny C (1994) Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. *Exp Brain Res* 102:110-120.
- Rivaud-Péchox S, Vermersch A-I, Gaymard B, Ploner CJ, Bejjani BP, Damier P, Demeret S, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C (2000) Improvement of memory-guided saccades in parkinson patients by high frequency subthalamic nucleus stimulation. *J Neurosurg Psychiatry* 68:381-384.
- Romero J, Lastres-Becker I, de Miguel R, Berrendero F, Ramos JA, Fernandez-Ruiz J (2002) The endogenous cannabinoid system and the basal ganglia. Biochemical, pharmacological, and therapeutic aspects. *Pharmacol Ther* 95(2):137-52.
- Rosas HD, Liu AK, Hersch S, Glessner M, Ferrante RJ, Salat DH, van der Kouwe A, Jenkins BG, Dale AM, Fischl B (2002) Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology* 58(5):695-701.
- Sachs L (1999) *Angewandte Statistik*. Springer Verlag. Berlin.
- Sanudo-Pena MC, Walker JM (1997) Role of the subthalamic nucleus in cannabinoid actions in the substantia nigra of rat. *Journal of Neurophysiology* 77:1635-1638.

- Schatz AR, Lee M, Condie RB, Pulaski JT, Kaminski NE (1997) Cannabinoid receptors CB1 and CB2: a characterization of expression and adenylate cyclase modulation within the immune system. *Toxicol Appl Pharmacol* 142:278-287.
- Schou J, Prockop LD, Dahlstrom G, Rohde C (1977) Penetration of delta-9-tetrahydrocannabinol and 11-OH-delta-9-tetrahydrocannabinol through the blood-brain barrier. *Acta Pharmacol Toxicol* 41(1):33-8.
- Schultes RE, Hoffmann A (1998) *Pflanzen der Götter*. AT Verlag. Aarau.
- Selemon LD und Goldman-Rakic PS (1988) Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed network subserving spatially guided behavior. *J Neurosci* 8:4049-68.
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS (2004) Evidence for progression in frontal cortical pathology in late-stage Huntington's disease. *J Comp Neurol* 468(2): 190-204.
- Sereno AB und Holzman PS (1995) Antisaccades and smooth Pursuit eye movements in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 37:394-401.
- Shi D, Friedman HR, Bruce CJ (1998) Deficits in smooth-pursuit eye movements after muscimol inactivation within the primate's frontal eye field. *J Neurophysiol* 80(1):458-64.
- Snyder, SH, Banerjee, SP, Yamamura, HI, Greenberg, D (1974) Drugs, neurotransmitters and schizophrenia. *Science* 184:1243–1253.
- Sawa A und Snyder SH (2002) Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science* 296(5568):692-5.
- Solowij N (1998) *Cannabis and cognitive functioning*. Cambridge University Press. Cambridge.

- Solowij N, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, Christansen K, Mc Ree B, Vene-detti J (2002) Cognitive functioning of long-term heavy cannabis seeking treatment. JAMA 287:1172-1174.
- Srivastava MD (1998) Delta⁹ tetrahydrocannabinol and cannabidiol alter cytokine produktion by immune cells. Immunopharmacology 40:179-85.
- Stapelton JM, Guthrie S, Linnoila M (1986) Effects of alcohol and other psychotropic drugs on eyemovements: Relevance to traffic savety. J Stud Alcohol 47(5):426-32.
- Stella N, Schweitzer P, Piomelli D (1997) A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. Nature 388:773-778.
- Sweeney JA, Mintun MA, Kwee S, Wisemann MB, Brown DL, Rosenberg DR, Carl JR (1996) Positron emissions tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. J Neurophysiol 75:454-68.
- Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ (1998) Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primates: saccades. J Neurophysiol 80:1911-1930.
- Takeda K und Funahashi S (2002) Prefrontal task-related activity representing visual cue location or saccade direction in spatial working memory tasks. J Neurophysiol 87(1):567-88.
- Thömke F (2001) Augenbewegungsstörungen. Ein klinischer Leitfaden. Thieme Verlag. Stuttgart.
- Tian JR, Zee DS, Lasker AG, Folstein SE (1991) Saccades in Huntington's disease: predictive tracking and interaction between release of fixation and initiation of saccades. Neurology 41(6):875-81.
- Turkanis SA und Karler R (1986) Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neuromuscular transmission in the frog. Neuropharmacology 26(11):1273-8.

- van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H (2002) Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 156(4):319-27.
- Varvel SA, Anum EA, Lichtman AH (2005) Disruption of CB(1) receptor signaling impairs extinction of spatial memory in mice. *Psychopharmacology* 179(4):863-72.
- Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia (2004) *Am J Psychiatry* 161(3):501-6.
- Vermersch A-I, Müri RM, Rivaud S, Vidailhet M, Gaymard B, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C (1996) Saccade disturbances after bilateral lentiform nucleus lesions in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 60:179-184.
- Vermersch A-I, Gaymard BM, Rivaud-Péchoux S, Ploner CJ, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C (1999) Memory-guided saccade deficit after caudate nucleus lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 66:524-527.
- Verrico CD, Jentsch JD, Roth RH (2003) Persistent and anatomically selective reduction in prefrontal cortical dopamine metabolism after repeated, intermittent Cannabinoid administration to rats. *Synapse* 49(1):61-6.
- Vidailhet M, Rivaud S, Gouider-Khouja N, Pillon B, Bonnet A-M, Gaymard B, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C (1994) Eye movement in parkinsonian syndroms. *Ann Neurol* 35:420-426.
- Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP Jr. (1985) Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 44(6):559-77.
- Wachtel SR, ElSohly MA, Ross SA, Ambre J, de Wit H (2002) Comparison of the subjective effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology* 161(4):331-9.
- Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M (1983) Metabolism, disposition and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 34:352-363.

- Waller CW (1984) Cannabinoids in glaukoma: The effects of different cannabinoids on intraocular pressure in the monkey. *The cannabinoids: Chemical, pharmacologic, and therapeutic aspects*. Academic press.
- White JM, Sparks DL, Stanford TR (1994) Saccades to remembered target location: an analysis of systematic and variable errors. *Vision Res* 34:79-92.
- Zachrisson O, de Belleruche J, Wendt KR, Hirsch S, Lindefors N (1999) Cholecystokinin CCK(B) receptor mRNA isoforms: expression in schizophrenic brains. *Neuro-report* 10(16):3265-8.
- Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Ingram WM, Reilly SM, Nunn AJ, Teare LJ, Fox PJ, Thompson AJ (2005) Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psych* 76(12):1664-9.
- Zangemeister WH und Mueller-Jensen A (1985) The coordination of gaze movements in Huntington's disease. *Neuroophthalmology* 5:193-206.

7 Anhang

Abkürzungsverzeichnis

2-AG	2-Arachidonylglycerol
AMG	Arzneimittelgesetz
BfAM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CAG	Trinucleotidsequenz Cytosin-Adenin-Guanin
CB-1 Rezeptor	Cannabinoidrezeptor, der vorwiegend im zentralen Nervensystem auftritt
CB-2 Rezeptor	Cannabinoidrezeptor, der vorwiegend peripher auftritt
CCD	Computer conducted diods (Computer gesteuerte Dioden)
CS	Colliculus superior
dIPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EMIT	Enzym Immuno Essay Test
FEF	frontal eye field (frontales Augenfeld)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
HCG	Humanes Choriongonadotropin
ICD	International Classification of Disease (Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IPS	intraparietaler Sulcus
LED	Leiste mit Licht emittierenden Dioden
M	Morbus
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
NST	Nucleus subthalamicus
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SE	Standard Error (Standard Fehler)
SnPr	Substantia nigra Pars reticulata
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Computerprogramm zur statistischen Datenanalyse)
THC	delta-9-Tetrahydrocannabinol
11-OH THC	11-Hydroxy-Tetrahydrocannabinol
THC-COOH	Delta-9-Tetrahydrocannabinol-Carbonsäure
ZNS	zentrales Nervensystem

Danksagung

Mein Dank gilt Dr. med. Andreas Stadelmann und PD Dr. med. Christoph J Ploner für die Überlassung des Themas und die Unterstützung während der praktischen Arbeitsphase. Insbesondere möchte ich Herrn PD Dr. med. Ploner für die zuverlässige, kompetente und engagierte Unterstützung und Begleitung bei der Entstehung der Arbeit danken.

Weiterhin möchte ich den Probanden und den Mitarbeitern der Charité danken, die an der Durchführung der Experimente und deren Auswertung beteiligt waren.

Gitta und Norbert, meinen wundervollen Schwiegereltern eine großes Dankeschön für Hilfe und Unterstützung in Krisen jeder Art.

Herzensdank an meine Männer.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die hier vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, dass sie auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und dass die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den

Andrea Tschirch